ACTES

du

36ème Colloque

BIOTECHNOCENTRE

17-18 octobre 2024

La Ferme de Courcimont

(Nouan le Fuzelier)

Avec le concours du Conseil Régional

Christian ANDRES, Université de Tours, andres@med.univ-tours.fr –Hélène BENEDETTI, CBM CNRS Orléans, helene.benedetti@cnrs-orleans.fr , - Franck BRIGNOLAS, Université d'Orléans, franck.brignolas@univ-orleans.fr - Bertrand CASTAING, CBM CNRS Orléans, castaing@cnrs-orleans.fr - Jean-Claude CHENIEUX, Université de Tours, chenieux@univ-tours.fr – Jean-Louis DACHEUX, INRAE CNRS Nouzilly, jean- louis.dacheux@orange.fr – Catherine DAGORN-SCAVINER, catherine.dagorn-scaviner@orange.fr – Agnès DELMAS, CBM CNRS Orléans, agnes.delmas@cnrs-orleans.fr - Isabelle GILLAIZEAU, ICOA Université d'Orléans, isabelle.gillaizeau@univ-orleans.fr Denis MARCHAND, polepharma, denis.marchand@polepharma.com– Aurélien MONTAGU, Le Studium, aurelien.montagu@lestudium-ias.fr – Emilie MUNNIER, Université de Tours, emilie.munnier@univ-tours.fr - Gilles PILATE, INRAE Ardon-Orléans, gilles.pilate@inrae.fr - Henri SALMON, INRAE Nouzilly, hsalmoncr@gmail.com – Christelle SUPPO, responsable ED 549, christelle.suppo@univ-tours.fr, Catherine TARAGNAT, INRAE Nouzilly, catherine.taragnat@inrae.fr - Dieudonnée TOGBE, CNRS Université d'Orléans, dieudonnee.togbe@cnrs-orleans.fr - Marie- Claude VIAUD-MASSUARD, Université de Tours, marie-claude.viaud-massuard@univ-tours.fr

Présidente : Marc BERTRAND, Technologie Servier, Orléans, mab.marc.bertrand@gmail.com

Secrétariat : Nathalie RICHE, Université de Tours, biotechnocentre@sfr.fr

Table des matières

Edito du Président de Biotechnocentre	page 3
Liste des Conférences	pages 4 à 6
Résumé des conférences	pages 7 à 35
Liste des Pitchs de poster	pages 36 à 37
Liste des Posters	pages 38 à 42
Résumé des Posters	pages 43 à 101
Liste alphabétique des résumés	pages 102
Pages pour prise de notes	pages 103 à 111
Programme du colloque	pages 112 à 113

Chères et chers collègues, chères doctorantes et chers doctorants,

C'est un plaisir de vous accueillir au 36ème colloque de Biotechnocentre en tant que Président pour 2024 et 2025 après avoir été le trésorier de l'association sur de nombreuses années.

Cette année est toute particulière puisque le soutien du Conseil Régional Centre-Val de Loire, dans le cadre du 2ème réseau thématique recherche (RTR2) dont Biotechnocentre a bénéficié pendant 5 ans, s'est terminé en décembre dernier. Grace à notre avance de trésorerie, nous continuons en 2024 à réaliser les activités habituelles de l'association (une journée thématique, un colloque avec remise de prix aux meilleures présentations de doctorants de l'Ecole Doctoral SSBCV, les 2 Lettres annuelles d'information et la mise à jour régulière du site avec les actualités) à l'exception des bourses de mobilité européenne mises en place depuis 5 ans.

Le conseil régional qui nous soutient depuis de nombreuses années est maintenant en train de revoir ses dispositifs de financement de réseaux de recherche. Le nouvel appel à projet devrait être finalisé début 2025 et c'est bien sûr une source d'inquiétude pour les activités proposées par notre association. A ce jour, ces nouveaux 'Réseaux d'Innovation Ouverte de Recherche-Action', nom pas définitif, devraient correspondre à des projets sur des sujets sociétaux, répondant à des enjeux territoriaux et émergents de collectifs de chercheurs, d'entreprises et d'associations de la société civile à organiser. Nous verrons alors si Biotechnocentre peut encore apporter une aide au Conseil Régional dans le cadre de cette nouvelle organisation, ainsi qu'aux chercheurs et partenaires en sciences de la vie de la région, et peut-être revoir les activités proposées pour pouvoir être retenu pour un financement.

Comme il est possible que ce soit difficile, l'association devra peut-être se tourner vers d'autres sources de financement pour lesquelles quelques pistes existent mais incertaines et toutes à construire ; et devra ici également peut-être revoir sa copie en tenant compte de l'ensemble des animations existant aujourd'hui en sciences de la vie en région centre.

Mais pour aujourd'hui ; le colloque qui nous réunit s'annonce très attrayant (programme disponible à le fin du livret), avec comme les années passées une diversité thématique qui colle avec la diversité des axes de recherche en région (chimie, sciences animales et végétales, santé humaine), diversité qui fait tout l'intérêt d'un tel colloque pour suivre le progrès de nos recherches et favoriser l'ouverture d'esprit de toutes et tous, malgré cette période où les colloques spécialisés voire hyper-spécialisés sont ceux qui sont le plus retenus par les chercheurs.

Au nom du Conseil d'Administration, j'adresse tous mes remerciements aux Instituts de le région (INRAE, CNRS, Universités d'Orléans et de Tours avec l'Ecole Doctorale SSBCV) ainsi qu'aux entreprises et associations (Beauval Nature, Néovirtech, AgroBio, GreenPharma et Glycodiag) qui participent tous et toutes à nos actions par leur soutien financier.

Merci également aux membres du CA de Biotechnocentre, tous bénévoles, à tous les intervenants d'aujourd'hui pour avoir accepté de parler de leurs activités, et aussi à vous toutes et tous qui participez à ce 36ème colloque. Votre présence est notre meilleur soutien.

Pour finir je vous souhaite de bien profiter de ces deux jours d'échanges conviviaux dans les sciences de la vie, échanges multi-domaines et multigénérationnels, pour une saine stimulation de nos développements scientifique et personnel.

Bien à vous

Marc BERTRAND

Président de Biotechnocentre

Conférences

(Numérotation selon le déroulé du colloque)

1. **Développements de méthodes pour accélérer le criblage de petites molécules**
   Gilles LABESSE**,** Centre de Biologie Structurale, CNRS UMR5048, INSERM U1054,Montpellier
2. **The synaptic plasticity protein Arc is essential for maternal and social behaviors in mice**
   Ana DUDAS, INRAE, CNRS, Université de Tours, UMR PRC, 37380, Nouzilly, France
   Ecole Doctorale SSBCV549, Filière AEB (Agronomie, Environnement, Biodiversité)
3. **L'invalidation du transporteur de fructose perturbe la spermatogenèse et la stéroïdogenèse chez la souris**
   Aikaterini KALLIANIOTI, INRAE, CNRS, Université de Tours, UMR PRC, 37380, Nouzilly, France
   Ecole Doctorale SSBCV549, Filière AEB (Agronomie, Environnement, Biodiversité)
4. **Elucidating the missing step in the biosynthesis of pachysiphine: the precursor of the anticancer conophylline from *Tabernaeamontana elegans***
   Enzo LEZIN, Biomolécules et Biotechnologies Végétales, BBV, EA2106, Université de Tours, Tours, France
   Ecole Doctorale SSBCV549, Filière C2B (Chimie, Biophysique, Biotechnologies)
5. **Valorisation d'une plante et de ses actifs : Apport des réseaux moléculaires – combinaisons entre chimie et biologie**
   Océane BUSONT, ICOA, UMR7311, Université d'Orléans, 1 Rue de Chartres, Orléans, France
   Ecole Doctorale SSBCV549, Filière C2B (Chimie, Biophysique, Biotechnologies)
6. **Beauval Nature : des missions qui changent le monde**
   Baptiste MULOT, Association Beauval Nature, 41110 Saint-Aignan, France
7. **Design, synthèse, validations cellulaires et précliniques d'inhibiteurs sélectifs de LIM Kinases**
   Hélène BENEDETTI et Sylvain ROUTIER, Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans et Institut Chimie Organique et Analytique, Orléans, France
8. **New approches to iminoglycoside mimics by means of organometallic intermediates**
   Killian TIGER, ICOA, Université d'Orléans, France
   Ecole Doctorale SSBCV549, Filière C2B (Chimie, Biophysique, Biotechnologies)
9. **Understanding enzyme activity in crowded environments mimicking the extracellular matrix**
   Josipa CECIC VIDOS, Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans, France
   Ecole Doctorale SSBCV549, Filière C2B (Chimie, Biophysique, Biotechnologies)

10. **Development and characterization of single-domain antibodies (VHHs) targeting serotonin 5-HT7 receptor for application in GPCR Drug Discovery**
Ana NOVAK, Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans, France
Ecole Doctorale SSBCV549, Filière C2B (Chimie, Biophysique, Biotechnologies)

11. **Comparative effects of neonicotinoids and newly introduced pesticides on human α7 and mammalian α4β2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors**
Sarah KAAKI, Laboratoire de Physiologie, Ecologie et Environnement (P2E) EA 1207, 45067 Orléans, France
Ecole Doctorale SSBCV549, Filière NEC (Neurobiologie, Ethologie, Cognition)

12. **Quelles forêts demain ? L'adaptation de la gestion forestière au changement climatique**
Frédéric ARCHAUX, INRAE EFNO, Domaine des Barres, Nogent-sur-Vernisson, France

13. **Plasticité du vivant, plasticité en neurobiologie: une cartographie conceptuelle.**
Antonine NICOGLOU, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBraiN U1253, Université de Tours, Tours, France

14. **Le programme France 2030 "Loire Val-Health"**
Philippe ROINGEARD, Université de Tours, Tours, France

15. **Migration des spermatozoïdes dans le tractus génital femelle de mammifères : imagerie in vivo, mécanismes biologiques et modèle de contraception humaine.**
Xavier DRUART, INRAE, CNRS, Université de Tours, UMR PRC, 37380, Nouzilly, France

16. **Analyses fonctionnelles de variants génétiques du gène *SOD1* dans la Sclérose Latérale Amyotrophique, un gène cible d'une thérapeutique par ASO.**
Léa BEDJA-IACONA, Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBraiN U1253, 37032, Tours, France
Ecole Doctorale SSBCV549, Filière 2IP (Infectiologie, Immunologie, Physiopathologie)

17. **Inflammasome regulation during bacterial and fungal superinfection in cystic fibrosis**
Sandra KHAU, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, UMR1100, Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), 37012 Tours, France
Ecole Doctorale SSBCV549, Filière 2IP (Infectiologie, Immunologie, Physiopathologie)

18. **Determining the subcellular localization of *Salmonella* Typhimurium in caecal epithelial and immune cells in a mouse model of gastroenteritis**
Cassandra LOPATYNSKI, INRAE, Université de Tours, ISP, F-37380 Nouzilly, France
Ecole Doctorale SSBCV549, Filière 2IP (Infectiologie, Immunologie, Physiopathologie)

19. **Training protocol with sheep (Ovis aries) for non restrained and voluntary EEG Recordings**
Inès ACHIN, INRAE, CNRS, Université de Tours, UMR PRC, 37380 Nouzilly, France
Ecole Doctorale SSBCV549, Filière NEC (Neurobiologie, Ethologie, Cognition)

20. **Malade de Parkinson à 30ans : une chance ?**
Guillaume BRACHET, CXS Therapeutics, Fondettes, France

21. **Les composés mésoioniques, de nouveaux outils pour la chemobiologie**
Frédéric TARAN, Service de Chimie Bioorganique et de Marquage, CEA Saclay, Université Paris-Saclay, 91190 Gif sur Yvette

22. **Bioinspired synthesis and development of a new family of antibacterial lactones against multi-resistant strains**
    Enzo EDDEBBARH, SIMBA EA 7502, ISP INRAE Université de Tours, Tours, France
    Ecole Doctorale SSBCV549, Mobilité européenne
23. **Exploring SUMOylation of the DNA-damage sensor PARP1**
    Lucija MANCE, Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans, France
    Ecole Doctorale SSBCV549, Mobilité européenne
24. **L'esprit d'entreprendre, un outil d'insertion professionnelle et une opportunité de carrière.**
    Christelle RIVAS, Direction Générale des Services, Université de Tours, Tours, France
25. **Génération de nano-anticorps innovants à l'aide de vésicules extracellulaires pour le diagnostic médical**
    Alain ROUSSEL, LISM, CNRS-UMR 7255, Marseille, France

RESUMES DES CONFERENCES

Développements de méthodes pour accélérer le criblage de petites molécules

Muriel GELIN, Jean-Luc PONS, Corinne LIONNE, Jean-François GUICHOU, Gilles LABESSE

Centre de Biologie Structurale, UMR5048 CNRS – U1054 INSERM – Univ. Montpellier

Le développement de sondes biologiques et/ou médicaments s'appuie sur la conception de ligands affins pour une (ou plusieurs) cible(s) thérapeutique(s). Une approche rationnelle s'appuie sur l'analyse fine des interactions protéine-ligands. La détermination expérimentale à haute résolution par cristallographie peut permettre la détermination de certains de ces complexes. D'autres impliquent la modélisation des cibles et l'amarrage virtuel de ces ligands. Une fois les premiers ligands identifiés, le choix et la mise en œuvre de leurs modifications chimiques doivent amener à l'optimisation des premières touches en tête de série.

Au laboratoire nous développons des approches combinant criblages expérimentaux, chimie 'douces' – ou chimie click – et modélisation in silico. Je présenterai ces méthodologies et des exemples d'applications.

The synaptic plasticity protein Arc is essential for maternal and social behaviors in mice

Ana DUDAS[1], Nicolas AZZOPARDI[1], Anil ANNAMNEEDI[1,2,3], Gaëlle LEFORT[1], Benoît PIEGU[1], Emmanuel PECNARD[1], Lucile DROBECQ[1], Anne-Charlotte TROUILLET[1], Pablo CHAMERO[1], Lucie PELLISSIER[1]

[1] INRAE, CNRS, Université de Tours, PRC, 37380, Nouzilly, France, [2] LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies, 45000, Orléans, France, [3] Department of Biotechnology, School of Bioengineering, SRM Institute of Science and Technology, Kattankulathur-603203, Tamilnadu, India

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication rare mais grave des traitements hépariniques, fréquemment associée à des thromboses. Les anticorps (Ac) d'isotype IgG dirigés contre le facteur plaquettaire 4 modifié par l'héparine (anti-FP4/H) jouent un rôle central dans la TIH, en activant les plaquettes et les leucocytes via le récepteur FcγRIIA. Certains patients développent simultanément des Ac d'isotype IgG dirigés contre le FP4 natif (anti-FP4) mais leur implication dans la physiopathologie des TIH reste peu connue. Dans ce contexte, l'objectif de cette étude a été d'évaluer l'impact de la présence conjointe des 2 types d'Ac, anti-FP4/H et anti-FP4, sur l'activation cellulaire et la formation de thromboses. Pour cela, deux Ac monoclonaux chimériques, un anti-FP4/H (5B9) et un anti-FP4 (1E12), mimant ceux développés chez les patients atteint de TIH ont été utilisés.

5B9 (20 µg/mL) induit typiquement une activation des plaquettes uniquement en présence de concentrations thérapeutiques d'héparine. Mais lorsqu'il est co-incubé avec une très faible concentration d'1E12 (0,5 µg/mL), une activation plaquettaire significative en l'absence d'héparine est observée. Cette coopération fonctionnelle entre ces deux Ac spécifiques du FP4 est Fc-dépendante puisqu'elle est inhibée par IV.3, Ac qui bloque FcγRIIA. De plus, cette activation n'est pas observée si les fragments Fab'2 de 1E12 et 5B9 sont testés. Cette coopération pourrait résulter d'une augmentation significative de la fixation de 5B9 à la surface des plaquettes en présence de 1E12, comme nous l'avons montré en CMF. De plus, 5B9 augmente aussi la fixation de 1E12 à la surface des plaquettes. Dans un modèle de thrombose *ex vivo* en conditions de flux, lorsque du sang total est incubé sans héparine avec 5B9 et une faible concentration de 1E12, de nombreux agrégats leuco-plaquettaires riches en fibrine, et similaires à ceux obtenus lorsque 5B9 est incubé seul en présence d'héparine, sont observés.

Pour la première fois, nous avons démontré l'existence d'une coopération fonctionnelle entre des anticorps anti-FP4 de spécificité différente. Bien que les mécanismes moléculaires à la base de cette synergie soient encore inconnus, nos résultats soulignent le rôle majeur des fragments Fc des deux types d'anticorps. Ces résultats suggèrent que la présence conjointe d'IgG anti-FP4 et anti-FP4/H pourrait favoriser l'activation plaquettaire et le risque de thromboses au cours de la TIH, même après arrêt de l'héparine.

Mots-clés : Thrombopénie induite par l'héparine, Plaquettes, Anticorps, Thrombose.

L'invalidation du transporteur de fructose perturbe la spermatogenèse et la stéroïdogenèse chez la souris

Aikaterini Kallianioti[1], Guillaume Bourdon[1], Jeremy Grandhaye[1], Claire Chevaleyre[1], Frederic Chalmel[2], Christelle Ramé[1], Christine Longin[3], Soulaimane Aboulouard[4], Eli Sellem[5], Ingrid Plotton[6], Michel Salzet[4], Véronique Douard[7], Pascal Froment[1]

[1]CNRS, IFCE, INRAE, University of Tours, PRC, 37380, Nouzilly, France ; [2]Irset, 35000, Rennes, France ; [3]ISC MIMA2, INRAE, 78350, Jouy-en-Josas, France ; [4]Laboratory PRISM U1192 Inserm, University of Lille, 59655, Villeneuve d'Ascq, France ; [5]ALLICE, 75012, Paris, France ; [6]HCL,69500, Bron, France ; [7]Food Microbial Ecology Lab - Micalis, 78350, Jouy-en-Josas, France

Antibody-drug conjugates (ADC) are the pinnacle of vectorized chemotherapy against cancer, with 14 approved ADCs worldwide and hundreds more under clinical trials. However, most ADCs are derived from a full immunoglobulin-G (IgG) and are associated with suboptimal solid tumor penetration and Fc-mediated toxicities. Antibody fragment-drug conjugates (FDC) could thus be an alternative. Nevertheless, innovative solutions are needed to implant conjugation sites on the single chain fragment variable (scFv) format, which is the backbone from which many other antibody formats are built. In addition, the bioconjugation site has an utmost importance to optimize bioconjugates.

Considering these observations, here we assess the impact of different locations of a site-specific bioconjugation motif on variable domains in eight engineered anti-HER2 scFv (H0C2-S1 to H0C2-S8) produced in CHO cells. For this purpose, we explored different positions for the incorporation of two cysteines in these scFv using two strategies (linear vs conformational). We evaluated on each scFv the impact on proteins characteristics and the controlled bioconjugation process of a single monomethyl auristatin F (MMAF) molecule.

Our results showed no proteolysis issue and satisfying production yields in CHO cells for new scFv H0C2.S1 to H0C2.S8. Four scFv (H0C2.S3 to H0C.S6) displayed excellent bioconjugation ability, on which we evaluated the integrity, the affinity to HER2, the stability, and the cytotoxicity *in vitro*, on both native and conjugated forms. In comparison to previously described 4D5.2-MMAF, two new fragment-drug conjugates (FDCs), H0C2.S4-MMAF and H0C2.S6-MMAF, exhibited enhanced ability to kill *in vitro* HER2-positive SK-BR-3 cells at picomolar concentrations while sparing HER2-low MDA-MB-231 cells.

Until recently most innovation in the ADC field involved the chemical part of the ADC. This work represents an important optimization step in the design of more complex and effective conjugates towards future *in vivo* translation to evaluate their full potential. Protein engineering for control bioconjugation and high loading payload are on the rise, in particular for new vector format based antibody.

Keywords: drug delivery, antibody-drug conjugate (ADC), fragment-drug conjugate (FDC), molecular engineering, bioconjugation

Elucidating the missing step in the biosynthesis of pachysiphine: the precursor of the anticancer conophylline from *Tabernaeamontana elegans*

Enzo Lezin[1], Mickaël Durand[1], Clément Cuello[1], Pierre LePogam[2], Caroline Birer Williams[1], Thomas Perrot[1], Audrey Oudin[1], Nathalie Giglioli-Guivarc'h[1], Nicolas Papon[3], Benoit St-Pierre[1], Mehdi Beniddir[2], Sébastien Besseau[1] and Vincent Courdavault[1]

[1] Biomolécules et Biotechnologies Végétales, BBV, EA2106, Université de Tours, Tours, France.[2] Equipe Chimie des Substances Naturelles, BioCIS, Université Paris-Saclay, CNRS, Châtenay-Malabry, France.[3] Univ Angers, Univ Brest, IRF, SFR ICAT, F-49000 Angers, France.

Monoterpene indole alkaloids (MIAs) are specialized plant metabolites that formed a rich class of molecules with complex structures and important pharmacological properties. Although the whole biosynthetic pathway of several MIAs has been elucidated in the last decade, the biosynthesis of pachysiphine isolated from *T. elegans*, is incomplete. This MIA is the precursor of the anticancer conophylline, a dimer of pachysiphine derivates. To date, nine of the ten enzymatic steps required for pachysiphine synthesis from the central MIA precursor strictosidine are characterized. The last step between tabersonine and pachysiphine remains unknown so we searched a cytochrome P450 responsible of the tabersonine epoxidation. To gain insight into pachysiphine synthesis, the genome of *T. elegans* was sequenced. By analysing the obtained genome, 20 candidate genes encoding P450 have been identified by homology sequence with already characterized epoxidases. These bait enzymes are involved in tabersonine epoxidation from the *Catharanthus roseus* plant model, such as Tabersonine-EpoXidase-1 (TEX1) or Tabersonine-3-Oxygenase (T3O). Then, each epoxidase-like candidate from *T. elegans* has been amplified from genomic DNA and cloned into a plant expression vector. To test their activities, they were transiently overexpressed in *Nicotiana benthamiana* and assayed with tabersonine. Interestingly, we found two candidates that formed a new compound corresponding to pachysiphine and confirmed by NMR, named pachysiphine synthase (PS). Furthermore, in recombinant yeast, we could combine this PS from *T. elegans* with already known tabersonine modifying enzymes from *C. roseus* to engineer the synthesis of non-natural pachysiphine derivates with potential new pharmacological properties.

Keywords: monoterpene indole alkaloid, pachysiphine, epoxidation, genome sequencing, P450 functional validation

Valorisation d'une plante et de ses actifs : Apport des réseaux moléculaires – combinaisons entre chimie et biologie

Océane Busont[1,2], David Da Silva[1], Aline Robert Hazotte[2], Emilie Destandau[1]

[1] ICOA, UMR7311, Université d'Orléans, 1 Rue de Chartres, Orléans, France, [2] Shiseido Group Europe Innovation Center, 4 av. du Gén de Gaulle, 45140 Ormes, France

Les consommateurs de produits cosmétique sont de plus en plus en demande de produits naturels, avec un potentiel actif important et scientifiquement prouvé. Ainsi pour répondre à des enjeux environnementaux et commerciaux, les entreprises cosmétiques réalisent de plus en plus de recherches sur leurs actifs et les plantes dont ils proviennent. A ce jour, de nombreux outils analytiques sont à disposition pour la caractérisation et l'identification moléculaire d'extraits naturels. Les réseaux moléculaires par exemple, qui grâce à de l'analyse non ciblée des spectres de fragmentation MS/MS, vont permettre de cartographier et regrouper par similarité les composés présents dans l'extrait. Ces réseaux combinés à d'autres outils d'annotations (tels que TimaR, SIRIUS, …) permettent d'augmenter la confiance dans l'identification des molécules. Dans cette étude, nous avons voulu évaluer les apports et limites de cette approche dans la valorisation d'une plante de la famille des Théacées et de ses 3 organes (fleurs, feuilles et racines) en combinant réseau moléculaire et activité biologique des extraits.

Pour ce faire, une extraction aux ultrasons avec un solvant hydroalcoolique a été réalisée afin d'obtenir une large gamme de polarité des 3 organes. Ils ont ensuite été analysés par UHPLC-HRMS/MS-QTOF en mode négatif et positif afin de réaliser les réseaux moléculaires. Pour compléter cette cartographie, des tests d'activités biologiques (tyrosinase, collagénase, superoxyde dismutase, cyclooxygénase-2) ont été réalisés sur les extraits et ont pu être incrémentés dans les réseaux afin de corréler de potentiel relations structures-activités.

Cette étude a permis d'identifier certains artéfacts dans la construction des clusters. Malgré une bonne attribution des différents ions et adduits, ces derniers se retrouvent dans le cluster sans être concaténés. Outre cette limitation, certains clusters spécifiques des feuilles (tels que les flavonoïdes glycosylés et gallotannins) ou d'autres des fleurs et racines (tels que les saponines et pro cyanidines) avec un haut degré de confiance ont été mises en avant.

Ce travail a pu mettre en lumière l'intérêt des réseaux moléculaires couplés aux activités biologiques afin de permettre aux industries cosmétiques d'aller plus loin dans l'identification et la connaissance de leurs ingrédients.

Mots-clés: UHPLC-HRMS²-QTOF, Réseaux moléculaires, activités biologiques, plantes

Beauval Nature : des missions qui changent le monde

Baptiste MULOT

Association Beauval Nature, 41110 Saint-Aignan

L'association Beauval Nature a été créée en 2009 par les fondateurs du ZooParc de Beauval. Association loi 1901 reconnue d'intérêt général, elle œuvre pour financer ou participer au financement de programmes de conservation et de recherche qui préservent et protègent la biodiversité à travers le monde. Elle sensibilise aussi le grand public à l'importance de la biodiversité.

Créée à l'origine pour reprendre le soutien apporté à la conservation in-situ par le ZooParc de Beauval depuis son ouverture, l'association a grandi et soutient aujourd'hui plus de 70 programmes, aussi bien dans les pays en voie de développement qu'en Europe et même en France.

Les espèces cibles sont variées et l'attention est surtout mise sur la pérennité des soutiens apportés aux ONG locales. De l'orang-outan en Malaisie, au tapir au Brésil, en passant par le pélobate brun et l'outarde en région Centre Val de Loire, le cœur de Beauval Nature est d'aider la biodiversité aux quatre coins de la planète.

Aujourd'hui l'association travail avec un budget compris entre 2,5 et 3 millions d'euros et emploie une vingtaine de salariés, essentiellement experts de terrain. Des naturalistes, des chercheurs, des vétérinaires et soigneurs, tous œuvrent pour, à leur manière et à leur échelle, préserver et protéger la biodiversité.

Le Centre de Soins Faune Sauvage Françoise Delord permet à Beauval Nature de participer, au milieu d'autres acteurs majeurs, à la protection de la biodiversité locale.

Un magazine et un lieu de rencontre, d'échange et de découverte (la Maison Beauval Nature, au sein du ZooParc de Beauval) viennent compléter cette équipe afin de sensibiliser le plus grand nombre aux enjeux qui pèsent sur la biodiversité.

Pour assurer son financement, Beauval Nature rassemble autour d'elle des particuliers et des entreprises qui sont ainsi sensibilisés comme le grand public.

Mots-clés: association, biodiversité, conservation, recherche

Design, synthèse, validations cellulaires et précliniques d'inhibiteurs sélectifs de LIM Kinases

Hélène Bénédetti[1] & Sylvain Routier,[2] Pascal Bonnet,[2] Regis Brion,[3] Franck Verrecchia,[3] Fanny Coulpier,[4] Piotr Topilko,[4] Sebastian Mathea,[5] Stephan Knapp,[5] Pierre François Cartron,[3] Christian Andres,[6] Patrick Vourc'h,[6] Samia Aci-Sèche,[2] Béatrice Vallée,[1] Karen Plé [2]

[1] Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans, [2] Institut de Chimie Organique et Analytique, Orléans, [3] Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée, Nantes, [4] Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Paris, [5] Buchmann Institute for Molecular Life Sciences, Frankfurt am Main, Germany, [6] i-Brain, Tours

LIMK1 et LIMK2 sont deux serine/thréonine/tyrosine kinases impliquées dans le remaniement du cytosquelette. En phosphorylant la cofiline, un facteur de dépolymérisation de l'actine, elles l'inactivent et favorisent la polymérisation de l'actine et l'accumulation de fibres de stress dans les cellules qui acquièrent un phénotype invasif. Les LIMKs sont aussi impliquées dans la dynamique des microtubules mais les mécanismes moléculaires impliqués sont inconnus à ce jour. Ces fonctions moléculaires permettent aux LIMKs d'être impliquées dans de nombreux processus cellulaires fondamentaux tels que la migration cellulaire, la division, la différentiation, l'apoptose, l'endocytose, le trafic intracellulaire et la plasticité neuronale. Lorsque les LIMKs sont dérégulées, ces processus cellulaires sont affectés générant diverses pathologies. Les LIMKs ont ainsi été impliquées dans diverses pathologies et constituent des cibles thérapeutiques intéressantes dans différents cancers (sein, prostate, os, glioblastome, leucémie), plusieurs pathologies neuronales (Parkinson, SLA, Neurofibromatose de type 1 et 2,…) et des infections virales. Depuis une quinzaine d'année diverses petites molécules chimiques inhibant les LIMKs ont été développées et testées parfois avec succès sur ces pathologies en préclinique mais aucune n'a atteint les tests cliniques à cause notamment de leur manque de spécificité générateur d'effets secondaires. Notre consortium, constitué d'équipes de biologie du CBM, de chimie médicinale et de modélisation moléculaire de l'ICOA a pu imaginer, synthétiser et caractériser *in vitro* et *in cellulo* une librairie de plus de 200 petites molécules inhibitrices des LIMKs ayant des squelettes originaux et présentant une forte spécificité. Soutenu par différents types de financements (régionaux : APR-IR (société KeyObs), nationaux : ANR, ARSLA, institutionnels : prématuration CNRS et de valorisation : C-Valo) et en collaboration avec des chercheurs spécialisés en biologie structurale (RX, Frankfurt) et dans le développement de modèles précliniques adaptés (ostéosarcome, neurofibromatose type 1, SLA, glioblastome), notre consortium a obtenu des résultats très prometteurs qui nous encouragent à poursuivre le développement de cette famille de molécules au-delà des tests précliniques.

Mots-clés : synthèse, modélisation, optimisation « hit to lead", LIM kinases, cytosquelette, ostéosarcome, SLA, glioblastome, Neurofibromatose de type 1

NEW APPROCHES TO IMINOGLYCOSIDE MIMICS BY MEANS OF ORGANOMETALLIC INTERMEDIATES

Killian TIGER,[1] Jérôme THIBONNET,[2] Isabelle GILLAIZEAU,[1]* Cyril NICOLAS[1]*

[1] *ICOA, Université d'Orléans and CNRS, UMR 7311, rue de Chartres, 45067 ORLEANS,* [2] *SIMBA, Université de Tours, EA7502, UFR des Sciences Pharmaceutiques, 31 avenue Monge, 37200 TOURS*

In recent years, iminosugars and related alkaloids have been increasingly recognized as major carbohydrate mimics and potential or proven therapeutic agents for a variety of diseases such as diabetes, viral infections, lysosomal disorders etc. In this context, our group and others have therefore actively sought new iminosugar derivatives designed to exhibit enhanced efficacy and selectivity towards specific enzymes, and have focused on the synthesis of iminoglycoside analogues. Of particular interest are derivatives in which the "aglycone" is linked to the anomeric carbon by a C–C bond (imino-*C*-glycosides). These compounds have been shown to have exquisite selectivity and potent activity as glycosidase inhibitors, for example towards Glucocerebrosidase (GCase), the enzyme involved in Gaucher disease.

Recently, we have demonstrated that *N-tert*-butanesulfinylglycosylamines **1** are favorable precursors for the stereocontrolled synthesis of iminosugar derivative with defined pseudo-anomeric configuration (**Nu** = n-Alk, (Het)Ar, $SnBu_3$, etc.). In continuation of this work, we have investigated the addition of various lithiated compounds to glycosylamines **1**.[3] These reactions were found to be very efficient, leading for example to chain-extended metalated aminoalditols **2** (**Nu** = $SiR_1R_2R_3$) or precusors of original amino-acid based iminosugars (**Nu** = $C(SMe)_3$) in a stereocontrolled and tunable manner (The chiral auxiliary directs the stereoselectivity at *C*-1).

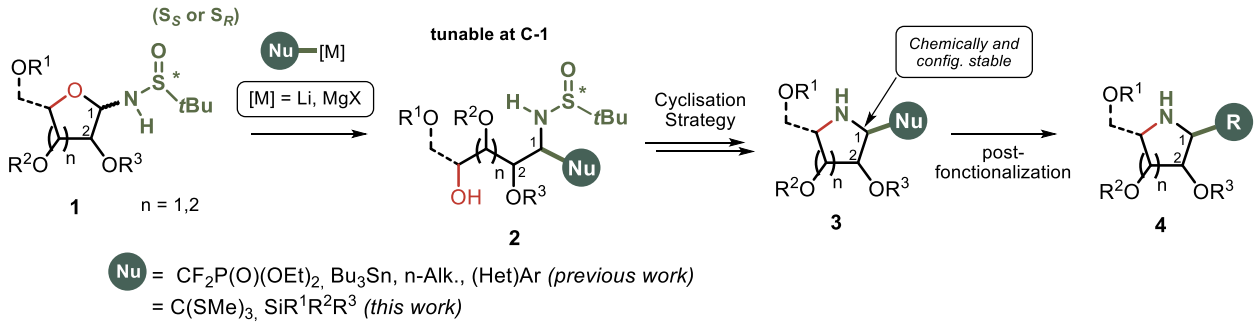


Figure 1: Tunable synthesis of glycoside mimics

Details of these and other unpublished investigations will be illustrated in the presentation.

Keywords: Glycomimetics, Imino-*C*-glycosides, organometallic, stereoselectivity

References:

[1] Compain, P.; Martin, O.R.; Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications; (Eds.) JohnWiley & Sons: Chichester, UK, **2007** and references cited therein.

[2] Cocaud, C.; Nicolas, C.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Legault, C.Y.; Martin, O.R.; *J. Org. Chem*. **2017**, *82*, 2753–2763.

[3] Nicolas, C.; Martin, O.R.; *Molecules*, **2018**, 1612–1641. 4. Li, S.; Jaszczyk, J.; Pannecoucke, X.; Poisson, T.; Martin, O.R.; Nicolas, C.; *Adv. Synth. Catal*., **2021**, *363*, 470–483, Kamzol, D.; Neuville, M.; Cocaud, C.; Tiger, K.; Taffoureau, B.; Lewinski, K.; Jaszczyk, J.; Routier, S.; R. Martin, O.; Bas, S.; Buron, F.; Gillaizeau, I.; Nicolas, C. , *Eur. J. Org. Chem*., **2023**, e202300762

Understanding Enzyme Activity in Crowded Environments mimicking the Extracellular Matrix

J. Cecic Vidos[1], G. Migliorini[1,4] J. Hamacek[1], A. Yethiraj[2], R. Nehmé[3], F. Piazza[4]

[1]Centre de Biophysique Moléculaire, [2]Department of Physics and Physical Oceanography, Memorial University of Newfoundland, [3]Institut de Chimie Organique et Analytique, [4]Dipartimento di Fisica e Astronomia & CSDC, Universita di Firenze

Enzymatic assays are often investigated in dilute conditions that profoundly differ from the crowded macromolecular milieux of, for example, the cytoplasm or the extracellular matrix (ECM). One of the objectives of the "X-CROWD" project is to characterise and describe the interactions of crowding media on three enzymes usually found in the extracellular matrix: the enzyme kinetics of hyaluronidase, elastase, and collagenase are examined in the presence and absence of crowders. Crowders are molecules introduced to the enzymatic environment to mimic the macromolecular components of the extracellular matrix [1]. The ECM is not just an intercellular filling but is physiologically active and participates in many cellular processes like cell-to-cell communication, migration and division [2]. It is a dynamic system consisting of various molecules modified by enzymes and, depending on their activity, it may play a role in multiple pathological conditions [3].

In this work, we aim to investigate how both size and concentration of crowders influence enzymatic reactions. The enzymes investigated were Human Neutrophil Elastase and MMP-1 in the presence of dextran of three different sizes: 10 kDa, 40 kDa and 450 – 600 kDa. The enzymatic activity was followed by measuring the fluorescence recovery after substrate hydrolysis. The obtained data and kinetic parameters allow us to get a better insight into the reaction mechanism. Moreover, in order to characterize the media itself a series of experiments was performed to monitor the diffusion of substrates and enzymes, as well as the self-diffusion and viscosity of dextran using NMR and rheology measurements.

Keywords: macromolecular crowding, enzyme kinetics, extracellular matrix

References

[1] – Nasreddine, R., Orlic, L., et al. Polyethylene glycol crowding effect on hyaluronidase activity monitored by capillary electrophoresis. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2020; 412, 4195.

[2] – Theocharis, A. D., Skandalis, S.S., et al. Extracellular matrix structure. Advanced drug delivery reviews, 2016; 97, 4.

[3] – Walker, C., Mojares, E., et. al. Role of Extracellular Matrix in Development and Cancer Progression. International Journal of Molecular Sciences. 2018; 19, 3028.

Development and characterization of single-domain antibodies (VHHs) targeting serotonin 5-HT7 receptor for application in GPCR Drug Discovery

Ana Novak[1], Chayma El Khamlichi[1], Nadège Hervouet-Coste[1], Enora Pigeon[1], Cyril Guimpied[1], Vincent Aucagne[1], Gilles Bruneau[2], Eric Reiter[2] and Séverine Morisset-Lopez[1]

[1] *Centre de Biophysique Moléculaire, group « Neurobiology of receptors and therapeutic innovations », CNRS UPR 4301, rue Charles Sadron, 45071 ORLEANS Cedex 01*
[2] *INRAE, UMR 7247, Tours, France*

In our laboratory, we are focused on the last discovered member of the serotonin receptor family, the 5-HT7 receptor. This receptor belongs to the G protein-coupled receptor superfamily (GPCRs), one of the most successful therapeutic target families. In the last decade this receptor has become a promising target for the treatment of neuro-psychiatric disorders, sleep and circadian rhythm disorders and pathological pain (El Khamlichi et al., 2022). Owned to some limitations of synthetic molecules (lack of bioavailability, selectivity) development of new pharmacological tools based on antibodies and nanobodies (antibody fragments) have emerged (Heukers, R. et al,2019.). Nanobodies are small proteins (~15 kDa) derived from the variable domain (VHH) of naturally occurring heavy-chain antibodies with high affinity and selectivity (Muyldermans, 2013). According to their convex shape they are particularly interesting for targeting buried epitopes such as those found in ligand-binding pockets of receptors (De Genst et al, 2006; Muyldermans et al, 2009). To identify nanobodies to human 5-HT7R, we used different antigen format for in vivo immunization of Llama. Here we report the successful selection of a few potential candidates, after performing phage display screening, that showed specific binding to targeted receptor 5-HT7 (ELISA, HTRF and flow cytometry). Further we did characterization from molecular (In-vitro) to behavioral (In-vivo) level of selected candidates /nanobodies targeting 5HT7 in different functional assays. We conducted epitope research by integrating computational predictions with molecular biology techniques, enabling precise identification and characterization of epitopes. With the most promising VHH candidate we demonstrated its therapeutic potential in preclinical models in mice. The new developed tools (nanobodies) may provide insights into the biology of 5HT7 receptor and thus enable us to better understand the role of the receptor in various physiopathological conditions.

Keywords: GPCRs, serotonin, signalization,VHHs

References:

• De Genst E, Silence K, Decanniere K, Conrath K, Loris R, Kinne J, Muyldermans S, Wyns L (2006) Molecular basis for the preferential cleft recognition by dromedary heavy-chain anti-bodies. Proc Natl Acad Sci USA 103:4586–4591

• Muyldermans S. (2013). Nanobodies: natural single-domain antibodies. Annual review of biochemistry, 82, 775–797. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-063011-092449

• Raimond Heukers, Timo W.M. De Groof, Martine J. Smit (2019). Nanobodies detecting and modulating GPCRs outside in and inside out. Current Opinion in Cell Biology, 57,115-122.

• El Khamlichi, C., Reverchon, F., Hervouet-Coste, N., Robin, E., Chopin, N., Deau, E., Madouri, F., Guimpied, C., Colas, C., Menuet, A., Inoue, A., Bojarski, A. J., Guillaumet, G., Suzenet, F., Reiter, E., & Morisset-Lopez, S. (2022). Serodolin, a β-arrestin-biased ligand of 5-HT7 receptor, attenuates pain-related behaviors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 119(21), e2118847119. https://doi.org/10.1073/pnas.2118847119

Comparative effects of neonicotinoids and newly introduced pesticides on human α7 and mammalian α4β2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors

Sara Kaaki, Alison Cartereau, Emiliane Taillebois, Steeve H. Thany

Laboratoire de Physiologie, Ecologie et Environnement (P2E) EA 1207, 45067 Orléans

Neonicotinoid insecticides, widely recognized for their effectiveness in pest control, have been banned in the European Union due to concerns over their potential adverse effects on the environment and human health. Understanding the binding properties and pharmacological impacts of neonicotinoids and their derivatives on mammalian neuronal nicotinic acetylcholine receptors remains crucial for understanding human effects.

This study seeks to compare the effects of two commonly used neonicotinoids, imidacloprid (IMI) and clothianidin (CLT), with the newly introduced pesticides sulfoximines (sulfoxaflor, SFX) and butenolides (flupyradifurone, FLU) on mammalian neuronal receptors. Using electrophysiological recordings and site-directed mutations, we investigated how these insecticides interact with human α7 and the two stoichiometries of the rat α4β2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors ((α4)3(β2)2 and (α4)2(β2)3).

Our results show that the tested insecticides appear to be weak agonists of the wild type α7 and (α4)3(β2)2 receptors and were not able to activate the (α4)2(β2)3 stoichiometry. Additionally, three mutations of the α7 receptor (E211N, E211P, and Q79K), which are involved in the binding properties of neonicotinoids, increased the effect of IMI, CLT, and FLU. Moreover, the E226P mutation in the α4 subunit of the (α4)3(β2)2 receptor increased the current amplitudes induced by IMI, CLT, SFX and FLU, whereas the L273T mutation in the second transmembrane domain of the β2 subunit restored the responses induced by the insecticides in the (α4)2(β2)3 stoichiometry and significantly increased the currents induced by all compounds in the (α4)3(β2)2 stoichiometry.

Keywords: Nicotinic acetylcholine receptors, Electrophysiology, Insecticides, Neonicotinoids, Butanolides, Sulfoximines.

Quelles forêts demain ? L'adaptation de la gestion forestière au changement climatique

Frédéric Archaux, Théo Javoy, Thomas Pérot, Sandrine Perret

INRAE EFNO, Domaine des Barres, 45290 Nogent-sur-Vernisson

Le changement climatique bouleverse l'ensemble des écosystèmes du globe. Les forêts n'échappent évidemment pas à cet impact. En particulier, les épisodes de sécheresses et de canicules désormais pratiquement annuels fragilisent les arbres et diminuent les chances de régénération quel que soit le mode choisi. On assiste ainsi en Région Centre – Val de Loire a une augmentation du dépérissement et de la mortalité des principales essences de la Région (parfois en conjonction avec d'autres facteurs comme des pathogènes). Ces observations correspondent aux prédictions de diverses modélisations qui suggèrent que les essences en place auront de plus en plus de difficultés à se maintenir. Elles montrent aussi que ces forêts auront de plus en plus de mal à assurer les multiples services qu'elles rendent à l'humanité, comme la production de bois et le stockage de carbone. Le changement climatique contraint ainsi les forestiers à adapter leurs pratiques pour tenter de rendre les forêts plus résistantes et plus résilientes aux aléas du climat. Les gestionnaires peuvent par exemple réduire la densité des peuplements pour réduire la compétition entre les arbres, récolter les arbres plus tôt, choisir des essences ou des provenances mieux adaptées au climat actuel et futur (en d'autres termes de nouvelles ressources génétiques forestières), modifier la façon de régénérer en favorisant les petites trouées où persiste un microclimat plus tempéré que dans les grandes ouvertures, etc. Dans cet exposé, nous ferons le point d'une expérimentation menée depuis près de 10 ans sur le dispositif OPTMix, en FD d'Orléans, consistant à suivre la croissance de chênes sessiles et de pins sylvestres dans des peuplements monospécifiques ou mixtes et à deux niveaux de densité (l'un correspondant plutôt à une pratique conservatrice, l'autre à une sylviculture dynamique). Ce suivi intensif montre que les chênes et les pins ont vu leur état sanitaire se dégrader suite à des sécheresses et vagues de chaleur successives. Cela se traduit par une perte de croissance et une augmentation de la mortalité. Néanmoins, les deux essences montrent des capacités de résilience intéressantes. Dans cette expérimentation, pour la gamme de densités testée et pour la période considérée (2018-2023), diminuer la densité du peuplement n'a pas permis d'améliorer l'état sanitaire des arbres. Des recherches sont en cours pour vérifier l'intérêt de la régénération en petites trouées et de diverses essences et provenances de chênes et de pins.

Mots-clés: Sylviculture, Chêne sessile, Pin sylvestre, Mélange, Compétition, Sécheresse, Dépérissement

Plasticité du vivant, plasticité en neurobiologie: une cartographie conceptuelle

Antonine NICOGLOU

Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBraiN U1253, 37032, Tours, France
Membre de l'Institut Universitaire de France

L'usage du terme de plasticité a une longue histoire dans le contexte de la compréhension du vivant. On le trouve [*plastikos*] dès l'Antiquité dans les textes d'Aristote décrivant la nature. Il accompagne également la naissance de la biologie, qui devient un champ d'étude distinct à partir du siècle des Lumières. Mais au fur et à mesure que la biologie devient une science à part entière et se spécialise, certaines notions aux significations et aux usages plus précis apparaissent (plasticité embryonnaire, phénotypique, développementale, etc.) L'émergence de ces concepts précis n'a cependant pas fait disparaître l'usage vague du concept de plasticité adopté par les biologistes. Ce sens vague leur permet parfois de faire des liens entre les domaines lorsqu'il s'agit de rendre compte de la variabilité inhérente aux organismes vivants. Au sein de cette vaste histoire, l'utilisation et la compréhension du concept de plasticité en neurobiologie est un exemple paradigmatique de ce double mouvement de spécialisation et d'unification des connaissances. Dans cette présentation, je tenterai de mettre en évidence les liens et les enjeux qui existent entre la compréhension généraliste de la plasticité du vivant et son utilisation en neurobiologie.

Mots-clés: plasticité, philosophie de la biologie, histoire de la biologie, neurobiologie

Le programme France 2030 "Loire Val-Health"

Philippe ROINGEARD

Université de Tours, Nouzilly, France

Le projet Loire Val-Health transformera l'université de Tours (UT) et l'écosystème régional d'enseignement et de recherche en créant une alliance régionale interdisciplinaire de recherche et d'enseignement en santé humaine et animale autour des trois axes d'excellence de l'UT : les maladies infectieuses, la santé mentale et les biomédicaments, en pleine cohérence avec les forces de recherche et d'enseignement de l'UT, la démarche de spécialisation intelligente de la région Centre Val de Loire, les priorités nationales et les dynamiques locales. Rassemblant autour de l'université de Tours l'ensemble de ses partenaires académiques (Université d'Orléans - UO -, CNRS, INRAE, INSERM, CHU de Tours et CHU d'Orléans), cette alliance permettra de construire une stratégie partagée par l'ensemble des acteurs et intégrant recherche et formation. Elle amènera une signature de l'université et du site autour des trois axes d'excellence de l'UT. Loire Val-Health comporte trois volets inter-reliés :

1. La création de l'alliance Loire Val-Health. Celle-ci mettra en place une gouvernance rassemblant l'ensemble des acteurs de la santé en Région Centre Val de Loire. Elle permettra une réflexion stratégique partagée alliant recherche et formation. La coordination du collectif et le partage de moyens catalyseront la dynamique, faciliteront la structuration des infrastructures, dont plusieurs ont déjà une visibilité nationale ou européenne, ainsi que celle des équipes, leur ouverture vers l'international et les actions de sciences avec et pour la société (SAPS).

2. La transformation de la recherche pour atteindre l'excellence et une position de leader. L'excellence de la recherche sera développée par la fertilisation croisée : entre les trois axes de recherche, entre les thématiques de biologie/médecine et d'autres thématiques (sciences humaines et sociales, sciences des matériaux, informatique,...), entre sites. L'alliance développera de nouveaux projets interdisciplinaires notamment via une animation scientifique développée par un incubateur de l'interdisciplinarité, des recherches participatives par des forum soignants-soignés et en s'appuyant sur une boutique des sciences dédiée à la santé. A terme, c'est l'ensemble de l'écosystème régional de recherche sur la santé qui sera transformé.

3. L'optimisation de l'offre de formation régionale en santé. L'alliance transformera l'enseignement et renforcera l'attractivité du site par la mise en place de parcours gradués d'excellence, notamment des doubles cursus études de santé/ PhD. Au niveau « graduate », l'alliance créera des masters et des programmes doctoraux labellisés au plan européen, ainsi que des enseignements fondés sur des principes pédagogiques communs (internationalisation, innovation pédagogique, interdisciplinarité, employabilité). A terme, une graduate school intègrera ces actions pour faciliter les interdisciplinarités. Elle sera construite au niveau régional pour permettre des parcours modulaires en synergie entre les universités (notamment masters communs aux deux établissements).

Mots-clés: France 2030, PIA4, Recherche, Formation, Santé, Interdisciplinarité.

Migration des spermatozoïdes dans le tractus génital femelle de mammifères : imagerie in vivo, mécanismes biologiques et modèle de contraception humaine.

Elie Barakat, Erika Caldas, Guillaume Tsikis, Xavier Druart

INRAE, CNRS, Université de Tours, UMR PRC, 37380, Nouzilly, France

Chez les mammifères, le transit des spermatozoïdes dans l'appareil génital femelle est un facteur déterminant dans le succès de la fécondation. Depuis leur dépôt dans le vagin jusqu'à leur migration finale dans l'oviducte, les spermatozoïdes traversent les différents compartiments du tractus génital femelle dans lesquels ils rencontrent différents environnements. La mobilité des spermatozoïdes et les contractions du tractus femelle participent au transit des spermatozoïdes avec une proportion variable selon les espèces. De même, le col de l'utérus, qui relie le vagin à l'utérus, et la jonction utéro-tubaire (JUT), qui relie l'utérus à l'oviducte, sont deux barrières physiologiques dont le rôle sélectif varie selon les espèces. La composition protéique du spermatozoïde est également impliquée dans leur transit car plusieurs protéines de surface des spermatozoïdes sont associées à leur migration à travers le mucus cervical et la JUT. Cet exposé présente l'étude du transit des spermatozoïdes dans deux modèles biologiques complémentaires : la jument et la brebis.

Mots clés: Reproduction. Spermatozoïde. Tractus Génital. Cervix. Utérus. Cheval. Mouton. Imagerie. Protéomique.

Analyses fonctionnelles de variants génétiques du gène *SOD1* dans la Sclérose Latérale Amyotrophique, un gène cible d'une thérapeutique par ASO.

Bedja--Iacona L[1], Marouillat S[1], Andres C.R[1,2], Blasco H[1,2], Laumonnier F[1], Corcia P[1,2], Veyrat-Durebex C[1,2], Vourc'h P[1,2,3]

[1] *Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBraiN U1253, 37032, Tours, France*
[2] *CHRU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, 37044 Tours, France.*
[3] *CHRU de Tours, UTTIL*

Contexte. 20% des cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA, maladie de Charcot) sont héréditaires. Le gène *SOD1*, qui code la Superoxide Dismutase 1, est un des gènes les plus fréquemment mutés dans cette maladie neurodégénérative. Les patients porteurs d'un variant pathogène dans *SOD1* peuvent recevoir un traitement ciblé par oligonucleotide antisens (ASO Tofersen). L'objectif de l'étude était de caractériser par des analyses fonctionnelles *in vitro* la pathogénicité d'une quinzaine de variants de signification indéterminée identifiés chez des patients SLA au CHU de Tours.

Matériels et méthodes. Les variants génétiques ont été créés par mutagénèse dirigée sur un plasmide pSOD1WTAcGFP1 codant la protéine SOD1 sauvage humaine fusionnée en C-term à la GFP. Ils ont ensuite été exprimés dans des lignées cellulaires HEK293T et NCS34 (lignée motoneuronale). Plusieurs marqueurs de neurodégénérescence ont été étudiés, la formation d'agrégats protéiques, la taille des neurites et la viabilité cellulaire.

Résultats. Les résultats ont montré que 6 des 15 variants se comportent comme des variants pathogènes (contrôles positifs SOD1 A5V et G94A), à savoir qu'ils induisent la formation d'agrégats de la protéine SOD1 visibles par microscopie à fluorescence et Western Blot (études des fractions protéiques solubles et insolubles). Une taille réduite des neurites a également été observée pour 4 des variants. D'autres études fonctionnelles *in vitro* sur certains de ces variants d'intérêt sont en cours (métabolomique, transcriptomique).

Conclusion. Ces données *in vitro* vont permettre de reclassifier plusieurs variants génétiques de signification inconnue en variants pathogènes. Des études *in vivo* chez le zebrafish sont entreprises pour compléter nos résultats (collaboration avec l'INM de Montpellier). Ce travail va permettre d'indiquer si la cause de la maladie chez ces patients peut être attribuée aux variants de *SOD1* identifiés, et si tel est le cas de leur proposer à eux ou à leurs descendants si porteurs, une thérapie par ASO.

Projet financé par l'ARSLA, en lien avec la filière de soins nationale FILSLAN.

Keywords: *SOD1*, variants, fonction

Inflammasome regulation during bacterial and fungal superinfection in cystic fibrosis

Sandra Khau[1,2]; Amandine Roussel[1,2]; Delphine Fouquenet[1,2]; Elise Biquand[1,2]; Guillaume Desoubeaux[1,2]; Adélaïde CHESNAY[1,2]; Camille David[1,2]; Virginie Vasseur[1,2]; Guy ILLANGO[1,2]; Jérôme BOURGEAIS[2,3], Olivier HERAULT[2,3], Loïc Guillot[4]; Viviane Balloy[4]; Jeanne BIGOT[4]; Nicolas Riteau[5]; Bernhard Ryffel[5]; Valérie Quesniaux[5]; Mustapha Si-Tahar[1,2]; Benoit Briard[1,2]

[1]Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, UMR1100, Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), 37012 Tours, France, [2]Faculté de Médecine, Université de Tours, 37012 Tours, France, [3]Nutrition Croissance Cancer, UMR1069, Inserm (Institut National de la santé et de la Recherche Médicale), 37012 Tours, France, [4]Sorbonne Université, Inserm U938, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), 75012 Paris, France, [5]Experimental and Molecular Immunology and Neurogenetics Laboratory (INEM), CNRS Orleans (UMR7355) and University of Orleans, Orleans, France.

Cystic fibrosis is a genetic disorder associated with mutations in the *Cftr* gene, resulting in the production of thick and sticky mucus that can lead to various health complications, primarily affecting the respiratory and digestive systems. *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* are frequently identified microorganisms in cystic fibrosis (CF) patients. Superinfection by *A. fumigatus* in patients already colonized by *P. aeruginosa* causes hypersecretion of the inflammasome-dependent cytokine IL-1β. Unfortunately, high IL-1β release contributes to pulmonary damage in CF patients and decreases lung functions. Therefore, more studies are needed to fully understand the complex interactions between inflammasomes, bacterial and fungal superinfections, and inflammation in CF. The aim of our study is to understand how is regulated the inflammasome during bacterial and fungal superinfection in cystic fibrosis.

In our study, primary infection with *P. aeruginosa* showed a potentiation of macrophages allowing the overactivation of the inflammasome in response to a secondary infection with *A. fumigatus*. Indeed, fungal superinfection of these cells potentiated by the bacterium leads to greater NLRP3 inflammasome, caspases -1 and -8 activation, and heightened secretion of IL-1β. Results show that overactivation of the inflammasome during fungal superinfection is specific to a primary infection with the bacterium *P. aeruginosa*. The involvement of *Cftr* gene mutations in inflammasome activation during superinfection appears to depend on the mutation class. Different pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) of *P. aeruginosa* and *A. fumigatus* are involved in this mechanism, such as type IV pili, flagellin, type II and type III secretion systems of *P. aeruginosa*, and galactosaminogalactan of *A. fumigatus*.

Overall, studying the immune response triggered by this interplay between bacteria and fungus in cystic fibrosis is crucial and further investigations are necessary.

Keywords: Innate immunity, infection, *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa*, inflammasome, pyroptosis, cell death

Determining the subcellular localization of *Salmonella* Typhimurium in caecal epithelial and immune cells in a mouse model of gastroenteritis

Cassandra Lopatynski, Sébastien Holbert, Michaël Koczerka, Yves Le Vern, Alix Sausset, Julien Pichon, Olivier Grépinet, Isabelle Virlogeux-Payant

INRAE, Université de Tours, ISP, F-37380 Nouzilly, France

Salmonella Typhimurium is among the top-ranked foodborne pathogens, responsible for various health issues, ranging from asymptomatic carriage and gastroenteritis to typhoid fever. It is a facultative intracellular bacterium that actively enters phagocytic and non-phagocytic cells. After host cell invasion, *Salmonella* hijacks the *Salmonella*-containing vacuole (SCV) to multiply moderately. However, it can also escape from the SCV to establish a cytosolic niche leading to hyper-replication, which are two essential steps for *Salmonella* multiplication and dissemination *in vivo*. During my first year of PhD, I have demonstrated that vacuolar escape and cytosolic hyper-replication occur in several phagocytic and non-phagocytic cell types *in vitro* and not just in epithelial cells as previously thought (Knodler *et al*, 2014). Nevertheless, the cells in which *Salmonella* escapes from the vacuole *in vivo* remain unknown. The aim of this study was therefore to identify the cells targeted *in vivo* in the caecum in a mouse model reproducing *Salmonella*-induced gastroenteritis and the subcellular localization of *Salmonella* into these cells. We developed two methods to identify the *Salmonella*-infected epithelial and immune cells, and we constructed a strain of *S.* Typhimurium whose fluorescence differs according to vacuolar or cytosolic survival. A wide panel of six epithelial and six immune infected subpopulations were then identified using a multi-color flow cytometry approach and intracellular localization of *Salmonella* was confirmed using confocal microscopy after cell sorting. For the first time and in accordance with our previous findings *in vitro*, we showed that almost all cell types are indeed infected and that *Salmonella* can be localized both within the vacuole and in the cytosol *in vivo*. This study sheds light on the specific cell types targeted by *Salmonella* Typhimurium *in vivo*, which is key to subsequently characterizing the cellular contexts and bacterial actors involved in *Salmonella*'s ability to hyper-replicate, as this step is crucial for *Salmonella* dissemination.

Keywords: *Salmonella in vivo* targeted-cells, vacuolar escape, intracellular survival, flow cytometry, confocal microscopy

Training Protocol with Sheep (Ovis aries) for Non Restrained and Voluntary EEG Recordings.

I. Achin, I. Bertrand, M. Morisse, C. Parias, G. Lefort, S. Love, E.Chaillou

INRAE, CNRS, Université de Tours, PRC, 37380, Nouzilly, France

In the aim to measure brain activity with scalp EEG in non restrain and voluntary sheep, we developed a protocol of training promoting a positive relationship with human. Ten adult female sheep (Ile de France, 3 years old) were housed in pen in small groups (4, 3, 3) according to their affinity for limiting agitation and facilitating interactions with human. The training protocol was created to mimic the different steps related to surface EEG recording: human contact, head manipulation, electrodes fixation, hood wearing. These steps were performed progressively with pellets and stroke rewards according to each individual success. During all the training period, sheep performed a proximity test with humans to evaluate their human acceptance. Our results revealed a significant reduction in approach latency by the 4th day (Friedman p = 3.491e-06). Furthermore, the duration (Friedman p= 1.2e-04) and number of voluntary contacts (Friedman p= 3.2e-04) between sheep and humans increased until the eighth day, before stabilizing. However, after this period, sheep seemed to become indifferent to human presence, with approach latency returning to initial values observed on the first day but without agitation. Nevertheless, eight sheep successfully underwent non-invasive EEG recordings after 27 days of habituation. These findings highlight the effectiveness of our approach in establishing a positive relationship between humans and sheep, thus providing less stressful interactions for these animals during research procedures.

Keywords: Farm animals, EEG, animal training

Malade de Parkinson à 30 ans : une chance ?

Guillaume BRACHET

CXS Therapeutics, Fondettes, France

Le diagnostic de maladie de Parkinson est associé dans l'imaginaire collectif à deux mots-clés : tremblement, et vieillissement. Après un diagnostic de maladie de Parkinson à début précoce, fin 2018, Guillaume Brachet a pris le parti de faire de cette maladie neuro-évolutive incurable son thème de recherche. Après une étude bibliographique et une preuve de concept *in vitro*, un premier brevet est déposé, et une start-up est créée. CXS Therapeutics, qui possède le statut de Jeune Entreprise Innovante de Rupture, utilise une méthodologie de repositionnement pharmaceutique développée en interne pour développer des candidats médicaments contre les maladies neurologiques incurables. Son premier candidat, CXS003, devrait entrer en essai clinique de phase 2 en 2026.

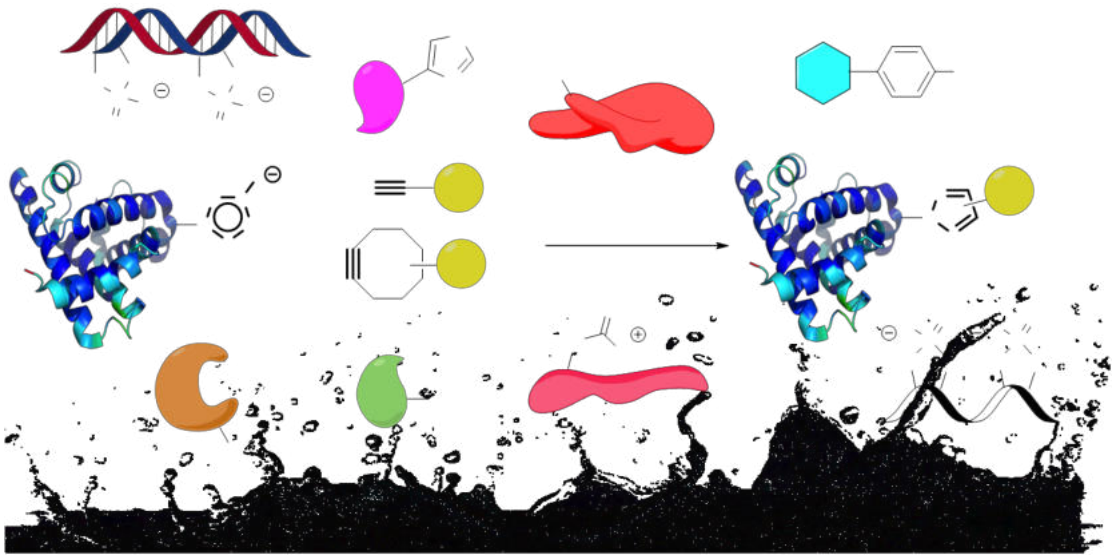
Les composés mésoioniques, de nouveaux outils pour la chemobiologie

Frédéric TARAN

Service de Chimie Bioorganique et de Marquage – CEA Saclay – Université Paris-Saclay - 91190 Gif sur Yvette

Le développement de réactions chimiques pouvant être réalisées dans des organismes vivants fascine depuis longtemps les chercheurs. Une réaction bio-orthogonale est caractérisée par la réaction de deux fonctionnalités, qui réagissent dans des conditions physiologiques douces et sont inertes vis-à-vis de l'environnement biologique. D'autre part, la découverte de réactions chimiques répondant aux critères du concept de la chimie click continue d'avoir un impact énorme dans de nombreux domaines de recherche. Depuis les travaux pionniers de C. R. Bertozzi, la chimie bioorthogonale s'est développée en particulier dans le domaine de la ligation chimique. Plusieurs réactions permettant de lier des objets moléculaires les plus complexes dans des milieux biologiques tels que le sang, l'intérieur des cellules ou même l'animal ont été développées et exploitées pour diverses applications. En revanche, le nombre de réactions permettant une coupure bioorthogonale est plus restreint.

Notre laboratoire est impliqué dans la découverte et l'utilisation de telles réactions. Des travaux récents de notre équipe ont permis d'identifier plusieurs composés mésoioniques comme de nouveaux dipôles efficaces pour des réactions click avec des alcynes terminaux et pour des réactions bioorthogonales avec des alcynes cycliques, ces réactions étant utilisées à la fois pour des applications biologiques et synthétiques.



Cycloadditions chimiosélectives avec les composés mesoioniques.

Mots-clés: Chimie Bioorthogonale, chimie click, composés mésoioniques

Bioinspired synthesis and development of a new family of antibacterial lactones against multi-resistant strains

Mobilité Européenne

Enzo Eddebbarh,[a,b] Léa Moutardier,[b] Eleonora Proia,[c] Rino Ragno,[c] Emilie Camiade,[b] Julien Petrignet[a]

[a] *EA 2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Tours, 31 av. Monge, F37200 Tours, France. * manon.ferrier@univ-tours.fr*
[b] *Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures, INRA USC1328, Université de Orléans, Pôle universitaire d'Eure et Loire, 21 rue de Loigny-la-Bataille, F28000 Chartres, France.*
[c] *Faculty of Chemical Engineering and Technology, Cracow University of Technology, 24 Warszawska St., 31-155 Cracow, Poland.*

Introduction

In the last decade, the emergence of multi-resistant bacteria has resulted in approximately 5 million deaths per year.[1] To address this growing issue, it is necessary to discover new molecules that possess antibiotic properties and innovative mechanisms. Among the potential solutions, molecular diversity found in nature can help identify new therapeutic compounds.[2] Taking inspiration from natural compounds, we are directing our research towards small oxygenated heterocycles called phthalides[3]. These lactones possess a diverse range of biological properties, such as antineoplastic, anti-inflammatory, anti-ischaemic, and antibacterial activity; These molecules have shown promising results in combating resistant strains. Notably, Paecilocin A,[4] Spirolaxine,[5] and Cytosporone E are exemplary molecules that exhibit antibacterial activity. Although effective against many strains, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), the mechanism of action of these phthalides remains to be elucidated, and their synthetic development needs to be pursued.

Objectives

The aim of the study is to develop libraries of phthalide antibiotics bioinspired by Cytosporone E. It should be noted that it is not possible to access resistance mutants of *Staphylococcus aureus*, but only mutants with reduced sensitivity. The research aims to comprehensively construct a rational structure-activity relationship (RSA) model, which will serve as a decision support tool for optimizing active compounds.

Methods

Our team has successfully developed new synthesis protocol that is not only easy to implement, but also enables the addition of new chemical functions. This is a crucial step towards achieving the desired diversity in constructing the quantitative RSA model. We constructed the model using the 3D QSAR method, with a panel of biologically evaluated molecules and tools[6] from the Rome Center for Molecular Design laboratory (University of Rome). The model was built through a series of steps, including dataset construction, conformational search, alignment, and comparative molecular field analysis (CoMFA).

Results

Efficient and rapid access to phthalides inspired by Cytosporone E has been made possible through the development of a new synthesis methodology. [7] The extensive library of aryl phthalides, which is based on a high degree of molecular diversity in the substituents, provides ample information about their biological activities, allowing for the construction of a rational three-dimensional structure-activity relationship model. The application of diverse chemoinformatic techniques has facilitated the creation of a variety of CoMFA models that can be used to generate molecular maps and predict biological activities against MRSA.

Conclusion

The generated model's results have significantly improved our synthetic development and guided our functional choices, while offering us the possibility of generating models of higher quality than the previous ones in an iterative manner.

Keywords: heterocycle, modelisation, antibacterial, resistant strain

References

Appelbaum, « MRSA – the tip of the iceberg ».[1] 10.1111/j.1469-0691.2006.01402.x

Petrignet et al., « Short and convenient synthesis of two natural phthalides by a copper(I) catalyzed Sonogashira/oxacyclisation copper(I) process ».[2] 10.1016/j.tetlet.2013.12.032

Ibraheem et al., « Synthesis, Antibacterial and Cytotoxic Evaluation of Cytosporone E and Analogs ».[3] 10.1016/j.molstruc.2021.132135

Ibraheem et al., « Synthesis and antibacterial activity of racemic paecilocin A and its derivatives against methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus*».[4] 10.1016/j.tetlet.2021.152888

Radcliff et al., « Anti-*Helicobacter pylori* activity of derivatives of the phthalide-containing antibacterial agents spirolaxine methyl ether, CJ-12,954, CJ-13,013, CJ-13,102, CJ-13,104, CJ-13,108 and CJ-13,015 ».[5] 10.1016/j.bmc.2008.04.037

Ragno et al., « Teaching and Learning Computational Drug Design: Student Investigations of 3D Quantitative Structure–Activity Relationships through Web Applications ».[6] 10.1021/acs.jchemed.0c00117

Eddebbarh et al., « Direct Synthesis of 3-Arylphthalides Promoted by Eaton's reagent».[7] 10.1002/ejoc.202301303

Ecole Doctorale SSBCV549

Exploring SUMOylation of the DNA-damage sensor PARP1

Mobilité Européenne

Lucija Mance[1], Rebecca Smith[2], Sébastien Huet[3], Ivan Ahel[2], Marcin Suskiewicz[1]

[1]*Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA), UMR 7311, Université d'Orléans, France*
[2]*Department of Biology, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland*
[3] *Institute of Biology, University of Neuchâtel, Switzerland*

Poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) is a key DNA damage sensor and one of the most abundant human nuclear proteins. Upon the recognition of DNA breaks, PARP1 catalyses the addition of poly(ADP-ribose) to itself and nearby proteins in a process called poly(ADP-ribosyl)ation (PARylation), therefore facilitating DNA repair. Molecules called PARP1 inhibitors exploit the mechanism of PARP trapping, where PARP1 remains bound to DNA breaks, obstructing repair and causing cell death. This approach is commonly used in treating some types of cancers. However, resistance to PARP inhibitors is arising frequently, suggesting the need for discovery of alternative pathways that govern PARP1 binding to, and release from, DNA breaks. Emerging evidence indicates that PARP1 is subject to another protein posttranslational modification (PTM) – SUMOylation. During the project, we aim to explore and identify the main SUMOylation target sites of PARP1 using both *in vitro* and cellular approach, to explore the relevance of PARP1 SUMOylation. To examine the effects of PARP1 SUMOylation in a cellular environment, our aim is to generate human cell lines expressing PARP1 harboring different SUMOylation mutations. This kind of approach allows to precisely assess the impact of PARP1 SUMOylation on cell viability and PARP trapping, providing critical insights into potential improvement of therapeutic strategies against resistant cancers.

Keywords: PARP1, DNA repair, poly(ADP-ribosyl)ation, SUMOylation

L'esprit d'entreprendre, opportunité de carrière et outil professionnel : quoi de neuf ?

Christelle Rivas

Pépite Centre Val de Loire, Université de Tours

L'esprit d'entreprendre se révèle de plus en plus comme un atout majeur pour l'évolution professionnelle des doctorants et jeunes chercheurs, en leur ouvrant des perspectives inédites. De plus en plus de dispositifs nationaux (Plan Deeptech, Starthèse, Concours nationaux d'innovation i-PhD, i-Lab) et régionaux (Programme Universitaire Loire Valley Innov) sont conçus pour inciter ces jeunes talents à envisager leurs recherches sous un prisme différent : celui de la création de valeur pour la société. Ces initiatives visent à aider les chercheurs à sortir du cadre strictement académique pour voir comment leurs travaux et leurs talents peuvent répondre aux besoins concrets de la société et être valorisés au-delà des laboratoires. Dans le cadre du programme Loire Valley Innov, Pepite Centre Val de Loire** avec ses partenaires (C-VaLo, services de valorisation, écoles doctorales, incubateurs…) renforce son programme Pepite PhD dédié aux doctorant.e.s et jeunes chercheur.e.s. Ces parcours adaptés permettent concrètement le développement de compétences, telles que la créativité, la gestion de projet, la résolution de problème etc. Ces compétences seront ensuite mobilisables dans n'importe quel cadre professionnel (entreprise, laboratoire de recherche…) et quelque soit l'issue du projet, lié à des travaux de recherche ou non. Les outils de l'entreprenariat se mettent ainsi au service des chercheurs qui se les approprient pour faciliter leurs recherches. D'ailleurs, les résultats d'une enquête nationale récente sur le sujet seront explorés et discutés de façon participative, et en mettant l'accent sur les échanges et le partage d'idée. La recherche académique, en tant qu'environnement riche en innovation, constitue un terrain fertile pour développer des solutions aux grands défis actuels. C'est ici que naissent les innovations qui façonneront l'avenir. Et l'esprit d'entreprendre en est un facteur clés de succès, que ce soit pour créer une nouvelle activité, ou pour intégrer une entreprise ou un laboratoire existant.

** Initié par le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche en 2014, les Pépite (Pôles Étudiants pour l'Innovation, le Transfert et l'Entrepreneuriat) ont pour mission de renforcer la culture entrepreneuriale et l'innovation dans l'enseignement supérieur, en mettant en œuvre des actions de sensibilisation, de formation et d'accompagnement auprès des étudiants. Les Pépite sont fédérés en un réseau de 33 pôles, répartis sur tout le territoire français.

Mots-clés: Evolution professionnelle, Carrière, Certification de compétences, Esprit d'entreprendre, Innovation

Génération de nano-anticorps innovants à l'aide de vésicules extracellulaires pour le diagnostic médical

Clara BOUYX[1], Lucille LASSALLE[2], Alexis DOGLIANI[1], Cléa VESSIERE[2], Cassandre VEDEL[1], Fiona VOEGTLIN[2], Laura FRADALE[1], Maxime MOULARD[2], Alain ROUSSEL[1]

[1]*LISM, CNRS-UMR 7255, 31 chemin Joseph Aiguier - CS 70071, 13009 Marseille, France*
[2]*BioCytex, Pharma Business Unit, 140 Chemin de l'Armée d'Afrique, 13010 Marseille, France*

Les protéines membranaires (PMs) présentes à la surface des cellules sont impliquées dans de nombreux processus biologiques, tels que la signalisation cellulaire ou l'infection virale, et jouent un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immunitaire. Par conséquent, elles représentent une grande majorité des marqueurs utilisés comme cibles thérapeutiques ou diagnostiques. Actuellement, la demande d'anticorps monoclonaux (mAbs) dans le domaine de l'immunothérapie et du diagnostic est en augmentation, avec environ 175 mAbs thérapeutiques commercialisés et au moins 1200 mAbs thérapeutiques en cours d'évaluation clinique. Dans le même temps, le processus de production des PMs est long, aléatoire, coûteux et aboutit généralement à de petites quantités de protéines, souvent instables. Plus important encore, l'utilisation de détergents pour leur extraction perturbe leur conformation native car ils ne stabilisent pas les domaines membranaires aussi efficacement que les lipides membranaires naturels. Pour ces raisons, les anticorps sont généralement générés contre les domaines extracellulaires solubles des PMs. Malheureusement, cela conduit à des anticorps qui peuvent se comporter différemment lorsqu'ils sont utilisés sur des cibles dans leur état natif à la surface des cellules. En réponse à ce problème, nous avons mis en place le LabCom NVDIAG, un partenariat entre l'équipe Interaction Hôte-Pathogène du laboratoire LISM (CNRS) et la société BioCytex. Nous avons développé une technologie utilisant des vésicules extracellulaires (VEs) exprimant des PMs à leur surface, et nous avons démontré par microscopie électronique qu'elles sont dans un état d'oligomérisation natif. Ceci révèle des épitopes originaux qui n'existent pas sur les domaines extracellulaires solubles, offrant la possibilité de développer des nano-Abs innovants contre une large gamme de cibles, même celles connues pour être difficiles. Nous travaillons en particulier sur le développement de nano-Abs non compétitifs avec les mAbs thérapeutiques, qui pourraient être utilisés en cytométrie de flux quantitative (qFC) et en ELISA pour le suivi du traitement, en particulier dans l'immunothérapie du cancer. Nous présenterons les résultats obtenus sur la génération de nano-Abs contre CD38 non compétitifs de l'Isatuximab et du Daratumumab, deux mAbs utilisés dans le traitement de patients atteints de myélome multiple.

Mots-clés: protéines membranaires, vésicules extracellulaires, nano-anticorps, diagnostic

Pitchs

(Numérotation par filière et par ordre alphabétique)

Filière AEB (Agrobiosciences, Écologie, Biodiversité)

1- Le cheval : un modèle in vivo pour évaluer l'efficacité de la contraception non hormonale humaine.
Elie BARAKAT, Poster P1-AEB

2- Integrating of epigenetic data into multi-omics models to improve the accuracy of phenotypic prediction in black poplar
Alexandre DUPLAN, Poster P3-AEB

3- Réduire les effets du cuivre en viticulture par l'utilisation de co-produits bio-carbonés pyrolysés issus de l'économie circulaire.
Hugo HENAUT, Poster P4-AEB

Filière C2B (Chimie - Biophysique - Biotechnologies)

4- Effet de l'encombrement stérique sur la hyaluronidase : approches par électrophorèse capillaire et thermophorèse à micro-échelle.
Zahia BOUCHELAGHEM, Poster P13-C2B

5- Développement de la combinaison de l'extraction et chromatographie par fluide supercritique couplée à la spectrométrie de masse (SFE-SFC-MS)pour l'analyse des additifs plastiques dans les équipements médicaux.
Benjamin CAUX, Poster P16-C2B

6- Genome-wide mapping of the targets of Rho-dependent termination of transcription in *Mycobacterium tuberculosis*.
Thuy Duong DO, Poster P18-C2B

7- Using transcriptomics to unveil the Time Course of Upregulated Targets in Extreme Life Resistance through Three Years of In-Orbit Exposure of *Deinococcus radiodurans* Cells during Tanpopo Mission

Pamela GUERILLOT, Poster P21-C2B

8- Délivrance de doxorubicine et de siARN à l'aide de nanovecteurs magnétiques ciblant EGFR pour obtenir un effet synergique apoptotique dans les cellules du cancer du sein triple négatif.
Chloé LAMELI, Poster P27-C2B

9- Eco-valorisation de byssus de moules pour la création de liants naturels et d'objets design
Caroline LOPES FERREIRA, Poster28 -C2B

10- Conception et optimisation d'un système bidimensionnel en chromatographie fluide supercritique pour l'analyse de flavonoïdes chiraux de l'orange amère (Citrus aurantium L.)
Laurine RESET, Poster P29-C2B

11- Pyclen-based Gd^{3+} complexes for Zn^{2+} sensing by Magnetic Resonance Imaging
Adrien UGUEN, Poster P31-C2B

Filière 2IP (Infectiologie, Immulogie, Physiopathologie)

12- Rôles des flux calciques mitochondriaux des cellules tumorales coliques dans la modulation de l'immunité antitumorale
Camille CAUSSETTE, Poster P33-2IP

13- Regulation of SKCa Channels by the cAMP/PKA Pathway: Creation of Novel Near-infrared Optical Imaging Tools for Cancer Detection.
Petra CUTUK, Poster P36-2IP

14- Un vaccin basé sur la levure induit une forte réponse à médiation cellulaire dans la glande mammaire.
Célya DANZELLE, Poster P37-2IP

15- Conventional and regulatory bovine neutrophil respond differently to *Mycobacterium bovis* clinical strains.
Maïa SAINT-VANNE, Poster P38-2IP

Filière NEC (Neurobiologie - Ethologie – Cognition)

16- Perméabilisation par sonoporation d'un modèle *in vitro* de barrière hémato-encéphalique.
Karine EA, Poster P39-NEC

Posters

(Numérotation par filière et par ordre alphabétique)

Filière AEB (Agrobiosciences, Écologie, Biodiversité)

P1-AEB / Pitch 1- Le cheval : un modèle in vivo pour évaluer l'efficacité de la contraception non hormonale humaine
Elie Barakat[1], Fabrice Reigner[2], Hans Adriaensen[3] & Xavier Druart[1,3]

P2-AEB - Thermal performance of fitness-related traits in competing parasitoids
Mathieu Bussy[1], Sylvain Pincebourde[1] & Marlène Goubault[1]

P3-AEB / Pitch 2- Integrating of epigenetic data into multi-omics models to improve the accuracy of phenotypic prediction in black poplar.
Alexandre DUPLAN [1,2], Harold DURUFLÉ[2], EPITREE consortium[1,2,3], Leopoldo SANCHEZ[2] & Stéphane MAURY[1]

P4-AEB / Pitch 3 - Réduire les effets du cuivre en viticulture par l'utilisation de co-produits bio-carbonés pyrolysés issus de l'économie circulaire
Hugo HENAUT

P5-AEB - Impact du temps de stockage et du taux de CO_2 sur la qualité de l'œuf et le développement embryonnaire des œufs à couver
Pauline Javaloyes & Sophie Réhault-Godbert

P6-AEB - Quality of oocytes originating from *in vitro* grown ewe follicles
Feriel Yasmine Mahiddine[1], Veronique Cadoret[1,2], Peggy Jarrier-Gaillaird[1] & Rozenn Dalbies-Tran[1*]

P7-AEB - Analyse de l'impact environnemental de la qualité physiologique et génétique des graines de hêtre en fin de maturation
Océane Parthenay[1], Brigitte Musch[1] & Caroline Teyssier[1]

Filière C2B (Chimie - Biophysique - Biotechnologies)

P8-C2B - Exploring the applications of pyridazino-1,3a,6a-triazapentalenes (PyTAP) as photocatalysts
Navod Angelo AMARATUNGA, Gérald GUILLAUMET, Marie-Aude HIEBEL & Franck SUZENET

P9-C2B - Propriétés anti-inflammatoires de différents extraits de phytocannabinoïdes pour des applications pharmacologiques
Kossi AYENA [1,2], Chloé ROBIN [1], Clémence COUTON [1,3], Alicia HARRY [1], Houssein MONDER [2], Guillaume GABANT [1], Jean-Baptiste MADINIER [1], Hervé MEUDAL, Karine LOTH [1], Hugues PERIBERE[2], Carine SALLIOT[3] & Lucile MOLLET [1]

P10-C2B - An efficient strategy to bioconjugate disulfide-rich peptides *via* thiol-maleimide chemistry while preserving their bridging pattern
Lylia Azzoug, Hervé Meudal, Karine Loth, Séverine Morisset-Lopez, Carlo Pifferi & Vincent Aucagne

P11-C2B – Acquisition d'images échographiques mode B du parenchyme pancréatique sur modèle porcin *ex-vivo* par une sonde d'imagerie intégrée à un générateur endoscopique de cavitation.
Birane BEYE

P12-C2B - Discovery of new riboswitches by very large-scale enzymatic screening
Johnathan Black[1], Eric Enevo & Marc Boudvillain

P13-C2B / Pitch 4 - Effet de l'encombrement stérique sur la hyaluronidase : approches par électrophorèse capillaire et thermophorèse à micro-échelle
Zahia BOUCHELAGHEM[1], Rouba NASREDDINE[1], Alexandra LAUNAY[1], Magdalena Andelini[1,2], Bérengère CLAUDE[1], Claudia BICH[2], Josef HAMACEK[3], Francesco PIAZZA[3], Catherine PERRIN[2] & Reine NEHME[1]*

P14-C2B - L'implication de l'axe IL-33/ST2 dans la pathogénèse du syndrome de Guillain Barré
Atika BOUZAR[1] & Arnaud MENUET[1]

P15-C2B - Une approche plus verte dans la synthèse de motifs hétérocycliques : l'utilisation de solvants issus de la biomasse.
Messire G.[1], Caillet E.[1], Auville A.[1], Bodin L.[1], Adolf C.[1] & Berteina-Raboin S.[1]

P16-C2B / Pitch 5 - Développement de la combinaison de l'extraction et chromatographie par fluide supercritique couplée à la spectrométrie de masse (SFE-SFC-MS) pour l'analyse des additifs plastiques dans les équipements médicaux.
Benjamin Caux[1,2], Ramy Abou-Naccoul[2], Shinnosuke Horie[3] & Caroline West[1]

P17-C2B - NaDES based emulsion: characterization and application.
Laura Divoux [1,2], Xavier Perse [1], Hichem Kichou[1], Alexis Verger[1], Leslie Boudesocque-Delaye[2] & Emilie Munnier[1]

P18-C2B / Pitch 6 - Genome-wide mapping of the targets of Rho-dependent termination of transcription in *Mycobacterium tuberculosis.*
Thuy-Duong DO[1,2], Mildred DELALEAU[1], Eric EVENO[1] & Marc BOUDVILLAIN[1,2]

P19-C2B - Scale-up and optimization of rauwolscine production in microbial cell factories using bioprocess engineering.
Nicolas Gautron[1], Samuel A. Bradley[2], Céline Mélin[1], Frederik G. Hansson[2], Beata J. Lehka[2], Sébastien Besseau[1], Cécile Abdallah[1], Caroline Birer Williams[1], Jie Zhang[2], Jillian Marc[1], Michael K. Jensen[2] & Vincent Courdavault[1]

P20-C2B - S-Glycosyltransferase domain swapping: A versatile tool in thioglycoside enzymatic synthesis
Caroline Gilleron[1], Arnaud Pâris[1], Malika Mekhalfi[1] & Pierre Lafite[1]

P21-C2B / Pitch 7 - Using transcriptomics to unveil the Time Course of Upregulated Targets in Extreme Life Resistance through Three Years of In-Orbit Exposure of *Deinococcus radiodurans* Cells during Tanpopo Mission

Pamela Guerillot[1], Emanuel Ott[1], Yuko Kawaguchi[2], Denise Kölbl[1], Wolfram Weckwerth[3,4], Sebastian V. Gfellner[1], Akihiko Yamagishi[5] & Tetyana Milojevic[1]*

P22-C2B - PiB-derivative metal complexes for selective imaging of amyloid peptides

Simon Hery, Saida Majdoub, Sara Lacerda, Jean-François Morfin & Eva Toth

P23-C2B – Effet de l'activité physique et/ou des probiotiques sur la composition corporelle et certains paramètres physiologiques et psychologiques chez la femme (APProFem)

Ghina JAZZAR[1,2]

P24-C2B – Understanding dimerization processes and biased signaling elicites by serotonin 5HT7 receptor

B. Abdoul Fatahou KABORE[1, 2], Nadège Hervouet-Coste[1], Arun Schukla[3] & Séverine MORISSET-LOPEZ[1]

P25-C2B – Souffrance au travail et consommation de substances psychoactives chez les agents territoriaux de la Communauté de commune des Terres du Val de Loire (TraPsyCOL)

Raphaël SERREAU & Walaa KHAZAAL

P26-C2B – Valorization of the protected species *Drosera rotundifolia* via *in vitro* culture and enhanced metabolite production for cosmetic applications

Malorie Laffon[1,2], Manon Ferrier[1], Cécile Abdallah[1], Marin-Pierre Gémin[1], Laurène Chantier[2], Franck Michoux[2], Christophe Hano[3], Emilie Destandau[3], David Da Silva[3], Clément Lemoine[2], Arnaud Lanoue[1] & Nathalie Giglioli-Guivarc'h[1]

P27-C2B / Pitch 8 – Délivrance de doxorubicine et de siARN à l'aide de nanovecteurs magnétiques ciblant EGFR pour obtenir un effet synergique apoptotique dans les cellules du cancer du sein triple négatif.

Chloé Lameli[1], Katel Hervé-Aubert[1], Florence Velge-Roussel[1], Emilie Allard-Vannier[1], Nicolas Aubrey[2], Igor Chourpa[1] & Stéphanie David[1]

P28-C2B / Pitch 9 – Eco-valorisation de byssus de moules pour la création de liants naturels et d'objets design

C. Lopes Ferreira[1], J. Thibonnet[1], R. Fezard & E. Michaud

P29-C2B / Pitch 10 – Conception et optimisation d'un système bidimensionnel en chromatographie fluide supercritique pour l'analyse de flavonoïdes chiraux de l'orange amère (*Citrus aurantium* L.)

Laurine Réset[1], Clément De Saint Jores[1], Isabelle François[2] & Caroline West[1]

P30-C2B – Towards a new anti-cancer therapy targeting microtubules

Audrey Roussel & Béatrice Vallée Méheust

P31-C2B / Pitch 11 – Pyclen-based Gd^{3+} complexes for Zn^{2+} sensing by Magnetic Resonance Imaging

Adrien Uguen, Jean-François Morfin & Célia Bonnet

Filière 2IP (Infectiologie, Immulogie, Physiopathologie)

P32-2IP – Comparaison des effets pro-thrombotiques des anticorps anti-FP4 retrouvés au cours des TIH et VITT

Johanna Augros[1], Jérôme Rollin[1,2], Sandra Billy[1], Yves Gruel[1], Claire Pouplard[1,2] & Caroline Vayne[1,2]

P33-2IP / Pitch 12 - Rôles des flux calciques mitochondriaux des cellules tumorales coliques dans la modulation de l'immunité antitumorale

Camille Caussette[1], Vanda Póvoa[2], Andrea Rolong[3], David Crottès[1], Thierry Lecomte[1], William Raoul[1], Rita Fior[2] & Maxime Guéguinou[1]

P34-2IP – Characterization of the role of PURA in the neurodevelopmental phenotype associated with 5q31 duplications.

Laurine Challeat[1], Marie-Laure Vuillaume-Winter[1,2] & Frédéric Laumonnier[1,2]

P35-2IP – Etude de la réponse immunitaire lors d'une surinfection aspergillaire post infection grippale

Margaux Charrier[1], Delphine Fouquenet[1], Sandra Khau[1], Mustapha Si-Tahar[1], Benoît Briard[†1], Elise Biquand[†1] & Guillaume Desoubeaux[†1]

P36-2IP / Pitch 13 – Regulation of SKCa Channels by the cAMP/PKA Pathway: Creation of Novel Near-infrared Optical Imaging Tools for Cancer Detection

Petra Cutuk[1], Fabian Prevautel[1], Aurélie Chantome[1], Julie Bourseguin[2], Stéphane Petoud[2] & Christophe Vandier[1]

P37-2IP / Pitch 14 – Un vaccin basé sur la levure induit une forte réponse à médiation cellulaire dans la glande mammaire

Célya Danzelle[1§], Patricia Cunha[1§], Pablo Gomes Noleto[1], Florence B. Gilbert[1], Kamila Reis Santos[1], Pierre Germon[1], Pascal Rainard[1] & Rodrigo Prado Martins[1*]

P38-2IP / Pitch 15 – Conventional and regulatory bovine neutrophil respond differently to *Mycobacterium bovis* clinical strains

Maïa Saint-Vanne[1], Florence Carreras[1], Emilie Doz-Deblauwe[1], Pierre Germon[1], Nathalie Winter[1] & Aude Remot[1]

Filière NEC (Neurobiologie - Ethologie – Cognition)

P39-NEC / Pitch 16 - Perméabilisation par sonoporation d'un modèle *in vitro* de barrière hémato-encéphalique.

Karen Ea[1], Damien Fouan[1], Ayache Bouakaz[1], Patrick Vourc'h[1] & Jean-Michel Escoffre[1]

Hors Filière Ecole Doctorale

P40 - Tracing the Origin and Evolution of the Fungal Mycophenolic Acid Biosynthesis Pathway

Baptiste Bidon[1,2], Hajar Yaakoub[1,3], Arnaud Lanoue[4], Antoine Géry[5], Virginie Séguin[5], Claire Hoffmann[6,7], Vincent Courdavault[4], Jean-Philippe Bouchara[1], Jean-Pierre Gangneux[8,9], Jens C. Frisvad[10], Antonis Rokas[11,12], Gustavo H. Goldman[13], Solène Le Gal[6,7], Gilles Nevez[6,7], Domenico Davolos[14], David Garon[5] & Nicolas Papon[1,*]

P41 - Mechanisms of protein SUMOylation : understanding through the lenses of SUMO-SIM enigma

Aanchal MISHRA[1,2], Stéphane GOFFINONT[1], Franck COSTE[1], Bertrand CASTAING[1] & Marcin J. SUSKIEWICZ[1]

P42 - Caractérisation de la cible bactérienne de phtalides à activité antibiotique et mise en évidence des phénotypes associés

L. Moutardier[1,2] , E. Eddebbarh[1,2] , J. Petrignet[2] & E. Camiade[1]

P43 - Nanobodies anti-OGG1, développement d'un outil thérapeutique ciblant la réparation de l'AND

Ana GIL QUEVEDO[1,2], Virginie GAUDON[1], Franck COSTE[1], Eric REITER[3] & Bertrand CASTAING[1]

P44 - Des alcaloïdes de plantes dans les venins de fourmis

Eva Vandenbroucke-Menu, Mickael Durant, Sébastien Besseau, Caroline Birer-Williams & Vincent Courdavault

RESUMES DES POSTERS

Le cheval : un modèle in vivo pour évaluer l'efficacité de la contraception non hormonale humaine

Elie BARAKAT[1], Fabrice Reigner [2], Hans Adriaensen [3], Xavier DRUART [1,3]

[1.] INRAE, CNRS, Université de Tours, Physiology of Reproduction and Behavior, 37380, Nouzilly, France, [2.] UEPAO, Orfrasiere Experimental Unit, INRAE, 37380, Nouzilly, France, [3.] PIXANIM, Animal Phenotyping Platform, INRAE, 37380, Nouzilly, France

Le transit efficace des spermatozoïdes est un facteur clé dans la réussite de la fécondation. Inhiber le passage des spermatozoïdes à travers le col de l'utérus constitue un moyen efficace de contraception non hormonale. Cette inhibition peut être mesurée par imagerie endoscopique *in utero* (pCLE, Mauna Kea Technologies) des spermatozoïdes chez plusieurs espèces de mammifères (mouton, cheval, bovin, chien). La jument émerge comme candidate optimale pour les essais animaux de contraceptifs en raison de son col de l'utérus pénétrable et de sa ressemblance anatomique avec le col de l'utérus humain, comme l'ont démontré diverses techniques d'imagerie.

Les juments ont été inséminées avec des spermatozoïdes de cheval fluorescents et ont été imagées *in utero* à l'aide de pCLE deux heures après l'insémination. De plus, les tractus génitaux de juments ont été soumis à des imageries *ex vivo* en utilisant l'IRM (Siemens) et un système de block face (KaerLabs).

Les résultats ont démontré la faisabilité de la détection des spermatozoïdes *in vivo* chez la jument, avec un gradient décroissant de densité de spermatozoïdes du site de dépôt jusqu'à l'extrémité distale de la corne utérine. De plus, les résultats d'imagerie primaire ont présenté des modèles 3D remarquables du col de l'utérus. Ces techniques complémentaires offrent une approche multimodale pour étudier la migration des spermatozoïdes et leur interaction avec l'environnement du tractus genital feminine.

En conclusion, l'imagerie *in vivo* des spermatozoïdes chez le modèle équin constitue un nouveau moyen non invasif pour évaluer l'efficacité des méthodes de contraception non hormonales.

Mots-clés: Reproduction, contraception, imagerie, cheval, modélisation

Poster 2 – Filière AEB

Thermal performance of fitness-related traits in competing parasitoids

Mathieu Bussy[1], Sylvain Pincebourde[1] & Marlène Goubault[1]

[1]*Institut de Recherche sur la Biologie de l'Insecte – UMR 7261 CNRS/Université de Tours*

The performance of ectotherms strongly correlates with environmental temperature. The way temperature affects their performance has a strong impact on their realised fitness and their biotic interactions. In a thermally heterogeneous environment, interacting species with dissimilar thermal performances may cohabit by using different thermal micro-sites while species with close thermal performances may face strong competition for similar thermal micro-sites. Indeed, closely interacting species sharing the same resource and habitat are likely to share close thermal performance, and the preference for similar thermal micro-sites would increase competition level. Our work focus on the impact of temperature on the competition between two parasitoid species, *Dinarmus basalis* and *Eupelmus vuilleti,* in which females compete to access their common hosts, larvae of *Callosobruchus maculatus*, a crop pest of *Vigna unguiculata*. These species co-exist in western Africa, in a tropical savanna climate characterized by high temperatures (40-45°C). We measured the temperature dependence of several traits related to their fitness (oviposition rate, juvenile survivorship, developmental time, fecundity and size at emergence) and used the established thermal performance curves (TPC) as tools to predict their realised performance and anticipate the risk of increased competition that may result. We predicted that both parasitoid species have a similar thermal optimum, over 30°C with a relatively narrow thermal breadth. These TPCs would be coherent with the hot and stable environment they encounter in Africa. Our first results are in accordance with our predictions, as the two species present a thermal optimum around 30-35°C°C and a thermal breadth of 15°C from 25°C to 40°C. The similarity in their thermal performance implies that these two parasitoids should be competing strongly for their resource (host) as they target the same temperature micro-sites. The narrow thermal breath may imply a striking decrease in performance in the weaker competitor as it could be pushed towards sublethal temperatures.

Keywords: Fitness, Competition, Thermal Performance, Parasitoids

Poster 3 – Pitch 2 – Filière AEB

Integrating of epigenetic data into multi-omics models to improve the accuracy of phenotypic prediction in black poplar.

Alexandre DUPLAN [1,2], Harold DURUFLÉ[2], EPITREE consortium[1,2,3], Leopoldo SANCHEZ[2], Stéphane MAURY[1]

[1]Laboratoire de Physiologie, Écologie et Environnement - P2E (at Orleans university)- Orléans, France, [2]BioForA, INRAE, ONF, Orléans, France, [3]Biogeco, GDEC, Lamme, CEA; FRANCE

A major challenge in biology is to understand the interactions between different omics layers (such as genomics, epigenomics and transcriptomics) and how these interactions can improve our understanding of variation in complex phenotypic traits. This study aims to improve the accuracy of prediction models for complex traits by integrating epigenetic data into existing models and testing new statistical models that combine multiple omics data layers. For this project, we used a collection of 200 Populus nigra individuals from 8 populations in Western Europe. The trees were grown for 4 years in a common garden in Orléans (FRANCE), and several phenotypic traits, such as height and wood circumference, were measured. We generated multi-omics data for the whole population, including SNPs, gene expression data, and DNA methylation (SMP = single methylation polymorphism). Spectral data obtained via NIRS are also available descriptive analyses (PCA) were performed to investigate the intra- and inter-population variability of the methylome. Association analyses were performed for epiQTLs to identify specific genomic regions involved in the regulation of epigenetic traits, as well as for epiGWAS, to study the associations between SMPs and phenotypic traits.

The ultimate goal of these analyses is to develop prediction models using statistical modelling or machine learning that integrate multiple omics layers to predict complex traits. Another goal is to explore the relationships between molecular (omics) data and phenotypic traits to better understand how omics information influences an organism's phenotype.

Keywords: Predictive models, Multi-omics, Population, Tree, Climate change

Poster 4 – Pitch 3 – Filière AEB

Réduire les effets du cuivre en viticulture par l'utilisation de co-produits bio-carbonés pyrolysés issus de l'économie circulaire

HENAUT Hugo[1]

1 Laboratoire P2E, Université d'Orléans, France

L'utilisation en viticulture de la bouillie bordelaise et de produits phytosanitaires organiques pour lutter contre les maladies de la vigne a entraîné l'accumulation de fortes quantités de polluants dans les sols viticoles. Ces traitements principalement à base de cuivre sont utilisés en agricultures biologique, raisonnée ou conventionnelle. Bien que les quantités appliquées aient diminué, les concentrations en cuivre et résidus phytosanitaires que l'on trouve dans ces sols restent importantes. Cette pollution se retrouve dispersée dans l'environnement lors du lessivage par les pluies. Il est donc nécessaire de proposer des alternatives à l'utilisation du cuivre et des produits phytosanitaires qui représentent un danger pour le vignoble, pour les organismes vivants du sol ainsi que pour les ressources en eau. La réduction des effets des produits phytosanitaires sur l'environnement est un enjeu important pour notre société et un point majeur du Grenelle de l'environnement et de la politique santé et environnement de la Région Centre-Val de Loire. Le projet REVIVIFI vise à valoriser et utiliser les co-produits biosourcés de la viticulture (sarments, marc et pépins de raisin), transformés par pyrolyse (dégradation thermique anaérobie) en (i) amendements carbonés qui serviront à stabiliser le cuivre présent dans les sols viticoles et ainsi permettre d'augmenter la qualité biologique et physico-chimique des sols et en (ii) biohuiles co-produits de la pyrolyse qui seront testées pour leurs activités antifongiques contre le mildiou (*Plasmopara viticola*) de la vigne. Cela permettra de diminuer l'utilisation du cuivre en viticulture et contribuera à la mise en place de pratiques agricoles durables à partir d'une économie circulaire. In fine, cela préservera la qualité de notre ressource en eau dans une perspective mondiale de changement climatique.

Mots-clés: Cuivre, Biochar, Biohuile, Vignobles.

Poster 5 – Filière AEB

Impact du temps de stockage et du taux de CO_2 sur la qualité de l'œuf et le développement embryonnaire des œufs à couver

Javaloyes P.[1], Réhault-Godbert S.[1]

[1]*INRAE, Université de Tours, BOA, Nouzilly 37380, France.*

Les œufs à couver ou (OAC) sont des œufs fécondés qui servent pour la production des poules pondeuses et des poulets de chair. Dans les couvoirs, les œufs sont stockés plus ou moins longtemps en état de diapause embryonnaire avant l'incubation, afin de permettre la gestion de la demande des clients. Les paramètres environnementaux optimaux de température et d'hygrométrie sont relativement bien connus et maîtrisés. Cependant, un stockage prolongé au-delà de 15 jours peut induire une altération majeure de la qualité globale de l'œuf (déshydratation de l'œuf, dégradation de la membrane vitelline, liquéfaction de l'albumen et augmentation de son pH) et des cellules embryonnaires du blastoderme. En conséquence, après incubation d'œufs stockés longtemps, les taux de viabilité embryonnaire et d'éclosabilité diminuent drastiquement (<70%), ce qui entraine des pertes économiques majeures et questionne l'éthique de la production.

L'une des pistes de recherche pour augmenter le temps de stockage, tout en conservant les qualités de l'œuf et en permettant un développement normal du poussin, est d'enrichir l'environnement de stockage en CO_2. En effet, l'œuf en diapause rejette du CO_2 et de l'eau qui diffusent à travers les pores de la coquille. Il a été montré que le stockage prolongé d'œufs dans des sacs en plastique hermétiques permettait de conserver un taux d'éclosabilité élevé. L'hypothèse serait que le CO_2 rejeté par l'œuf s'accumulerait dans le sac induisant une augmentation du taux dans l'atmosphère et permettant de préserver les qualités internes de l'œuf. Cependant, l'utilisation de sacs hermétiques ne permet pas de contrôler le pourcentage de CO_2 dans l'atmosphère et les résultats sont parfois contradictoires. Dans le cadre du premier volet de mon projet de thèse, nous avons réalisé une première expérimentation en utilisant des enceintes climatiques permettant de garantir un taux de CO_2 constant. Pour cette expérience nommée QESACO (*Quality of egg, storage atmosphere and CO_2*), des œufs d'une souche de poules pondeuses ont été placés dans deux enceintes climatiques ventilées sans ou avec ajout de CO_2 (2%), et stockés durant 7, 14, 21 ou 28 jours. Les paramètres de température et d'hygrométrie pour tous les œufs durant leur période de stockage ont été fixés 12°C et 80%, respectivement, en accord avec les recommandations des accouveurs pour des stockages longs.

A l'issue du stockage, différentes analyses ont été effectuées sur les œufs. Une partie des œufs a d'abord été analysée par CT-scan et imagerie par résonance magnétique (IRM), puis les œufs ont été cassés pour évaluer leur qualité interne globale. Une autre partie des œufs stockés a été transférée dans un incubateur. Après 3 ou 7 jours d'incubation, les œufs ont été imagés (IRM) et ouverts pour évaluer le développement de l'embryon ainsi que la vascularisation des annexes embryonnaires (observation au stéréo-microscope). Tous les résultats n'ont pas encore été exploités et sont en cours d'analyse, mais il est d'ores et déjà possible d'observer un premier effet du temps et des conditions de stockage sur la qualité globale des œufs fécondés avant incubation (analyse par composante principale). Cette première expérience permettra de définir si la présence de CO_2 lors d'un stockage long permet de maintenir la qualité de l'œuf et la viabilité du blastoderme.

Mots-clés: oeuf, stockage, CO_2

Poster 6 – Filière AEB

Quality of oocytes originating from *in vitro* grown ewe follicles

Feriel Yasmine Mahiddine[1], Veronique Cadoret[1,2], Peggy Jarrier-Gaillaird[1], Rozenn Dalbies-Tran[1*]

[1]CNRS, INRAE, Université de Tours, PRC, 37380, Nouzilly, France, [2]CHU Bretonneau, Médecine et Biologie de la Reproduction-CECOS, 37044 Tours, France

Ovarian follicles grow inside the ovaries until ovulation. During this growth period, which lasts several months in most mammals, the granulosa cells surrounding the oocyte proliferate and differentiate to form several layers, and an antral cavity forms later. Progressively, the oocyte grows and acquires meiotic competence, then developmental competence, i.e. the ability to later be fertilized and sustain embryo development, through accumulation of maternal factors, especially RNAs. Those events are coordinated due to an intricate communication system between somatic cells and the oocyte. It involves transzonal projections; they are cytoplasmic projections from granulosa cells passing through the oocyte's zona pellucida to reach its plasma membrane. Channels called gap junctions are formed where the projection and the oocyte membranes are in contact and they allow the exchange of small molecules.

Organotypic culture of ovine follicles can mimic folliculogenesis and is an invaluable tool to help delineate the mechanisms and factors involved in this process. Yet, *in vitro* cultured follicles also display differences when compared to their *in vivo* counterparts. For instance, our team previously showed that granulosa cell differentiation is accelerated in *in vitro* cultured follicles, and that Leukemia Inhibitory Factor (LIF) can modulate this phenomenon and has a beneficial effect on oocyte meiotic competence. Therefore, we hypothesize that LIF might enhance molecular communication between the gamete and surrounding somatic cells and, as a result, enable the oocyte to complete maternal RNA synthesis.

First, we have refined the follicle 3D-culture protocol. Preantral follicles 200-300 µm in diameter were dissected from pre-pubertal ewe ovaries and cultured individually for three weeks in enriched Minimum Essential Medium. Several culture dishes and surface treatment were tested. Follicle survival, 3D structure maintenance and antral cavity formation were evaluated. Growth was assessed on days 6, 13 and 20 using an in-house ImageJ script.

The objective is now to characterize the effect of follicle culture and LIF supplementation on oocyte quality. Oocytes from organotypic cultures with/without LIF will be compared to their *in vivo* counterparts on three main criteria:

1) Gene expression profile by transcriptomic and/or proteomic analysis
2) Formation and maintenance of transzonal projections and gap junctions; their abundance will be evaluated by automatic counting following immunofluorescent detection and confocal microscopic imaging

3) Embryonic development competence following parthenogenetic activation and/or *in vitro* fertilization.

Beyond improving knowledge of the mechanisms underlying folliculogenesis, our results will be useful for developing follicle culture in the context of human assisted reproductive technologies and for the preservation of endangered species.

Acknowledgments: Plateau d'Imagerie Cellulaire PIC (http://doi.org/10.17180/arap-gj59) for assistance in image analysis and STAR for biological material collection

Keywords: **oocyte, ovary, organotypic culture, sheep**

Poster 7 – Filière AEB

Analyse de l'impact environnemental de la qualité physiologique et génétique des graines de hêtre en fin de maturation

Océane Parthenay[1], Brigitte Musch[1], Caroline Teyssier[1]

[1] *INRAE-ONF UMR 0588 BioForA, Orléans, France*

Le réchauffement climatique entraîne un dépérissement des forêts à travers le monde et pose des défis pour leur régénération. Pour le hêtre (*Fagus sylvatica* L.), comme pour de très nombreuses espèces forestières, nous ne connaissons ni l'impact de l'environnement sur leur capacité reproductrice, ni le déterminisme de la variabilité génétique des graines dans leur capacité d'adaptation face aux futures conditions climatiques. Ainsi nous ne pouvons expliquer, avec le peu de connaissances actuelles, la diminution de la production de semences qui complique la régénération naturelle et programmée des plantes ainsi que les phénomènes de dépérissements des semis observés depuis quelques années dans des hêtraies marginales. Néanmoins les répercussions sont nombreuses et importantes pour les forêts de demain, avec des enjeux financiers importants.

Cette thèse vise à étudier l'impact de l'environnement sur des graines de hêtre durant leur maturation. L'objectif est de comprendre comment les conditions environnementales affectent la formation des graines, leur qualité physiologique et génétique, et au final impacte le régénération de cette espèce.

Une approche biochimique et omique sera utilisée pour inventorier quantitativement et qualitativement les modifications se produisant lors de la maturation, la déshydratation et le stockage des graines. Une analyse de la diversité génétique complétera cette étude. Un suivi démo-génétique permettra de comprendre la survie et la fonte des semis durant les premières années de régénération. Une analyse par spectrométrie infrarouge aidera à développer un modèle de prédiction de la qualité des graines.

Les résultats permettront de proposer des pratiques améliorées pour la production de semences forestières et de définir des critères pertinents pour l'évaluation des graines. Ces connaissances aideront les gestionnaires et exploitants à maintenir la production de plants forestiers de qualité.

Mots-clés: *Fagus sylvatica***,** renouvellement forestier, qualité de la graine, changement climatique

Poster 8 – Filière C2B

Exploring the applications of pyridazino-1,3a,6a-triazapentalenes (PyTAP) as photocatalysts

Navod Angelo AMARATUNGA, Gérald GUILLAUMET, Marie-Aude HIEBEL, Franck SUZENET [1]

[1] *Institut de Chimie Organique et Analytique - ICOA UMR7311, rue de Chartres, 45067 Orléans, France*

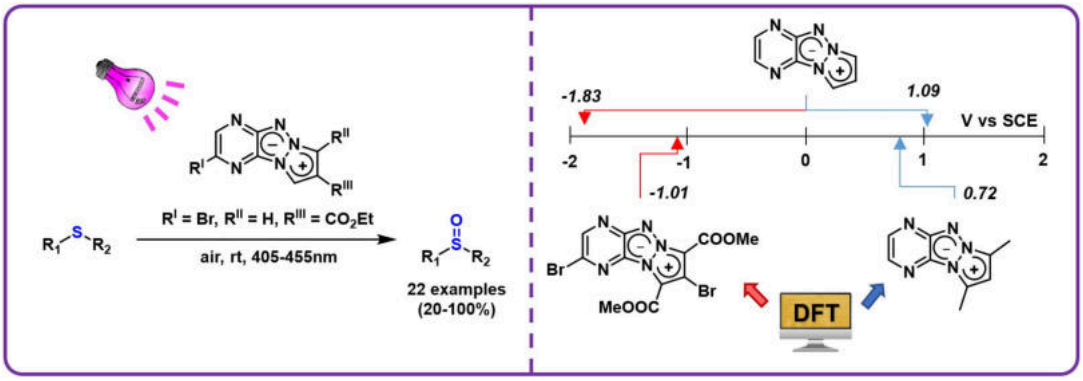
In recent years, chromophores such as acridiniums, BODIPYs and xanthenes have been repurposed as photocatalysts.[1,2] The use of these organic molecules has enabled systematic tailoring, lower costs and environmental benignity in comparison to their more conventionally used transition-metal counterparts. This is all while maintaining or even outperforming catalytic activity.[2] As the transition towards metal-free photocatalysis continues, there remains a growing interest in the development of novel photocatalytic transformations and the innovation of new and improved organo-photocatalysts.

Pyridazino-1,3a,6a-triazapentalenes (PyTAP) are a family of fused triazapentalenes which exhibit interesting fluorescent properties. These small 6/5/5 tricyclic scaffolds provide ease of modulation, high chemical stability and good photophysical properties.[3] Due to this, PyTAPs have already been employed as fluorescent probes in cellular imaging.[3,4] However, intriguingly, their application in photocatalysis, as well as that of the broader triazapentalene family, has remained unexplored.

In the first part of this investigation, we report the effective use of PyTAPs as photocatalysts in the aerobic visible light oxidation of thioethers to sulfoxides. Catalytic loadings from 3 mol% to as low as 0.5 mol% were tested with a broad scope of thioether substrates. Additionally, mechanistic analyses with quenchers have revealed that both singlet oxygen ($^1O_2$) and superoxide radical anion ($O_2^{\bullet-}$) are likely responsible for the studied photo-oxidation. Thus, alluding to the operation of both energy transfer (EnT) and single electron transfer (SET) mechanisms in the reaction.

Furthermore, with the understanding that electrochemical analyses can guide the design of photoredox reactions,[5] combined with PyTAP's versatility and DFT calculations,[6] we have been able to design photocatalytic candidates with enhanced redox properties.

Keywords: photocatalysis, electrochemistry, DFT, oxidation, triazapentalene.



1. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* 2016, 116 (17), 10075–10166.
2. Bobo, M. V.; Kuchta, J. J.; Vannucci, A. K. Recent Advancements in the Development of Molecular Organic Photocatalysts. *Org. Biomol. Chem.* 2021, 19 (22), 4816–4834.
3. Sirbu, D.; Diharce, J.; Martinić, I.; Chopin, N.; Eliseeva, S. V.; Guillaumet, G.; Petoud, S.; Bonnet, P.; Suzenet, F. An Original Class of Small Sized Molecules as Versatile Fluorescent Probes for Cellular Imaging. *Chem. Commun.* 2019, 55 (54), 7776–7779.
4. Janczy-Cempa, E.; Mazuryk, O.; Sirbu, D.; Chopin, N.; Żarnik, M.; Zastawna, M.; Colas, C.; Hiebel, M.-A.; Suzenet, F.; Brindell, M. Nitro-Pyrazinotriazapentalene Scaffolds– Nitroreductase Quantification and in Vitro Fluorescence Imaging of Hypoxia. *Sensors and Actuators B: Chemical* 2021, 346, 130504.
5. Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. Mechanistic Studies in Photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58 (12), 3730–3747.
6. Neugebauer, H.; Bohle, F.; Bursch, M.; Hansen, A.; Grimme, S. Benchmark Study of Electrochemical Redox Potentials Calculated with Semiempirical and DFT Methods. *J. Phys. Chem. A* 2020, 124 (35), 7166–7176.

Poster 9 - Filière C2B

Propriétés anti-inflammatoires de différents extraits de phytocannabinoïdes pour des applications pharmacologiques

Kossi AYENA [1,2], Chloé ROBIN [1], Clémence COUTON[1,3], Alicia HARRY [1], Houssein MONDER [2], Guillaume GABANT [1], Jean-Baptiste MADINIER [1], Hervé MEUDAL, Karine LOTH [1], Hugues PERIBERE[2], Carine SALLIOT [3], Lucile MOLLET [1]

[1] *Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR) – UMR1100 Université de Tours - INSERM – 10 Boulevard Tonnellé 37032 Tours Cedex 1, France*

Le *cannabis* est utilisé depuis des milliers d'années pour ses effets thérapeutiques. Les principes actifs responsables de ces derniers sont les phytocannabinoïdes (pCB), dont les 2 principaux sont le cannabidiol (CBD) et le Δ9-tétrahydrocannabinol (THC), la substance psychoactive du cannabis. D'autres pCB se trouvent dans le cannabis, comme le cannabinol (CBN) et le cannabigérol (CBG) et participent aux effets biologiques (effet d'entourage). La littérature rapporte que les pCB ont entre autres des propriétés anti-inflammatoires. La volonté d'exploiter ces propriétés est à l'origine de l'expérimentation française sur le cannabis médical, reposant sur des médicaments fournis par des compagnies pharmaceutiques étrangères. Afin de faire émerger une filière française de production en Région Centre-Val de Loire, un consortium de recherche a été lancé entre Overseed, première biotech en France autorisée à lancer un processus de R&D autour du cannabis à des fins pharmaceutiques, le CBM, pour les tests cellulaires *in vitro* et le CHU d'Orléans, pour les futurs essais cliniques.

Overseed a stabilisé plusieurs variétés de cannabis, ayant des profils phytochimiques différents, c'est-à-dire que chacune a une composition en pCB qui lui est propre. La première étape est d'extraire ces pCB des fleurs séchées, ce que nous réalisons par macération dynamique dans l'éthanol, assistée par ultrasons, avec ou sans chauffage. Les différents extraits sont ensuite analysés par RMN et LC-MS. Après caractérisation des niveaux d'expression des récepteurs aux pCB par RT-ddPCR, l'activité cytotoxique des extraits et de pCB purs a été évaluée sur des lignées cellulaires immunitaires, comme les HL60 et THP1, différenciées ou non en macrophages, et des cellules mononuclées du sang périphériques de donneurs de l'établissement français du sang (EFS). Enfin, l'activité anti- inflammatoire des extraits est évaluée, sur ces mêmes cellules. Pour cela, l'inflammation est induite par stimulation de différents TLR (via LPS, Pam3csk4, Poly-IC et PHA-P) et l'ajout de composés anti- inflammatoires devant diminuer la production de cytokines est suivi par dosage ELISA.

Les effets cytotoxiques diffèrent selon le profil phytochimique de chaque extrait et la lignée cellulaire utilisée, les THP1 étant la lignée la plus sensible. La cytotoxicité est plus élevée pour les extraits chauffés que les extraits frais. *In fine*, la production de l'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire, diminue lorsque les cellules sont traitées par les extraits, notamment dans les THP1

stimulés par le LPS (TLR4) et le Pam3csk4 (TLR2). Ceci va dans le sens d'un potentiel des pCB à moduler la production de cytokines inflammatoires.

Il sera intéressant de tester une plus large gamme de cytokines inflammatoires dans la suite de l'étude. Une fois que les effets biologiques anti-inflammatoires, pro-autophagiques, anti-prolifératifs et anti-apoptotiques des extraits auront été étudiés sur ces lignées, nous allons, en collaboration avec le CHU d'Orléans, nous focaliser sur les effets des différents extraits *in vitro* sur des cellules de patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques à médiation immunitaire, comme par exemple la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ceci nous aidera à définir l'extrait le plus actif pour chaque pathologie, puis envisager des modèles précliniques murins et de futurs essais cliniques en double aveugle contre placebo.

Mots-clés: Phytocannabinoïdes - Récepteurs- Extraction- Cytotoxicité- Inflammation

Poster 10 – Filière C2B

An efficient strategy to bioconjugate disulfide-rich peptides *via* thiol-maleimide chemistry while preserving their bridging pattern

Lylia Azzoug, Hervé Meudal, Karine Loth, Séverine Morisset-Lopez, Carlo Pifferi and Vincent Aucagne

Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR 4301, Rue Charles Sadron, 45071 Orléans

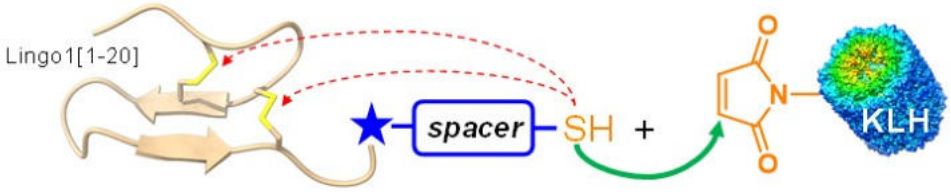
Generation of specific antibodies against peptides requires their covalent conjugation to large protein carriers, such as keyhole limpet hemocyanin (KLH), to override their inherently weak immunogenicity. For this, most approaches exploit the highly-efficient thiol-maleimide ligation, which enables for the attachment of multiple copies of peptides displaying a single cysteine thiol group, onto a variety of commercially-available maleimide-functionalized carriers. Indeed, in addition to its fast kinetics and easy set-up, this benchmark reaction can be carried out under mild conditions (aqueous buffers, nearly-neutral pH, room temperature), compatible with a wide array of biomolecules.

Concerning disulfide-containing peptides and proteins, introduction of a spare thiol moiety permits a follow-up thiol-maleimide reaction; nevertheless, disulfide bonds are highly susceptible to undergo intramolecular thiophilic attack by the thiolate required for the reaction, with consequent impairing of their native bridging framework. This “disulfide scrambling” would alter the peptide 3D structure and the specificity of the antibodies towards the native target.

A few studies reported production of specific antibodies against disulfide-rich peptides *via* strategies involving late-stage introduction of a remote thiol group through a long flexible spacer intended to prevent its intramolecular attack of the disulfides.[1,2] Quite surprisingly, the possible occurrence of disulfide scrambling was however not examined, and we sought to systematically evaluate the influence of different thiol-functionalized spacers upon incubation of the peptide-spacer-thiol system in buffers employed for thiol-maleimide reactions.

As model peptide, we focused our attention on the well-structured N-terminal domain of the Lingo-1 protein, a 20-mer peptide containing two disulfide bridges and retaining the protein native 3D structure that we coupled to a small battery of thiol-functionalized linkers. Interestingly, while derivatization with flexible linkers, comparable with described ones,[1,2] showed considerable disulfide scrambling upon 2 h in the conjugation buffer (pH 6.6), integration of a short rigid oligoproline linker[3] abolished the disruption of the disulfide framework. We thus chose the latter system to generate KLH conjugates to follow rabbit immunization studies. Immuno-ELISA assays with post-immunization serum are undergoing to confirm the generation of hapten-specific antibodies, as well as their ability to recognize the full-length receptor.

The reported strategy provides a valuable resource for the bioconjugation of disulfide-containing peptides *via* standard thiol-maleimide chemistry while maintaining the structural integrity of the disulfide framework, thereby providing homogeneous tools for research and biomedical applications.



Keywords: Bioconjugation, disulfide-scrambling, thiol-maleimide ligation, immunization.

[1] Katayama, H. and Mita, M. Bioorg. Med. Chem., **2016**, *24*, 3596.
[2] Katayama, H.; Mizuno, R. and Mita, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.,* **2019**, *83*, 1791.
[3] Wilhelm, P.; Lewandowski, B.; Trapp, N.; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 15829.

Poster 11 – Filière C2B

ACQUISITION D'IMAGES ÉCHOGRAPHIQUES MODE B DU PARENCHYME PANCRÉATIQUE SUR MODELE PORCIN EX-VIVO PAR UNE SONDE D'IMAGERIE INTEGRÉE À UN GÉNÉRATEUR ENDOSCOPIQUE DE CAVITATION.

Biane BEYE[1]

[1] *LI2RSO,Orléans*

Contexte

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ACCP) a un pronostic très sombre. Son stroma tumoral épais et dense, empêche la diffusion des médicaments et favorise le développement de la tumeur. La cavitation ultrasonore pourrait potentiellement déstructurer ce stroma en délivrant des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) et faciliter le trafic des agents chimiques et des biomodulateurs. Une séquence de cavitation pourrait être conçue pour perturber le microenvironnement tumoral, créer des ports d'entrée dans les cellules tumorales et ainsi conduire à la nécrose ou à l'apoptose. Puisque le pancréas est un organe accessible par l'endosonographie, reconnue pour observer du tissu pancréatique, nous avons conçu un prototype, couplant générateur endoscopique de cavitation (sonde HIFU endoscopique) à un transducteur (sonde d'imagerie de 10 MHz) capable d'atteindre le parenchyme pancréatique. Ce travail préalable avait pour but d'évaluer la faisabilité de l'acquisition d'images échographiques du parenchyme pancréatique par ce prototype dans un modèle porcin ex-vivo.

Matériel et méthode

Nous avons utilisé 3 blocs, constitués : de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum, de la rate et du pancréas de cochon. La sonde d'imagerie pilotée par une console d'échographie Vérasonics, est positionnée dans un premier temps dans l'estomac d'un des blocs, en passant par l'œsophage avant de réaliser l'acquisition d'images échographiques mode B du parenchyme pancréatique. Dans un second temps, on réalise sur les 2 autres blocs, une incision de la paroi gastrique antérieure à travers laquelle on fait passer la sonde qui est apposée directement sur le parenchyme pancréatique avec la paroi gastrique postérieure comme interface, puis on réalise l'acquisition d'images échographiques mode B.

Résultats

La dimension du prototype autorise une navigation à travers l'œsophage sans lésion au passage, et le transducteur permet une acquisition d'images échographiques mode B de bonne qualité. L'apposition directe du transducteur sur le parenchyme pancréatique à travers l'incision de la paroi gastrique antérieure retrouve le même aspect échographique observé lors du passage par voie trans-oesophagienne, confirmant que le parenchyme pancréatique a bien été identifié.

Conclusion

Ce prototype endoscopique fournit une imagerie échographique du parenchyme pancréatique de bonne qualité et devrait permettre d'espérer le ciblage et la délivrance d'HIFU au pancréas. D'autres travaux seront effectués sur cochons vivants et modèle anatomique cadavérique pour conforter ces données et démontrer la faisabilité de la délivrance d'HIFU par générateur de cavitation, mais aussi, vérifier son effet potentialisateur en l'associant aux agents chimiques et biomodulateurs dans le traitement de l'adénocarcinome pancréatique.

Mots-clés: ultrasons focalisés à haute fréquence (HIFU), cavitation, adénocarcinome pancréatique

Poster 12 – Filière C2B

Discovery of new riboswitches by very large-scale enzymatic screening

Johnathan Black[1], Eric Enevo & Marc Boudvillain

1 AMV Group, RNA Remodelling Factors and Mechanisms; Université d'Orléans

Riboswitches are RNA structural motifs present in the 5'UTR of genes. Through interactions with a specific physical or chemical signal (temperature, metabolites, etc.), riboswitches modulate their structures between an on/off confirmation to regulate gene expression. Regulation can be by transcription, translation, splicing or degradation of mRNAs.

Riboswitches offer important insights on bacterial stress responses, pathogenicity, and evolutionary origins via the "RNA world" Hypothesis. Additionally, the discovery and utilization of novel riboswitches in gene expression systems may have beneficial therapeutic, biotechnological, and/or industrial applications. However, new riboswitches are difficult to find due their low abundance in nature. Bioinformatic approaches are limited in scope due to their reliance on fully annotated genomes and homology with previously known RNA motifs and signals. New methodologies are required to discover the full range of riboswitches and their corresponding effector signals.

Recently, our team developed an activity-focused method for riboswitch discovery based on iterative enzymatic screening (helicase activity) in the presence/absence of a signal molecule of interest that, in part, overcomes these methodological constraints. This method has discovered new natural riboswitches in *E. coli* and developed synthetic specimens controlled by a novel chemical signal (serotonin).

My PhD work focuses on adapting this proprietary method for large-scale riboswitch discovery, utilizing environmental metagenomes and complex molecular mixtures to maximize the rate and diversity of riboswitch discovery and the chemical signals that modulate their activity. The most promising candidates will be further characterized using biochemical and structural techniques *in vitro* and *in vivo*. Full automation of this process in addition to sophisticated bioinformatics will ideally offer an efficient method for finding new riboswitch candidates on a massive scale.

Keywords: Molecular biology, Microbiology, riboswitches, helicase, H-SELEX

Poster 13 / Pitch 4 – Filière C2B

Effet de l'encombrement stérique sur la hyaluronidase : approches par électrophorèse capillaire et thermophorèse à micro-échelle

Zahia BOUCHELAGHEM[1], Rouba NASREDDINE[1], Alexandra LAUNAY[1], Magdalena ANDELINI[1,2], Bérengère CLAUDE[1], Claudia BICH[2], Josef HAMACEK[3], Francesco PIAZZA[3], Catherine PERRIN[2], Reine NEHME[1]*

*[1] Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans, CNRS FR 2708, UMR 7311, Orléans. [2] Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, 34093 Montpellier. [3] Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301, CNRS-Université d'Orléans - INSERM, 45071 Orléans.INRAE, Université de Tours, ISP, F-37380 Nouzilly, France *Auteur correspondant : reine.nehme@univ-orleans.fr*

La matrice extracellulaire (MEC), composée d'une grande variété de macromolécules, forme un réseau moléculaire important et un gel hydraté[1]. Elle est constamment régénérée, remodelée et dégradée pour maintenir l'homéostasie tissulaire, grâce à l'action d'enzymes telles que la collagénase, la hyaluronidase (Hyal) et l'élastase[2]. Le but de ce projet est de mimer cet espace afin d'évaluer l'effet de l'encombrement stérique sur l'activité catalytique de ces enzymes ainsi que leur interaction avec les composés du milieu.

Dans cette présentation, la Hyal sera étudiée. Elle catalyse l'hydrolyse de l'acide hyaluronique (HA), un polysaccharide de grande taille, responsable de la lubrification des cartilages et de la peau[3]. L'encombrement est induit en ajoutant dans le milieu le dextran (Dex) à différents poids moléculaires, 40 et 476 kDa. L'électrophorèse capillaire (CE-UV) est utilisée pour séparer et quantifier les différents produits de dégradation de l'HA, en absence et en présence de certains inhibiteurs. La thermophorèse à micro-échelle (MST) quant à elle permet les études d'affinité entre la Hyal et le dextran[4]. La méthode d'injection en CE-UV a été optimisée en tenant compte de la viscosité et de la complexité du milieu. Des études cinétiques ont aussi été réalisées en utilisant un petit substrat, le décamer, afin de mieux comprendre l'effet du Dex sur l'activité de la Hyal et de mettre en place des modèles théoriques. Pour les études d'affinité par MST, le marquage par fluorescence de la Hyal a été optimisé ainsi que le tampon d'analyse.

Les résultats obtenus démontrent l'intérêt indéniable de réaliser les études enzymatiques dans des conditions le plus proche possible de celles *in vivo*.

Mots-clés: encombrement stérique, matrice extracellulaire, activité enzymatique, électrophorèse capillaire, thermophorèse à micro-échelle, affinité.

Remerciements: Les auteurs remercient l'ANR pour le soutien financier du projet X-Crowd (ANR-21-CE44-0020) et QUALICHIM (APR-IA-PF 2021-00149467) pour le soutien financier de l'ICOA.

References

(1) Theocharis, A. D. et al.. Extracellular Matrix Structure. Adv Drug Delivery Rev. **2016**, *97*, 4–27.

(2) Chantrain, C.; DeClerck, Y. A. Les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs synthétiques dans la progression tumorale. *médecine/sciences* **2002**, *18* (5), 565–575.

(3) Fayad, S. et al., Hyaluronidase Reaction Kinetics Evaluated by Capillary Electrophoresis with UV and High-Resolution Mass Spectrometry Detection. *Anal. Chim. Acta* **2017**, *951*, 140–150.

(4) Nasreddine, R.; Nehmé, R. Microscale Thermophoresis for Studying Protein-Small Molecule Affinity: Application to Hyaluronidase. *Microchem. J.* **2021**, *170*, 106763.

Poster 14 – Filière C2B

L'implication de l'axe IL-33/ST2 dans la pathogénèse du syndrome de Guillain Barré

Atika BOUZAR[1], Arnaud MENUET[1]

[1] *CNRS & Orleans University, Laboratory of experimental and molecular immunology and neurogenetics (INEM), UMR7355, 3 B rue de la Ferollerie, Orleans cedex 02, France.*

Le syndrome de Guillain barré (SGB) est la première cause de neuropathie aiguë acquise. C'est une polyradiculoneuropathie auto-immune caractérisée par une démyélinisation des nerfs périphériques. Ce syndrome survient suite à un épisode post-infectieux. Le tableau clinique de la pathologie se caractérise par des atteintes symétriques des nerfs sensitifs et moteurs, d'une manière ascendante rapidement progressive, avec de paresthésies des extrémités inferieures remontant à la racine, accompagnées d'un déficit moteur. Le syndrome de Guillain-Barré évolue en trois phases : une phase initiale courte avec un pic de symptômes, suivie d'une phase de plateau plus longue où les symptômes diminuent, et enfin une phase de récupération partielle ou totale. Les complications graves, comme la paralysie des muscles du visage et du diaphragme, exigent une prise en charge en réanimation. Les mécanismes physiopathologiques du SGB repose sur l'hypothèse de l'existence d'un phénomène de mimétisme moléculaire, c'est-à-dire une homologie entre les épitopes de certains lipopolysaccharides bactériens et viraux et certains constituants de la myéline des nerfs périphériques. Bien que les aspects cliniques soient bien caractérisées, les mécanismes moléculaires restent encore mal compris. Actuellement, différentes investigations ont mis évidence l'implication d'une nouvelle cytokine, l'alarmine IL-33, dont les taux plasmatiques de son récepteur, ST2, semblent particulièrement élevés chez les patients. Cet axe IL-33/ST2 est également impliqué dans d'autres maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques. Pour mieux comprendre son implication dans la symptomatologie, notre travail vise à évaluer l'impact d'IL-33 sur les ganglions de la racine dorsale (DRGs), des structures essentielles à l'interface entre le système nerveux périphérique et central.

Pour ce faire, des cultures d'explants de DRG et de cellules gliales satellites ont été exposées à IL-33, puis les réponses neuro-inflammatoires ont été caractérisées à l'aide de dosages ELISA et multiplexés. En parallèle, la croissance neuritique des DRG a été étudiée. Les résultats préliminaires suggèrent qu'IL-33 induit une réponse inflammatoire significative des DRG, partiellement dépendante de la présence de cellules gliales satellites. Cependant dans le cadre de ces expositions, la croissance neuritique semble être favorisée suggérant un effet potentiellement bénéfique d'IL-33 sur la régénération neuronale. Toutefois, ces conclusions nécessitent des investigations plus approfondies pour élucider pleinement le rôle d'IL-33 dans la complexe interaction entre la réponse neuro-inflammatoire et la régénération neuronale.

Mots-clés: syndrome de Guillain barré, IL-33/ST2, DRG, cellules satellites.

Poster 15 – Filière C2B

Une approche plus verte dans la synthèse de motifs hétérocycliques : l'utilisation de solvants issus de la biomasse.

Messire G.,[1] Caillet E.,[1] Auville A.,[1] Bodin L.,[1] Adolf C.,[1] Berteina-Raboin S.[1]

[1] *Institut de Chimie Organique et Analytique, ICOA, UMR CNRS 7311, Rue de Chartres, BP 6759, Orléans Cedex 2*

L'utilisation de solvants issus du pétrole en synthèse organique a un impact non négligeable sur l'environnement. Ils sont issus d'une énergie non-renouvelable, génèrent de la pollution et son difficilement recyclés. Dans le but de rendre la chimie plus verte, notre équipe développe des voies de synthèse utilisant des solvants issus de la biomasse tels que l'eucalyptol[1,2], le sabinène[3] ou encore le limonène, et privilégie des modes de purification et d'activation alternatifs. Différents motifs hétérocycliques, souvent d'intérêt thérapeutique, ont été synthétisés tels que thiazolo[5,4-*b*]pyridine ou encore quinazoline-2(*1H*)-thione. Enfin des réactions de couplage pallado-catalysées et des réactions de type multicomposants ont également été réalisées.

Mots-clés: hétérocycles, biomasse, solvant.

1. Campos, J. F. ; Berteina-Raboin, S. *Catalysts* **2022**, *12*, 48
2. Campos, J. F. ; Scherrmann, M.-C. ; Berteina-Raboin, S. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1531-1539
3. Messire, G. ; Ferreira, V. ; Caillet, E. ; Bodin, L. ; Auville, A. ; Berteina-Raboin, S. *Molecules* **2023**, 28, 6924

Poster 16 – Pitch 5 – Filière C2B

Développement de la combinaison de l'extraction et chromatographie par fluide supercritique couplée à la spectrométrie de masse (SFE-SFC-MS) pour l'analyse des additifs plastiques dans les équipements médicaux

Benjamin Caux[1,2], Ramy Abou-Naccoul[2], Shinnosuke Horie[3], Caroline West[1]

[1]Université d'Orléans, ICOA, CNRS UMR 7311, Pôle de chimie, Orléans, France
[2]Shimadzu France, Marne-la-Vallée, France
[3]Shimadzu Europa Gmbh, Duisburg, Allemagne

Les plastiques font partie des matériaux les plus utilisés dans notre société. Parmi leurs applications possibles figurent les dispositifs médicaux utilisés dans les hôpitaux, tels que les poches de perfusion, de sang ou de nutrition, les tubulures, les seringues, les gants, etc. Les plastiques sont principalement composés de polymères organiques. Dans le domaine des dispositifs médicaux, le polymère le plus utilisé est le polychlorure de vinyle (PVC) en raison de sa durabilité, de sa résistance chimique et de son faible coût de production. Cependant, pour obtenir les propriétés plastiques requises, des additifs plastiques sont ajoutés au polymère afin de modifier les propriétés physico-chimiques telles que la flexibilité, la durabilité, la couleur ou augmenter la durée de vie1. En fonction de leur objectif, les additifs peuvent appartenir à la classe des plastifiants, des antioxydants, des lubrifiants et des agents de glissement, etc. Cependant, l'un des principaux problèmes est la migration de ces composés potentiellement nocifs du contenant en plastique vers le contenu qui, dans le cas des dispositifs médicaux, peut-être du sang, un liquide nutritif, de l'eau ou de la peau.

Différentes méthodes d'extraction ont déjà été mises au point pour extraire les additifs plastiques des polymères2. Après l'extraction, un large éventail de méthodes d'analyse peut être utilisé pour analyser les additifs plastiques, telles que les méthodes spectroscopiques, les méthodes chromatographiques ou certaines méthodes d'analyse physique3. Cependant, l'un des principaux problèmes de l'analyse des additifs plastiques est la contamination des laboratoires. Les contaminants peuvent provenir des consommables de laboratoire en plastique au cours des différentes étapes de la préparation des échantillons, telles que la filtration ou l'évaporation4. Certains de ces contaminants, comme les phtalates peuvent également être présents dans l'air et se déposer dans les échantillons ou les instruments.

La combinaison en ligne de l'extraction avec la séparation permet d'éviter la contamination du laboratoire. Nous avons donc étudié l'intérêt de combiner l'extraction par fluide supercritique à la chromatographie en fluide supercritique et à la spectrométrie de masse (SFE-SFC-MS). Pour combiner la SFE et la SFC, plusieurs méthodes sont possibles, comme l'utilisation d'une colonne à piège sélectif, de cryofocalisation ou d'une boucle d'échantillonnage5. Cette dernière méthode permet un développement indépendant des étapes de SFE et SFC et a montré une meilleure répétabilité de l'analyse. De plus, afin de gérer la quantité injectée dans la SFC après l'étape SFE, l'utilisation de deux régulateurs de pression permet de diviser le flux par une différence de pression. Les additifs plastiques étant composés d'une grande variété de molécules, l'utilisation du CO2 avec ou sans co- solvant polaire s'avère efficace pour l'extraction des matières plastiques. La combinaison en ligne avec la SFC permet également de conserver le même éluant pour l'analyse, tout en évitant les étapes fastidieuses de préparation des échantillons. Nous présenterons les défis

et les avantages de la SFE-SFC-MS pour caractériser et quantifier les additifs plastiques dans les dispositifs médicaux.

Mots-clés : Combinaison en ligne ; Fluide supercritique ; Equipement médicaux ; SFE-SFC-MS

(1) Ambrogi, V.; Carfagna, C.; Cerruti, P.; Marturano, V. Additives in Polymers. In *Modification of Polymer Properties*; Elsevier, 2017

(2) Bridson, J. H.; Gaugler, E. C.; Smith, D. A.; Northcott, G. L.; Gaw, S. Leaching and Extraction of Additives from Plastic Pollution to Inform Environmental Risk: A Multidisciplinary Review of Analytical Approaches. *Journal of Hazardous Materials* **2021**, *414*, 125571.

(3) Ovchinnikov, D. V.; Falev, D. I.; Solovyova, P. V.; Ul'yanovskii, N. V.; Kosyakov, D. S. Rapid Determination of Phthalates in Paper Products by Supercritical Fluid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *J of Separation Science* **2022**, *45* (22), 4116–4127.

(4) Marega, M.; Grob, K.; Moret, S.; Conte, L. Phthalate Analysis by Gas Chromatography–Mass Spectrometry: Blank Problems Related to the Syringe Needle. *Journal of Chromatography A* **2013**, *1273*, 105–110

(5) Gros, Q.; Duval, J.; West, C.; Lesellier, E. On-Line Supercritical Fluid Extraction-Supercritical Fluid Chromatography (SFE-SFC) at a Glance: A Coupling Story. *TrAC Trends in Anal Chem* **2021**, 116433.

Poster 17 – Filière C2B

NaDES based emulsion : characterization and application

Laura Divoux [1,2], Xavier Perse [1], Hichem Kichou[1], Alexis Verger[1], Leslie Boudesocque-Delaye[2], Emilie Munnier[1]

[1]CNRS UPR 4301 CBM, dpt Nanomédicaments et Nanosondes, University of Tours, Tours, France, [2]EA702 Synthèse et Isolement de Molécules Bioactives, University of Tours, Tours, France Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR 4301, Rue Charles Sadron, 45071 Orléans

For the past few years, new sustainable solvents have emerged called Natural deep eutectic solvent. Created by the formation of hydrogen bonds between the 2 (or more) natural metabolites like sugars, amino or organic acids, these renewable solvents are totally biocompatible and could be used to replace some controversial solvents for the extraction or the solubilization of molecules of cosmetic or dermatological interest. NaDES show not only interesting solubilizing properties but could enhance the sensory properties as well improve the performances of final products. It is important to evaluate, before their widespread use in the industry, the impact of those hydrogen-active solvents on the structure and the long-term stability of the products, particularly on biphasic emulsified systems which are thermodynamically unstable. The purpose of the present work was to measure the impact of the introduction of three selected NaDES as the internal phase of emulsions on the physicochemical characteristics and the efficacy to deliver molecules of interest. In this regard, Design of Experiment (DoE) approach was employed to determine the behavior of the new systems and connect it to the initial characteristics of the NaDES. Results including droplet size, creaming percentage in time determined by a new method using SMLS, permitted to select the optimum formulation used to perform the efficacy tests. Skin penetration test will be performed to evaluate the efficacy of the penetration of the active molecules. This study and complementary studies carried on by partners of the DES4Skin ANR project will permit to select NaDES adapted to skin application and to real a new generation of more efficient emulsified systems.

Keywords: emulsion formulation; NaDES; Physicochemical characterization; penetration test ; Design of Experiment

Poster 18 – Pitch 6 – Filière C2B

Genome-wide mapping of the targets of Rho-dependent termination of transcription in *Mycobacterium tuberculosis*

Thuy-Duong DO[1,2], Mildred DELALEAU[1], Eric EVENO[1], Marc BOUDVILLAIN[1,2]

[1]*Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR4301, rue Charles Sadron, 45071 Orléans cedex 2, France,*
[2]*Ecole doctorale Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (ED 549), Université d'Orléans, Orléans, France*

Bacterial fitness requires timely and faithful gene expression, which relies not only on the accurate initiation and elongation of transcription but also on its proper termination. By defining the 3' termini of nascent RNAs, transcription termination regulates the expression of the transcribed genes while preventing inappropriate transcription read-through the downstream regions.
Bacteria use two main pathways to terminate transcription. RNA polymerase alone can stop RNA synthesis at intrinsic terminators whereas additional proteins are necessary to trigger transcription termination at factor-dependent terminators. A major termination factor is the RNA helicase/translocase Rho. In *Escherichia coli*, Rho-dependent transcription termination has many roles, including surveillance of the coupling between transcription and translation, silencing of foreign DNA or pervasive antisense transcription, and prevention of conflicts between the transcription and replication machineries. While Rho-dependent termination has been studied extensively in *E. coli*, there are significant variations in Rho features across taxa. This raises the question of whether Rho- dependent termination is conserved across species, in particular in bacteria phylogenetically distant from *E. coli*.
In the major pathogen *Mycobacterium tuberculosis*, Rho is essential despite unusual sequence and activity features. For instance, a single-point mutation in the C-terminal domain of *M. tuberculosis* Rho (MtbRho) weakens its ATPase activity but also makes it resistant to Bicyclomycin, a natural antibiotic that inhibits Rho in other species [1]. The MtbRho protein also contains a large insertion domain in its N-terminus (N-terminal Insertion Domain, aka NID), which governs Rho activity and interaction with RNA by an unknown mechanism [2].
To better characterize Rho-dependent termination in M. tuberculosis, we aimed to identify Rho utilization (*Rut*) sites at genome scale and determine the role of the NID domain in *Rut* site selection. To this end, we have implemented a new screening approach, Helicase-SELEX, which is immune to the posttranscriptional RNA processing events that usually obscure the detection of Rho-dependent termination loci by standard transcriptomics. We have performed Helicase SELEX with two forms of the protein, the full-length MtbRho (WT) and a mutant truncated of the NID domain (DNID), to map putative *Rut* sites along the *M. tuberculosis* genome and assess the role of the NID domain in *Rut* site selection.
We have identified 570 putative *Rut* sites with wild-type MtbRho but only 12 putative sites with the DNID mutant. This result emphasizes the importance of the NID domain for proper recognition of *Rut* sites. Notwithstanding, the *Rut* site consensus motif deduced from sequences recognized by the WT MtbRho is very similar to the consensus motif for *E. coli* Rho, which lacks the NID domain. I will discuss how we will now combine biochemical and structural approaches to better understand this paradox and the mechanism by which the NID domain contributes to RNA recognition. I will also discuss examples of putative *Rut* sites uncovered by our work that may be particularly important for *M. tuberculosis* fitness and adaptation to environmental changes.

Keywords: Bacterial gene regulation, transcription, mycobacteria, enzymatic screening

References:
[1] E. Saridakis, R. Vishwakarma, J. Lai-Kee-Him, K. Martin, I. Simon, M. Cohen-Gonsaud, F. Coste, P. Bron, E. Margeat, M. Boudvillain, Commun. Biol. 5 (2022) 120.
[2] F. D'Heygère, A. Schwartz, F. Coste, B. Castaing, M. Boudvillain, Nucleic Acids Res. 43 (2015) 6099–6111.

Poster 19 – Filière C2B

Scale-up and optimization of rauwolscine production in microbial cell factories using bioprocess engineering.

Nicolas Gautron[1], Samuel A. Bradley[2], Céline Mélin[1], Frederik G. Hansson[2], Beata J. Lehka[2], Sébastien Besseau[1], Cécile Abdallah[1], Caroline Birer Williams[1], Jie Zhang[2], Jillian Marc[1], Michael K. Jensen[2], Vincent Courdavault[1]

[1]EA 2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales, Université de Tours , [2] Novo Nordisk Foundation Center for Biosustainability, Danmarks Tekniske Universitet

Monoterpenoid Indole Alkaloids (MIAs) are a family of specialized metabolites produced by numerous plants with a wide range of applications in the health sector. Among them, the yohimbane-type molecules, like rauwolscine, are exploited for their various pharmacological activities, from use in psychological pathology drugs up to treatment of cancer and erectile dysfunction. Nowadays, these compounds are extracted directly from source-plants including *Rauvolfia serpentina* and *Rauvolfia volkensii*. These production methods impose an enormous pressure on the natural resources, which are already suffering from extinction and whose global warming is causing further variations in the associated production. Furthermore, as observed during the COVID pandemic, the scarcity of this raw material makes importations much more difficult. This led to the development of new strategies to secure production and patient access to these compounds in the long term. Among these strategies, bioproduction of such metabolites by other biological models and processes appeared attractive for developing more robust and reliable productions all over the seasons. The synthetic biology indeed constitutes a new approach to generate yeast cell-factories carrying heterologous genes from plants. This biotechnological strategy could be considered as a perennial alternative for efficient production when combined with the systemic approach of bioprocess engineering. In this context, the aim of our work was to fine-tune design and construct of an engineered *Saccharomyces cerevisiae* strain expressing 22 biosynthetic genes reconstituting the entire rauwolscine biosynthetic pathway. Subsequently, we rationally implemented a controlled cultivation process by cross-application of optimized feeding strategies and physico-chemical parameters while identifying and overcoming scale-up bottlenecks. This rauwolscine-producing strain ultimately enabled the *de novo* bioproduction of 1.5 mg L-1 of this MIA in a 2-liter bioreactor, which is the greatest titer reported to date. As a proof of interest of this systemic strategy combining life and engineering sciences, these results suggest to deepen and roll-out it to other MIA synthesis in order to improve their production levels. *De facto*, the next step would be to further optimize upstream process steps in order to obtain levels that are economically viable for industrial-scale use.

Keywords: Rauwolscine, Bioproduction, Bioprocess, Scale-up, cell factory

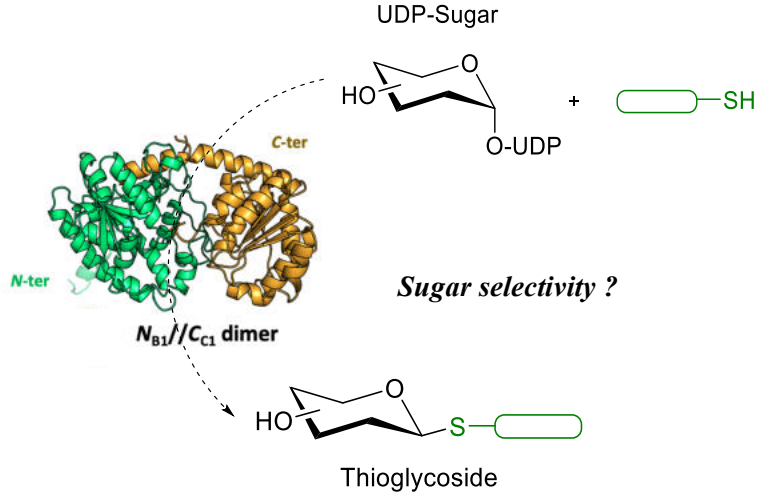
Poster 20 - Filière C2B

S-Glycosyltransferase domain swapping: A versatile tool in thioglycoside enzymatic synthesis

Caroline Gilleron[1], Arnaud Pâris[1], Malika Mekhalfi[1], Pierre Lafite[1]

[1] *ICOA, Université d'Orléans CNRS UMR7311, BP6759, Rue de Chartres, 45067 ORLEANS Cedex 02*

Glycosyltransferases (GTs) catalyze glycosidic bond formation using sugar donors containing a phosphate-leaving group. However, for biocatalytic purposes, GTs generally lack the modularity required to modify easily the nature of the transferred sugar due to their specificity. As a result, the identification of a new GT, followed by engineering, is required to graft a new sugar onto a given acceptor (such as a peptide). Three structural folds, GT-A, GT-B and GT-C have been identified for these nucleotide sugar-dependent enzymes. In particular, the GT-B family is constituted of GTs with two domains facing each other: the acceptor recognition domain (*N*-terminus) and donor binding domain (*C*-terminus), linked by an unstructured loop region.



We have recently demonstrated the possibility to exchange and assemble domains originating from two GT-B enzymes to generate a dimeric enzyme.[1] This resulting chimer was found to exhibit **higher acceptor promiscuity** compared to parent GT-B enzymes, able to generate both *O*- and *S*-glucosides with diverse structures.

Following this seminal work, we probed the ability of this chimer to transfer a wide range of sugars. Enzymatic activity was compared between the chimeric form and the native enzyme. Different UDP-sugar donors were tested, as well as different acceptors (4-Chlorothiophenol and 4-Mercaptohydrocinnamic acid). The results showed that the chimeric enzyme possesses **greater substrate versatility** compared to the wild-type enzyme, making this domain swapping strategy attractive to design a **promiscuous tool in glycoside enzymatic synthesis**.

Keywords: Glycosyltransferase; Domain swapping; Nucleotide sugars; Enzyme catalysis

[1] Bretagne, D.; Pâris, A.; Matthews, D.; Fougère, L.; Burrini, N.; Wagner, G. K.; Daniellou, R.; Lafite, P. *J. Biol. Chem.* **2024**, *300 (3)*, 105747.

Poster 21 – Pitch 7 – Filière C2B

Using transcriptomics to unveil the Time Course of Upregulated Targets in Extreme Life Resistance through Three Years of In-Orbit Exposure of *Deinococcus radiodurans* Cells during Tanpopo Mission

Pamela Guerillot[1], Emanuel Ott[1], Yuko Kawaguchi[2], Denise Kölbl[1], Wolfram Weckwerth[3,4], Sebastian V. Gfellner[1], Akihiko Yamagishi[5], Tetyana Milojevic[1]*

[1]Exobiology Group, CNRS-Centre de Biophysique Moléculaire, University of Orléans, Orléans, France, [2]Planetary Exploration Research Center (PERC), Chiba Institute of Technology (CIT), Chiba, Japan, [3]Department of Ecogenomics and Systems Biology, University of Vienna, Vienna, Austria, [4]Vienna Metabolomics Center (VIME), University of Vienna, Vienna, Austria, [5]Department of Life Science, Tokyo Institute of Technology, Nagatsuta, Yokohama, Japan

Life's origin on Earth is widely accepted in the scientific community, but extraterrestrial life remains a topic of interest. Recent discoveries of complex organic molecules in comets support the panspermia hypothesis. The Tanpopo mission investigated microbial space travel in rocks, examining the effect of cell aggregate size on survival in situ outside the International Space Station (ISS) for 1 to 3 years. Initial analysis showed that dead cells on the top layer protected the cells beneath, indicating potential microbial survival in Low Earth Orbit (LEO).

The Tanpopo mission conducted a multi-omic analysis of *Deinococcus radiodurans* cells exposed for one year, known for their resilience to UV and ionizing radiations and low gravity. This study presents the results of 3 years of in-orbit exposure using *D. radiodurans* cells. Comparing dehydrated cells exposed in space and non-exposed cells, we identified new upregulated targets related to extreme life resistance over time.

The combination of radiation- and dehydration-induced cellular stresses, particularly oxidative stress, can damage DNA, proteins, and lipids, and alter cellular physiology and metabolic pathways. Repair mechanisms for DNA damage, including the DNA damage response cluster, were identified as essential for preserving genome integrity after single-stranded breaks. Molecular chaperones were crucial in restoring proper protein folding, while membrane trafficking facilitated cell wall repair, energy uptake, and waste removal. Initial recovery prioritized genome and membrane restoration before resuming routine cellular processes, adapting to the most urgent challenges.

Keywords: Extremophile, Tanpopo mission, Low Earth Orbit

Poster 22 – Filière C2B

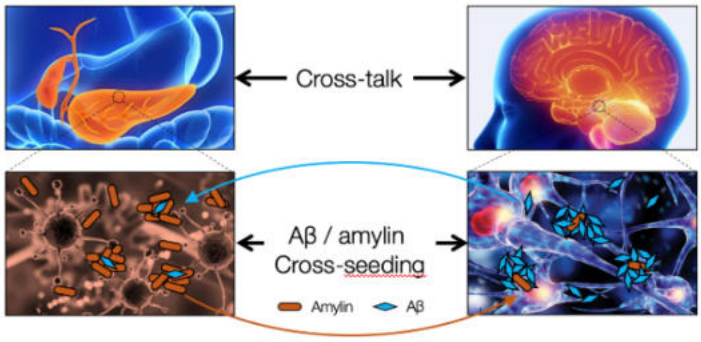
PiB-derivative metal complexes for selective imaging of amyloid peptides

Simon Hery, Saida Majdoub, Sara Lacerda, Jean-François Morfin, and Eva Toth

Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Orléans

Aggregation of misfolded peptides is a hallmark of increasingly prevalent diseases, including type 2 diabetes mellitus (T2DM) and Alzheimer's disease (AD), implying amyloid forms of amylin and Aβ, respectively.[1] The AD brain is characterized by neuronal loss leading to brain atrophy and by the presence of amyloid plaques and neurofibrillary tangles. On the other hand, the accumulation of amylin (islet amyloid polypeptide, IAPP) that is co-secreted with insulin and deposited in the Langerhans Islets, is observed in >90% of T2DM patients and contributes to cell toxicity.[2,3]

Increasing evidence suggests a link between T2DM and AD, likely mediated by fibril "cross-seeding" processes when one amyloid protein promotes aggregation of another. In this context, selective visualization of amylin- and Aβ-amyloids becomes important. Despite the high number of imaging probes reported for amyloid detection, so far none has shown selectivity for amylin- vs. Aβ-amyloids.[4,5]



ıre 1: Cross-seeding mechanisms underlying the link between AD and

Here we report the development and characterization of new imaging probes for the selective detection of amylin.

After multi-step synthesis of different imaging probe candidates, we have recently identified two chelates, bearing two PiB units in cis (GdLcis) or trans position on a cyclen (GdLtrans), with selectivity for amylin- vs. Aβ-fibrils. Dissociation constants (Kd) measured by SPR are 2-3 orders of magnitude higher for amylin- than for Aβ-fibrils. Likewise, when in vitro peptide aggregation is monitored with ThT competition assays, the effect of the compounds is different for Aβ and amylin: GdLcis and GdLtrans readily replace ThT from preformed amylin-fibrils (more than control complexes bearing one PiB unit), but not from Aβ-fibrils.

These complexes are the first examples with several orders of magnitude higher affinity for amylin fibrils than for Aβ-fibrils. The reasons for this selectivity are not yet identified. Novel complexes are currently investigated in order to gain insight into the structural parameters and charge effects that might be responsible for selectivity.

Keywords: MRI, Smart imaging probes, amyloids peptides, Aβ/Amylin aggregates, Alzheimer, Diabetes

References:

1. Villemagne, V. L. et al, Lancet Neurol., 12 (4), 357–367, (2013).
2. Zhang, Y. et al, Chin. J. Chem. Eng., 30, 225–235, (2021).
3. Milardi, D. et al, Chem. Rev.,121 (3), 1845–1893, (2021).
4. Morfin, J.F. et al, Sensors&Diagnostics, 1, 627-647, (2022)
5. Majdoub, S et al, Chem. Eur. J., 27 (6), 2009–2020, (2021).

Poster 23 – Filière C2B

Effet de l'activité physique et/ou des probiotiques sur la composition corporelle et certains paramètres physiologiques et psychologiques chez la femme (APProFem)

Ghina JAZZAR[1,2]

[1]*Laboratoire CIAMS (Complexité, Innovation et Activités Motrices et Sportives) EA 4532 - Université d'Orléans/ Université Paris Saclay* [2]*Fédération SAPRéM (Sport, Activité Physique, Réadaptation et Mouvement pour la performance et la santé)- Université d'Orléans*

La pratique régulière d'une activité physique (AP) est bénéfique pour la santé quel que soit l'âge et le sexe. Les entraînements en résistance et de type aérobie ont respectivement des effets sur la santé musculaire (augmentation de la masse musculaire et de la force) et sur la préservation de la santé cardiovasculaire. En outre, le microbiote intestinal est reconnu comme ayant un effet notable de la santé (axe intestin-cerveau, effet sur le système immunitaire, axe intestin-muscle). Mais de nombreux facteurs tels que l'alimentation, le surpoids, la prise de certains médicaments et contraceptifs peuvent perturber son équilibre et ainsi modifier l'holobionte humain. Ces perturbations peuvent être limitées par la prise de probiotique ou par l'AP mais l'effet combiné des deux a été très peu étudié à notre connaissance chez la femme en particulier.

L'objectif de ce projet est donc de mettre en évidence les effets d'une pratique d'AP associée ou pas à une supplémentation en probiotique sur la santé physique, la qualité de vie et le bien-être de femmes adultes.

Dans cette étude prospective, interventionnelle et comparative, 120 étudiantes de l'Université d'Orléans seront randomisées selon la prise ou non de probiotiques combinée à une AP ou pas. Les paramètres physiologiques (composition corporelle et du microbiote intestinal, comportement alimentaire, taux de cortisol salivaire, force, endurance) seront évalués ainsi que la qualité de vie et le bien-être (anxiété et dépression, estime de soi, effet perçu d'un complément alimentaire). La randomisation sur la prise du complément alimentaire sera en double aveugle. Toutes les participantes prendront, 1 fois par jour à jeun, une gélule (probiotique Lactibiane Référence ou placebo) pendant 6 semaines. De plus, les participantes du groupe activité physique (A) suivront un programme d'AP de 6 semaines à raison de 2 séances par semaine (12 séances au total). Les participantes du groupe témoin (T) ne pratiqueront pas d'AP pendant cette même période. Plusieurs tests seront effectués par les 2 groupes (A et T) avant et après toute intervention.

Les résultats attendus sont une amélioration de la composition corporelle (augmentation de la masse musculaire et diminution de la masse grasse) des participantes grâce à la pratique d'une AP et/ou la prise de probiotiques. Il est également attendu que la qualité de vie ainsi que le bien-être s'améliorent.

Mots-Clés : Activité physique, Microbiote, Probiotiques, Femme, Qualité de vie, Bien-être

Keywords: Physical Activity, Microbiota, Probiotics, Woman, Quality of life, Well-being

Poster 24 – Filière C2B

Understanding dimerization processes and biased signaling elicited by serotonin $5HT_7$ receptor

B. Abdoul Fatahou KABORE[1, 2], Nadège Hervouet-Coste[1], Arun Schukla[3] and Séverine MORISSET-LOPEZ[1]

[1]*Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR 4301, équipe : Neurobiologie des Récepteurs et des RNAi pour des Innovations Thérapeutiques, Université d'Orléans,* [2]*Supported by CEFIPRA, grant number 69T08-1,* [3]*Indian Institute of Technology Kanpur, Kalyanpur, Kanpur 208016, India*

G-protein coupled receptors (GPCRs), are integral membrane proteins and so named because of their common ability to bind heterotrimeric G-proteins. They represent the largest superfamily of human membrane proteins, and thus constitute an important class of drug targets due to their multiple functions in manifold physiological processes.

For a long time, researchers had that unique vision of the mode of operation of GPCRs as G-protein- binding monomers. However, numerous evidences have demonstrated that the reality is much more complex. Firstly, some works showed that many GPCRs can make functional complexes in the form of homomers or heteromers with other GPCRs. On the other hand, GPCRs are able to bind β-arrestins through a G-proteins independent pathway. This is called biased signaling and can be elicited by either biased ligands or biased receptors. Hence, by favoring one of the multiple bioactive conformations of GPCRs, biased ligands allow selective signaling through either of these pathways. This functional selectivity of a ligand has therefore emerged as an interesting property for the development of new therapeutic molecules. Better understanding the structural and functional bases of biased signaling is an important issue for drug development.

5-hydroxytryptamine (5-HT), well known as serotonin is a neurotransmitter, key messenger that mediates numerous central and peripheral functions in human body. It plays crucial roles in cognition, mood regulation, memory, sleep/awake cycle and other brain functions. To exert its functions, 5-HT needs to bind its receptors, the 5-HTRs. Among these, the subtype 5HT7R (a GPCR) which have three isoforms in human is described as having a high expression in the central nervous system and appears as an emerging target for the treatment of psychiatric and neurologic disorders. However, at molecular level, the intricate details of 5HT7R activation, transducer-coupling, regulatory mechanisms as well as its downstream signaling and dimerization state are not well understood. Also, dimerization can provide different physiological consequences, enhancing, inhibiting or cross-signaling some receptors initial effects.

To study the biased signaling elicited by 5HT7R, we identified in our lab, a biased ligand that we named serodolin, which favors the G-proteins independent pathways through β-arrestins coupling. In order to decipher the molecular basis of this serodolin-induced β-arrestin signaling and trafficking, we implemented integrated biochemical, biophysical, cellular and imaging approaches.

Through biophysical techniques, we showed that 5HT7R can form constitutive oligomeric complexes. We also assessed the effects of different class of ligands, agonists, antagonists as well as biased and allosteric ligands on these 5HT7R homo and heterocomplexes to better understand the role of this post- traductional event on 5-HT7R pharmacology. Considering the role of 5-HT7R in neurological disorders, its ability to form constitutive heteromeric complexes reveals a new level of complexity in its signaling and opens the way for new strategies to achieve diverse and nuanced 5-HT7R regulation.

Keywords: G-protein coupled receptors, 5HT7 receptor, serotonin, biochemistry, biophysics, cell signaling, BRET, NanoBiT complementation assays, Co-Immunoprecipitation

Aknowledgments: CEFIPRA grant

Poster 25 – Filière C2B

Souffrance au travail et consommation de substances psychoactives chez les agents territoriaux de la Communauté de commune des Terres du Val de Loire (TraPsyCOL)

Raphaël SERREAU[1], Walaa KHAZAAL

[1] *CNRS - Centre de Biophysique Moléculaire (CBM - UPR 4301) -Equipe NEURIT : Neurobiologie des récepteurs et innovations thérapeutiques, Université D'ORLÉANS,*

*PhD supervisor (tetyana.milojevic@cnrs-orleans.fr)

La souffrance psychique liée au travail touche tous les secteurs d'activité. La souffrance au travail a des conséquences multiples : épuisement professionnel, dépression, anxiété, ou encore troubles du sommeil. Plusieurs études ont montré l'existence d'une relation entre travail et santé mentale. la problématique de la souffrance au travail peut être associée à la consommation de substances psychoactives (tabac, alcool et cannabis), en guise de stratégie d'adaptation. Cette recherche permettra d'expliquer les liens qui peuvent exister entre l'épuisement professionnel, les addictions et les troubles du sommeil chez les professionnels de la petite enfance et de l'école travaillant à la Communauté de commune des Terres du Val de Loire (CCTVL). L'hypothèse de recherche est que la survenue d'une addiction aux substances psychoactives serait une « béquille » pour tenir face à la surcharge de travail qui conduit au burnout. L'objectif principal de la thèse est de mieux comprendre l'association entre la souffrance au travail et la consommation de substances psychoactives: alcool, tabac et cannabis chez les professionnels de la petite enfance parmi les agents territoriaux de la population de la CCTVL afin d' évaluer le niveau de dépendance à l' alcool, au tabac et au cannabis.Le critère de jugement principal est la fréquence de consommation de substances au cours des 12 derniers mois chez les employés en situation de souffrance au travail par rapport à ceux non-exposés à la souffrance au travail, à l'aide des questionnaires validés AUDIT, CAST, et FAGERSTROM. L'objectif secondaire est d'étudier le lien entre la souffrance au travail et les troubles du sommeil qui en résultent, en utilisant le questionnaire validé Epworth Sleepiness Scale (ESS) pour évaluer le niveau de somnolence diurne, qui est un symptôme commun associé à divers troubles du sommeil. Concernant les troubles du sommeil, les patients présentant des troubles du sommeil sévères, tels qu'indiqués par leurs scores à l'Epworth Sleepiness Scale (ESS), seront recommandés pour une polysomnographie afin de détecter d'éventuelles apnées. Suite à ces résultats, les participants diagnostiqués avec un syndrome d'apnée obstructives du sommeil (SAOS) basée sur les résultats de la polysomnographie seront recommandés pour des évaluations par IRM afin d'investiguer les changements cérébraux potentiels associés selon les recommandations nationales. Ils seront fortement recommandés de poursuivre leur suivi avec leur médecin afin d'assurer une prise en charge complète de leur condition.C'est une étude de cohorte comparative non interventionnelle impliquant des sujets

humains, avec une période d'inclusion de 12 mois et une période de suivi de 12 mois. À T0, qui est l'évaluation de référence, les caractéristiques sociodémographiques seront collectées auprès des participants. De plus, des données liées au travail seront recueillies à T0, ainsi que les symptômes d'anxiété et de dépression. Les participants seront catégorisés en un groupe exposé (ceux souffrant au travail) et un groupe témoin (ceux ne souffrant pas au travail) sur la base du questionnaire Karasek's Job Content à T0. De plus, à T0, les questionnaires suivants seront administrés: Maslach burnout Inventory (pour établir le niveau initial d'épuisement professionnel chez les participants), ainsi que des questionnaires validés sur la consommation de substances : l'AUDIT (pour déterminer l'utilisation initiale de l'alcool), le CAST (pour identifier le niveau initial de consommation de cannabis parmi les participants), et le FAGERSTROM (pour évaluer la dépendance initiale à la nicotine). Nous collecterons également des informations sur les troubles du sommeil en utilisant l'Epworth Sleepiness Scale(ESS) pour détecter les données initiales sur la somnolence diurne des participants. Pendant les périodes de suivi à T3, T6 et T12, les données sur la consommation de substances seront également collectées à l'aide des questionnaires validés AUDIT (pour les troubles liés à la consommation d'alcool), CAST (pour les problèmes liés au cannabis) et FAGERSTROM (pour la dépendance à la nicotine), ainsi que des données sur le burnout en utilisant le questionnaire Maslach Burnout Inventory. De plus, le questionnaire ESS sera utilisé pour détecter les troubles du sommeil à ces intervalles. En utilisant l'outil BiostaTGV et en estimant que 30% de ces agents territoriaux sont touchés par au moins une addiction et en supposant un odds ratio (OR) de 2, une puissance de 90% et un alpha de 0,05 (5%), la taille minimale de l'échantillon calculée pour l'étude a été estimée à 318 participants (159 dans le groupe exposé et 159 dans le groupe contrôle). En considérant une perte de suivi de 20%, il est nécessaire d'inclure 382 participants (191 dans le groupe exposé et 191 dans le groupe de contrôle).Nous utiliserons le logiciel SPSS pour réaliser l'analyse, descriptive de la population ce qui permettra de calculer les taux de prévalence de la consommation de substances. L'association de la souffrance au travail avec la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis sera étudiée séparément, ainsi que son association avec les troubles du sommeil. Toutes les variables incluses seront représentées soit par des fréquences, soit par des pourcentages à l'aide de représentations graphiques. Une analyse bivariée sera réalisée en utilisant des analyses de corrélation pour les variables continues et le test du chi-carré de Pearson pour les variables catégorielles sera réalisée pour étudier l'association entre chacune des variables indépendantes pertinentes et chacune des variables de sortie qui sont soit la dépendance à l'une des trois substances psychoactives étudiées, soit les troubles du sommeil. Les variables qui ont montré une association significative dans l'analyse bivariée seront incluses dans les modèles d'analyse multivariée(régression logistique). La première erreur de type α sera fixée à 5 %. Les résultats sont présentés sous forme d'Odds Ratio (OR) estimés avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %.Trois articles seront publiés au cours des trois années. L'objectif de ce projet est d'approfondir et de faire progresser

les connaissances sur la relation entre la souffrance au travail et la consommation des substances psychoactives les plus répandues en France, afin de mieux comprendre la relation entre souffrance au travail et les addictions, notamment au sein d'une population d'employés des collectivités locales qui fait encore l'objet de peu d'études. Les résultats obtenus devraient donc avoir un impact sur la santé publique en France et contribuer à ce que les politiques publiques et les mesures de prévention soient de plus en plus efficaces.

Mots-clés: Addictions/ Burnout/Syndrome d'apnées sévères du sommeil/ Professionnels de la petite enfance/ Santé

Poster 26 – Filière C2B

Valorization of the protected species *Drosera rotundifolia* via *in vitro* culture and enhanced metabolite production for cosmetic applications

Malorie Laffon[1,2], Manon Ferrier[1], Cécile Abdallah[1], Marin-Pierre Gémin[1], Laurène Chantier[2], Franck Michoux[2], Christophe Hano[3], Emilie Destandau[3], David Da Silva[3], Clément Lemoine[2], Arnaud Lanoue[1], Nathalie Giglioli-Guivarc'h[1]

[1]University of Tours, EA2106 Plant Biomolecules and Biotechnology, Faculty of Pharmacy, 31 avenue Monge, 37200 Tours, France, [2]Evonik Advanced Botanicals, 220 rue Henri Potez, 37210 Parçay Meslay, France, [3]University of Orléans, UMR7311 ICOA, Chemistry department, Rue de Chartres, 45100 Orléans, France

**Corresponding author e-mail: malorie.laffon@etu.univ-tours.fr*

Plant specialized metabolites display a wide range of biological activities making them an important source of natural ingredients for the cosmetic industry. The exploitation of field-grown or wild species for this purpose raises several issues : the environmental factors impacting reproducibility and supply, the use of arable lands and the low concentration of specialized metabolites. To overcome these challenges, *in vitro* plant cultures have been developed to ensure sterile environment, controlled conditions and minimal use of space.

This work focuses on the in vitro culture of *Drosera rotundifolia*, the round-leaved sundew, a carnivorous plant from the *Droseraceae* family. *D. rotundifolia* is an endangered species in several French regions, and thus benefits from the status of protected species in France. Its harvest and commercialization are forbidden, making the *in vitro* culture a sustainable option for the study of this species.

After initiation and multiplication of *in vitro* cultures, growth and metabolite production was compared among different vessels: MagentaTM boxes and Automatic Temporary Immersion Reactors (RITA®). The metabolic profiling of plant extracts was assessed by UPLC-MS/MS. Elicitation experiments were carried out to enhance the production of specialized metabolites.

Maximum growth was achieved in RITA® in 8 weeks, with an 11-fold multiplication of the biomass. Metabolic profiling revealed the presence of phenolic acids, naphtoquinones and flavonols in the extracts, including ellagic acid, hyperoside, rossoliside and 7-methyljuglone, characteristic from this species. However, fourteen unknown compounds never described in the literature were detected, highlighting the originality of this extracts and potential new biological activities. Significant changes in the metabolic content were observed among the 8 weeks of growth. Quantitative differences were also obtained between the two growing systems, with a higher metabolite production in RITA® compared to MagentaTM boxes. The identified specialized metabolites are known for their antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and photoprotective activities, which is promising for the upcoming biological activity tests.

Keywords: plant biotechnology; *in vitro* culture; specialized metabolites; endangered species; natural ingredients; cosmetics

Poster 27 – Pitch 8 – Filière C2B

Délivrance de doxorubicine et de siARN à l'aide de nanovecteurs magnétiques ciblant EGFR pour obtenir un effet synergique apoptotique dans les cellules du cancer du sein triple négatif.

Chloé Lameli[1], Katel Hervé-Aubert[1], Florence Velge-Roussel[1], Emilie Allard-Vannier[1], Nicolas Aubrey[2], Igor Chourpa[1], Stéphanie David[1]

[1] *CBM UPR 4301, Département Nanomédicaments et Nanosondes, CNRS, Tours, France*
[2] *UMR 1282 Infectiologie et Santé Publique, équipe BioMAP, INRAE, Tours, France*

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) représente 15 à 20% des cancers du sein [1]. Son mauvais pronostic, résultant de son agressivité, de son hétérogénéité, du manque d'options thérapeutiques et de sa chimiorésistance, rend impérieux le besoin de nouveaux traitements.

Notre objectif est donc de développer des nanovecteurs magnétiques ciblés (NV_{scFv}), injectables par voie intraveineuse, qui co-vectorisent de la doxorubicine (DOX) et des siARN afin de (re)sensibiliser les cellules du CSTN à la chimiothérapie. Ces acides nucléiques, ciblant des transporteurs ABC (ABCG2) et/ou des protéines apoptotiques (survivine, Bcl-xL), permettront respectivement de diminuer l'efflux de la chimiothérapie et/ou de rétablir l'apoptose potentialisant ainsi la cytotoxicité de la doxorubicine par effet synergique. La vectorisation concourt, quant à elle, à réduire les effets indésirables de la DOX et à protéger les siARN de leur dégradation tout en assurant la délivrance de ces agents thérapeutiques aux cellules du CSTN.

Les NV_{scFv}, générés à partir de nanoparticules d'oxydes de fer superparamagnétiques (SPIONs), sont marqués par du DyLight™ 680 (fluorochrome proche infrarouge), fonctionnalisés avec le polymère NHS-PEG_{5000}-Maléimide pour augmenter la furtivité et avec des fragments d'anticorps (scFv) ciblant le récepteur à l'EGF de type 1 (EGFR) surexprimé dans environ 70% des CSTN [2]. Leur caractérisation physico-chimique répond aux objectifs définis pour une administration IV (diamètre hydrodynamique ≈ 100nm, indice de polydispersité (PDI) < 0,3, charge de surface ≈ 0mV) et la fonctionnalité des scFv anti-EGFR greffés a été vérifiée par un test ELISA indirect.

La DOX est chargée sur les NV_{scFv} (NV_{scFv}-DOX) via l'utilisation d'un complexe DOX/fer pH-sensible qui va être adsorbé à la surface des NV_{scFv} [3]. Le protocole optimisé (tampon TRIS, ratio molaire DOX/fer 1:1,5) aboutit à un chargement de 63,8 mg DOX/g fer sur les nanovecteurs magnétiques ciblés (NV_{scFv}) après quantification par spectrofluorimétrie. La formulation de siARN avec les NV_{scFv} (NV_{scFv}-si) se fait, quant à elle, grâce à des interactions électrostatiques avec des polymères cationiques (poly-L-arginine, chitosan). Pour un rapport massique optimisé fer/siARN égal à 10, cette formulation permet de charger 100mg de siARN/g fer [4].

Actuellement, les NV_{scFv}-DOX synthétisés sont testés sur des cellules MDA-MB-468, lignée cellulaire du CSTN surexprimant l'EGFR, afin de réaliser des études d'internalisation par cytométrie en flux. La cytotoxicité des NV_{scFv}-DOX et de la DOX libre est également évaluée par test MTT afin de déterminer leur concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) respective.

La prochaine étape sera de tester, ensemble ou séparément, les NV_{scFv}-DOX et les NV_{scFv}-si (avec un siARN anti-survivine dans un premier temps) sur deux lignées cellulaires du CSTN (MDA-MB-468, MDA-MB-231) afin d'étudier leur effet sur l'induction d'apoptose et de comprendre leur potentiel synergique.

Mots-clés: nanovecteurs magnétiques; ciblage EGFR ; doxorubicine ; siARN ; cancer du sein triple négatif

Poster 28 – Pitch 9 – Filière C2B

Eco-valorisation de byssus de moules pour la création de liants naturels et d'objets design

C. Lopes Ferreira[1], J. Thibonnet[1], R. Fezard, E. Michaud

[1] INRAE, UR EFNO, Nogent-sur-Vernisson, [2] O.F.B, Service « Conservation et Gestion des Espèce à Enjeux », Villeneuve-de-rivière, [3] UMR E.D.B, Toulouse ; Instituto Franco-Argentino par el Estudio del Clima y sus impactos, Buenos Aires , [4] UMR Eco&Sols, Montpellier

Dans un contexte où les ressources deviennent de plus en plus limitées et la gestion des déchets représente une préoccupation grandissante, la situation socio-environnementale suscite une inquiétude croissante. Ce projet, en collaboration avec un studio d'art et de design tourangeau, Hors-studio, a pour ambition de valoriser des co-produits de la filière aquacole et notamment les fibres de moules que l'on nomme `byssus'. Le byssus est l'ensemble des fibres sécrétées par certains mollusques bivalves qui leur permet d'adhérer à un support. Actuellement les déchets de byssus sont rejetés dans l'océan.[1,2,3] D'ici quelques années la législation interdira aux producteurs ce rejet en masse, qui nuit à l'écosystème. Il est donc désormais indispensable de se projeter dans des solutions de valorisation.

Ces fibres constituent un co-produit très intéressant à explorer d'une part par leur élasticité et propriétés mécaniques et d'autre part par leur composition particulièrement riche en protéines et notamment en collagène (80% dans le byssus de la moule *Mytillus edulis*).[4] Cette molécule, très convoitée, se présente sous la forme d'une triple hélice, avec un triplet d'acides aminés (Glycine-Hydroxyproline-Proline).

L'extraction de collagène à partir de biomasses animales est largement décrite dans la littérature[5, 6], cependant elle demeure controversée notamment en raison de problématiques sociétales, environnementales, de contraintes religieuses et d'un débat actif sur les maladies associées, telles que l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).[7] C'est pourquoi, l'extraction de collagène issu de ressources alternatives, notamment de biomasse marine, est fortement investiguée depuis peu.[8, 9]

L'enjeu de ce projet est de développer des voies de valorisation des fibres de byssus reposant sur des technologies d'éco-extraction innovantes ciblant en particulier le collagène. Ainsi l'utilisation de solvants verts de type NaDES ou l'utilisation des ultrasons sont les axes principaux investigués.[10, 11] Ces deux techniques, utilisées conjointement ou séparément, permettront de limiter les dépenses énergétiques et les rejets répondant ainsi aux enjeux environnementaux et économiques de la filière.

L'objectif principal de ce projet Art & Science est de proposer un nouveau liant naturel aussi performant qu'un liant d'origine pétrochimique (les deux caractéristiques principales recherchées sont la résistance à l'eau et la durabilité dans le temps). Ces nouveaux liants biodégradables issus de l'extraction de collagène d'origine naturelle permettront ainsi de créer de nouveaux matériaux

éco-composites recyclables. Cette innovation à fort impact environnemental permettra aux artistes, designers et par la suite aux industriels d'élargir leurs champs d'action. Cette recherche permettra donc la levée de verrous technologiques majeurs dans le domaine de l'extraction de liants d'origines naturelles tout en répondant aux problématiques sociétales et environnementales. D'autres domaines d'applications sont également envisagés, en particulier dans le domaine cosmétique. Cette nouvelle source alternative de collagène peut représenter un *sourcing* d'intérêt dans le domaine des actifs anti-âge. De plus, l'hydrolyse partielle de la protéine de collagène produit de la gélatine, un produit largement utilisé non seulement dans l'industrie agroalimentaire, mais aussi dans les secteurs pharmaceutique et cosmétique.

Mots-clés: byssus, éco-extraction, collagène, ultrasons, solvants verts, NaDES

[1] https://crc-avenir.com/mytiliculteur/elever
[2]https://www.sitesetmonuments.org/baie-du-mont-saint-michel-le-tribunal-reconnait-les-degradations-des-pratiques-mytilicoles
[3] https://reporterre.net/Le-fleau-des-moules-jetees-dans-la-baie-du-Mont-Saint-Michel
[4] Vallejos N. et al, *Food Biophysics*, **2014**, 9, 322 -331. DOI: 10.1007/s11483-014-9339-2
[5] Noorzai, S. et al. *Waste Biomass Valor*, **2020**, 11, 5687-5698. DOI: 10.1007/s12649-019-00843-2
[6] Schmidt M. et al, *International Food Research Journal*, **2016**, 23, 913-922
[7] Coppola D. et al, *Marine Drugs*, **2020**, 18, 214. DOI:10.3390/md18040214
[8] Govindharaj N. et al, *Journal of Cleaner Production*, **2019**, 230, 412-419. DOI: 10.1016/j.jclepro.2019.05.082
[9] Liu D. et al, *Food Chemistry*, **2021**, 133, 1441 -1448. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.02.032
[10] Batista M. P. et al, *Frontiers In Chemistry*, **2022**, 10. DOI: 10.3389/fchem.2022.937036
[11] Moula Ali A. M. et al, *Process Biochemistry*, **2018**, 66, 237 -244. DOI: 10.1016/j.procbio.2018.01.003

Poster 29 – Pitch 10 – Filière C2B

Conception et optimisation d'un système bidimensionnel en chromatographie fluide supercritique pour l'analyse de flavonoïdes chiraux de l'orange amère (*Citrus aurantium* L.)

Laurine Réset[1], Clément De Saint Jores[1], Isabelle François[2], Caroline West[1]

[1]Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orleans, CNRS UMR 7311, rue de Chartres, CEDEX 2, 45067 Orléans, France, [2]Chromisa Scientific, Sint-Lievens-Houtem, Belgique

Le développement rapide des technologies analytiques a ouvert de nouvelles perspectives en chromatographie, avec des avancées significatives en chromatographie multidimensionnelle. Cette dernière offre une résolution plus élevée que la chromatographie unidimensionnelle[1], notamment grâce à la possibilité de combiner différentes sélectivités dans les deux dimensions.

Par rapport à la chromatographie liquide (LC), la chromatographie supercritique (SFC) offre un certain nombre d'avantages, tels qu'une efficacité élevée à un débit élevé, des solvants respectueux de l'environnement et économiquement avantageux (principalement le CO_2). En ce qui concerne la chromatographie bidimensionnelle, l'utilisation du même mode chromatographique dans les deux dimensions évite les problèmes liés aux incompatibilités de phase mobile. Par exemple, les méthodes SFC achirales et chirales fonctionnent avec les mêmes phases mobiles (généralement du CO_2 et un co-solvant organique).

Cependant, la mise en place d'un système SFC bidimensionnel est complexe. Il s'agit de modifier un système unidimensionnel (instrument commercial) en ajoutant des vannes et des boucles: des vannes pour contourner la première ou la deuxième dimension, et des boucles pour stocker les fractions récoltées dans la première dimension avant de les envoyer dans la seconde. Cette dimension supplémentaire peut créer de multiples effets tels qu'une distorsion des pics ou des problèmes de répétabilité dans la deuxième dimension. Il est donc important de comprendre ces effets afin de garantir la répétabilité et la conformité des analyses.

Dans cette présentation, nous démontrerons le réglage d'un système SFC-SFC en et illustrerons son utilisation avec des échantillons d'orange amère (*Citrus aurantium* L.). Cette dernière possède de nombreuses propriétés apaisantes et relaxantes, liées à sa teneur en flavonoïdes, utilisés en cosmétique et en pharmacie[3]. Notamment, certains de ces flavonoïdes sont chiraux (flavanones)[2]. Dans cette étude, des échantillons de *Citrus aurantium* L. ont été analysés avec le système SCF-SFC, avec une séparation achirale en première dimension pour isoler les flavonoïdes cibles, et une séparation chirale en seconde dimension pour quantifier la pureté énantiomérique ou diastéréomérique. Différents organes de la plante et différents stades de maturité ont ainsi pu être comparés.

Mots-clés: Chromatographie bidimensionnelle, chiralité, produits naturels

(1) Burlet-Parendel, *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2021**, *144*, 116422. https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116422.
(2) Maksoud, S. *Molecules* **2021**, *26* (19), 5832. https://doi.org/10.3390/molecules26195832.
(3) Degirmenci,. *LWT* **2020**, *126*, 109273. https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109273.

Poster 30 – Filière C2B

Towards a new anti-cancer therapy targeting microtubules

Audrey Roussel, Béatrice Vallée Méheust

Centre de Biophysique Moléculaire, UPR 4301 CNRS, Orléans, France;

Microtubules are the main target of classical chemotherapies based on taxans or alkaloids, because of their role in the cell division. Despite of their efficiency, these therapies cause side effects and resistances. Therefore, it's imperative to explore new therapeutic perspectives.

LIMKs (LIMK1 and LIMK2) are serine/threonine and tyrosine kinases. LIMKs are deregulated in many cancers, so they could be interesting targets to develop new therapies. These kinases play a crucial role in the cytoskeleton dynamic. The phosphorylated form of LIMKs regulates actin filament remodelling by phosphorylating cofilin, an actin depolymerizing factor, leading to its inhibition. This generates actin stress fibers and the acquisition of an invasive phenotype. LIMKs are also involved in microtubule turnover by promoting the free form of tubulin (subunit protein of microtubules). However, the molecular requirements of the process are still unknown. Therefore, the aim of my PhD project is to uncover the signaling pathways by which LIMKs regulate microtubule dynamics, to identify novel partners of LIMKs in these pathways and to understand how they regulate each other.

In order to reach this goal, I will develop two approaches.

First, I will rely on results obtained by the previous PhD student of the group, Elodie Villalonga, showing that the tyrosine 630 (Y630) of LIMK2 and tyrosine 632 of LIMK1 (Y632) are required for LIMK activity on cofilin phosphorylation and actin filament remodelling. I will further investigate if these mutations Y630/Y632 have an impact on microtubule dynamics by using confocal microscopy.

The second part of my project will focus on the study of the protein partners of LIMKs. Results obtained in the group by mass spectrometry have allowed the identification of candidates linking LIMK2 to microtubule dynamics. I will test their interaction with LIMKs by co-immunoprecipitation and co-localisation using confocal microscopy. The next step will be to study the impact of the expression of these partners on microtubule dynamics by confocal microscopy (either by overexpressing or silencing them).

To conclude, this project will pave the way for the development of others therapies against cancer by identifying new cell signaling pathways, and new partners of LIMKs linked to microtubule dynamics.

Keywords: molecular mechanisms, cytoskeleton, LIMKs, cell signaling, cancer, microtubule

Poster 31 – Pitch 11 – Filière C2B

Pyclen-based Gd^{3+} complexes for Zn^{2+} sensing by Magnetic Resonance Imaging

Adrien Uguen, Jean-François Morfin, Célia Bonnet

Centre de Biophysique Moléculaire, UPR 4301 CNRS, rue Charles Sadron, 45071 Orléans, France; adrien.uguen@cnrs-orleans.fr

Zinc, the second most abundant transition metal ion in humans, plays a major role in the functioning of the body. However, its quantitative distribution and exact role are not well understood. Its concentration is highly regulated and disturbances of its homeostasis have been implicated in various pathologies such as cancers (prostate, pancreas and breast), neurodegenerative diseases, or diabetes.[1,2] Therefore, monitoring Zn^{2+} *in vivo* by non-invasive techniques, such as Magnetic Resonance Imaging (MRI), is important in biomedical research to understand its biological role, and to provide earlier diagnosis for specific pathologies.[3]

MRI is a non-ionising, non-invasive, diagnostic technique that provides high-resolution visualisation of soft tissue and vascular structures at the body level. Today, nearly 50% of clinical MRI procedures use paramagnetic contrast agents to enhance signal resolution and sensitivity. These agents can also be used as “responsive” contrast agents that will selectively detect a given biomarker. Gd^{3+} based contrast agents are particularly well-adapted for this purpose. Gd^{3+}-based Zn^{2+}-responsive contrast agents are typically composed of three parts: (1) the Gd^{3+} complex, the MRI active part; (2) the Zn^{2+}-bonding unit, and (3) a linker between the two entities.

Previously in the lab, open-chain Gd^{3+} complexes containing a DPA (2,2’-Dipicolylamine) derivative for Zn^{2+} complexation have been synthesised and characterised (Figures 1, 2).[4] They respond to Zn^{2+} in the presence of Human Serum Albumin (HSA), and their *in vivo* use has shown a local accumulation in Zn^{2+}-rich tissues (Figure 2).[5] The aim of my PhD consists of better understanding and rationalising the important parameters guiding the *in vitro* and *in vivo* response of these systems, I have therefore synthesised a library of compounds based on a pyclen (3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca1(15), 11, 13-triene) derivative for Gd^{3+} complexation (Figure 3). This allows to achieve a better thermodynamic stability and kinetic inertness of the Gd^{3+} complex, and also to modulate the local charge of the Gd^{3+} complex as compared to the previous generation. The family of complexes synthesised and characterised bears various DPA derivatives for Zn^{2+} complexation. Their response to Zn^{2+} has been rationalised both in the absence and in the presence of HSA in order to understand the structural factors influencing the response.

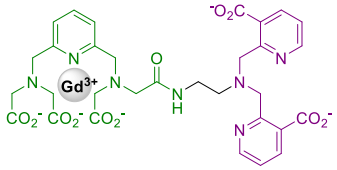


Figure 1

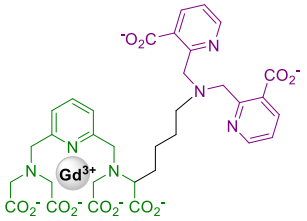


Figure 2

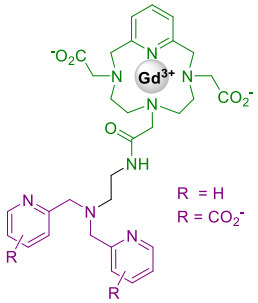


Figure 3

Keywords: Zinc, MRI, contrast agents, human serum albumin, pyclen, *in vivo*

References: 1. Dick, R. et al. Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. **2010**, 25, 572 ; **2.** Kelleher, S.L. et al., Adv. Nutr., **2011**, 2, 101-111. **3.** Clavijo Jordan, M. V. et al., Proceedings of the National Academy of Sciences, **2016**, 113(37), E5464-E5471. **4.** K.P. Malikidogo, M. Isaac, A. Uguen et al., *Inorg. Chem*., **2023**, 62, 42, 17207–17218. **5.** K.P. Malikidogo, M. Isaac, A. Uguen et al., *Chem. Commun*., **2023**, 59, 12883-12886**.**

Poster 32 – Filière 2IP

COMPARAISON DES EFFETS PRO-THROMBOTIQUES DES ANTICORPS ANTI-FP4 RETROUVÉS AU COURS DES TIH ET VITT

Johanna Augros[1], Jérôme Rollin[1,2], Sandra Billy[1], Yves Gruel[1], Claire Pouplard[1,2], Caroline Vayne[1,2].

[1]Université de Tours, EA4245 T2I, Tours, France, [2]CHRU de Tours, Service d'Hématologie-Hémostase, Tours, France

Introduction

Le facteur plaquettaire 4 (FP4) est une chimiokine plaquettaire. Grâce à sa charge positive, elle peut former des complexes avec des molécules chargées négativement telles que l'héparine, l'ADN ou encore des micro-organismes. Ces complexes peuvent être reconnus par le système immunitaire, conduisant au développement d'anticorps pathogènes. Ces anticorps sont capables d'activer différentes cellules sanguines comme les plaquettes et sont notamment à l'origine des Thrombopénies Induites par l'Héparine (TIH) et des Thromboses et Thrombopénies Induites par la Vaccination contre la COVID-19 (VITT). Les thromboses sont 2 à 3 fois plus fréquentes et sévères au cours des VITT mais les mécanismes sous-tendant cette différence ne sont toujours pas élucidés. Nous avons alors comparé les propriétés pro-thrombotiques intrinsèques des deux types d'anticorps.

Matériel et méthodes

Deux anticorps monoclonaux ont été utilisés : 1E12, qui mime les effets des anticorps de VITT, et 5B9 ceux des anticorps de TIH. Leur capacité à induire des thromboses a été évaluée *in vitro* en sang total, dans un système microfluidique mimant un vaisseau sanguin. La capacité des deux anticorps à induire une génération de thrombine, enzyme clé de la cascade de la coagulation, a été évaluée au cours du test de génération de thrombine (TGT) sur du plasma riche en plaquettes (PRP).

Résultats

En conditions de flux, 1E12 induit la formation d'agrégats leuco-plaquettaires à une concentration 10 fois plus faible que 5B9. Les agrégats produits sous l'influence d'1E12 contiennent plus de fibrine que ceux induits par 5B9 en présence d'héparine. Au cours du TGT, 1E12 induit une forte génération de thrombine, contrairement à 5B9.

Conclusion

Ces travaux suggèrent l'existence de propriétés procoagulantes intrinsèques aux anticorps de VITT qui pourraient expliquer la plus grande fréquence et sévérité des thromboses au cours de ce syndrome.

Mots-clés: *Hylurgus*, genetic structure, Mediterranean Basin, mitochondrial marker

Poster 33 – Pitch 12 – Filière D

Rôles des flux calciques mitochondriaux des cellules tumorales coliques dans la modulation de l'immunité antitumorale

Camille Caussette[1], Vanda Póvoa[2], Andrea Rolong[3], David Crottès[1], Thierry Lecomte[1], William Raoul[1], Rita Fior[2], Maxime Guéguinou[1]

[1] UMR INSERM 1069 N2Cox - Université de Tours, France, [2] Développement du Cancer et l'Évasion Immunitaire Innée, Centre Champalimaud, Portugal, [3] École de médecine de l'université Vanderbilt, Nashville, Tennessee, États-Unis

Le cancer colorectal (CRC) est le 3e cancer le plus fréquent en France, faisant de cette pathologie un problème majeur de santé publique. Des progrès significatifs ont été réalisés dans le traitement du CRC au cours de la dernière décennie, notamment via l'utilisation de l'immunothérapie. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) ont réussi à induire des rémissions durables chez certains patients atteints d'un CRC à Instabilité des Microsatellite (MSI), mais il existe des mécanismes de résistance. Les travaux que nous présentons cherchent à mettre en évidence l'importance de la signalisation calcique mitochondriale dans les cellules cancéreuses coliques, en tant qu'élément clé de la modulation de la réponse immunitaire anti-tumorale. L'entrée de Ca^{2+} dans la matrice mitochondriale est médiée par l'Uniporteur Mitochondrial du Calcium (MCU), un canal hautement sélectif au Ca^{2+}. Il est maintenant reconnu que MCU fonctionne comme un grand complexe multi-moléculaire composé de MCU, de protéines d'absorption du Ca^{2+} mitochondriales (MICU1, MICU2 et MICU3) et d'une protéine régulatrice de 10 KDa appelée régulateur essentiel de MCU (EMRE), ainsi que d'autres protéines comme MCUR1, SLC25A23 et MCUb. L'extrusion mitochondriale de Ca^{2+}, quant à elle, est médiée essentiellement par l'échangeur NCLX. Nous avons étudié, dans différents modèles *in vivo* pré-cliniques (modèles *ex Ovo*, Zebrafish et sphéroïdes), les conséquences de la perte d'expression des acteurs calciques mitochondriaux MCU et NCLX sur la modulation de l'infiltration immunitaire dans des lignées cancéreuses coliques. Nos résultats préliminaires suggèrent que l'activité calcique mitochondriale tumorale pourrait être un modulateur important de l'immunité anti-tumorale et de la réponse aux ICI.

Mots-clés: Cancer colorectal – Mitochondrie – Signalisation calcique – Infiltration immunitaire – Immunothérapie

Poster 34 – Filière 2IP

Characterization of the role of PURA in the neurodevelopmental phenotype associated with 5q31 duplications

Laurine Challeat[1], Marie-Laure Vuillaume-Winter[1,2], Frédéric Laumonnier[1,2]

[1]*Université de Tours, INSERM, Imaging Brain and Neuropsychiatry iBraiN U1253, 37032, Tours, France,* [2]*Service de Génétique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours, France.*

Purine rich element binding protein A (PURα) encoded by the PURA gene is an important transcriptional regulator that binds DNA and RNA and has a key role in neuronal development and differentiation. Haploinsufficiency of this gene has been reported to cause a severe neurodevelopmental syndrome with a wide range of symptoms including motor delay, neurodevelopmental delay and intellectual disability. Only one large duplication involving this gene has been described in the literature by Rosenfeld et al. in 2011, this patient exhibits microcephaly, motor delay, developmental delay, and intellectual disability. However, the consequences of PURA overexpression on neurocognitive development have never been studied. Through a national collaboration, we collected seven 5q31 duplications involving PURA and occurring mainly *de novo* in patients with a neurodevelopmental disorder, including one patient in Tours.

To understand the impact of these duplications on neuronal development, *in vitro* functional studies have been performed in cellular models. The first part of the project focuses on primary mouse hippocampal neurons and on human SH-SY5Y neuroblastoma cell line, which can be differentiated into neuron-like cells. PURA has been overexpressed in these cells using a plasmid PURA-MYC-DDK in order to mimic gene dosage effect. In this project we will study different parameters of neurogenesis and synaptogenesis including dendritic arborization, dendritic spine morphology and density, and expression of genes involved in synaptogenesis.

Finally, these in vitro experiments aim to understand the neuropathological mechanisms associated with 5q31 duplications and to determine whether the duplication of PURA alters the neurodevelopmental trajectory and induces alterations at the dendritic and synaptic levels.

Keywords: PURA, intellectual disability, duplication, neurodevelopmental disorders (NDDs), neuronal development, neuronal morphology.

Poster 35– Filière 2IP

Etude de la réponse immunitaire lors d'une surinfection aspergillaire post infection grippale

Margaux Charrier[1], Delphine Fouquenet[1], Sandra Khau[1], Mustapha Si-Tahar[1], Benoît Briard[†1], Elise Biquand[†1] et Guillaume Desoubeaux[†1]

[1]Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires (CEPR) – UMR1100 Université de Tours - INSERM – 10 Boulevard Tonnellé 37032 Tours Cedex 1, France

Le virus influenza A peut provoquer une pneumonie grave et un syndrome de détresse respiratoire aiguë. La majorité des patients atteints de pneumonie grippale sévère développe des surinfections bactériennes ou fongiques. Parmi les patients hospitalisés en unité de soins intensifs, 10 à 40 % des patients développent des aspergilloses due à *Aspergillus fumigatus* qui est la principale espèce associée à l'infection grippale. La deuxième infection à *A. fumigatus* est associée à une mortalité très élevée, entre 30 et 60 %. Bien que l'infection grippale ait été récemment définie comme un facteur de risque d'aspergillose invasive, les raisons et les mécanismes de la surinfection fongique au cours de la grippe sont encore inconnus. Des données préliminaires obtenues dans notre laboratoire suggèrent que le virus et le champignon interagissent, et que la coinfection peut réguler des réponses immunitaires spécifiques et originales, dépendantes des interférons.

Mots-clés: infection, virus influenza A, *Aspergillus fumigatus*, interféron, immunité.

Poster 36 – Pitch 13 – Filière 2IP

Regulation of SKCa Channels by the cAMP/PKA Pathway: Creation of Novel Near-infrared Optical Imaging Tools for Cancer Detection

Petra Cutuk[1], Fabian Prevautel[1], Aurélie Chantome[1], Julie Bourseguin[2], Stéphane Petoud[2] and Christophe Vandier[1]

[1]*N2COx UMR 1069, University of Tours, INSERM, 37032 Tours, France,* [2]*Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), CNRS UPR 4301, 45071 Orléans Cedex 2, France*

Small-conductance Ca^{2+}-activated K^+ channels (SKCa with three isoforms: SK1, SK2 and SK3) are voltage-independent and part of the most diverse class of ion channels, K^+ channels. These channels are overexpressed and abnormally expressed in many types of cancers, such as breast, colon, ovarian, prostate, pancreas, melanoma and urothelial cancers as well as in Ewing sarcoma. These channels are involved in cancer cell proliferation, migration, adhesion, invasion, survival, metastases and taxane induced neuropathies development, which makes them new and original targets for anti- cancer therapies. The activity of SK1-3 can be regulated by the cAMP / PKA pathway where its activation results in a strong decrease in the activity of all SKCa channels. The precise mechanism of action of this pathway is not known and the study of the SKCa channel dynamics at the plasma membrane suffers from the lack of targeting antibodies (binding extracellular epitope) and adapted imaging tools.

The subject of my thesis, that is coordinated between N2COx (Tours) and CBM (Orléans), is the track of the expression and the activity of SKCa channels using specific peptides that act as blocking ones with a more sensitive and unambiguous optical detection based on near-infrared (NIR) luminescence. Peptides (tamapin, leiurotoxin and apamin) that bind to SKCa channels at extracellular sites will be chemically linked to different lanthanide-based NIR probes as fluorescent reporters. The specific sharp NIR signals of the lanthanides associated with the different targeting peptides will be studied by NIR microscopy and macroscopy. The specific objective of my thesis is to determine how the cAMP/PKA pathway regulates the SKCa channels expression and activity (patch clamp) as well as to create optical imaging diagnostic tools to localize SKCa in human tumor biopsies and to determine whether peptides retain their blocking activity on SKCa activity, allowing them to become theranostic tools.

Patch clamp studies indicated a reduced SKCa channel activity in HEK cells overexpressing SK1, SK2 or SK3 channel upon forskolin and CI-1044 treatment (cAMP elevating agents). Immunofluorescence experiments revealed a plasma membrane expression of SK3 that was not modified upon treatment or mutation of the Serine 289 (PKA target serine residue common to all channel isoforms). In contrast, while SK2 that was found to be expressed at the plasma membrane and cytoplasm and that was internalized upon treatment, the mutation of the Serine 135 (PKA

target in SK2 channels) abolished the effect of the treatment. Establishment of stably transfected HEK cells for SK1 and its mutant (Serine 107) are currently in progress in our laboratory, while HEK cells for SK2, SK3 and their mutants have already been established.

The ultimate goal of my research is to create innovative diagnostic and therapeutic tools for cancer by tracking SKCa channel expression and activity using NIR emitting lanthanide-based probes connected to peptides. By elucidating the cAMP/PKA pathway's role in regulating these channels, this work is intended to pave the way for new personalized anti-cancer strategies and theranostic applications, improving early detection and outcomes of targeted treatments.

Keywords: SKCa channel, cAMP/PKA pathway, blocking peptide, cancer, lanthanides, fluorescence, near-infrared, optical imaging, microscopy, macroscopy.

Poster 37 – Pitch 14 – Filière 2IP

Un vaccin basé sur la levure induit une forte réponse à médiation cellulaire dans la glande mammaire

Célya Danzelle[1§], Patricia Cunha[1§], Pablo Gomes Noleto[1], Florence B. Gilbert[1], Kamila Reis Santos[1], Pierre Germon[1], Pascal Rainard[1], Rodrigo Prado Martins[1]*

*[1] ISP, INRAE, Université de Tours, UMR1282, Nouzilly, France ; [§]Contribution égale ; *Correspondance*

Les infections bactériennes intra-mammaires (mammites) sont les infections les plus fréquentes chez les vaches laitières et sont la première cause d'utilisation d'antibiotiques. Des vaccins contre les mammites existent, néanmoins, leur efficacité est limitée à cause de leur incapacité à induire une forte réponse à médiation cellulaire dans la glande mammaire (GM). Les vaccins basés sur la levure ne nécessitent pas l'ajout d'un adjuvant grâce à la nature immunogène de la paroi de la levure. Ces vaccins sont également capables d'induire des réponses de type Th1 et Th17, ainsi que des lymphocytes T cytotoxiques, surpassant la réponse humorale habituellement induite par d'autres vaccins.

L'objectif de l'étude est d'évaluer le potentiel de *Saccharomyces cerevisiae* en tant que plateforme vaccinale pour l'induction d'une réponse à médiation cellulaire antigène-spécifique dans la GM de vaches laitières.

Tout d'abord, six vaches ont été immunisées avec une souche de *S. cerevisiae* inactivé qui exprimaient l'ovalbumine de poulet (OVA) et la protéine A de la membrane externe d'*Escherichia coli* (OmpA) en surface et dans le cytoplasme. Une primovaccination a été réalisée par la voie intra-musculaire puis un rappel a été administré, par la voie intra-mammaire dans les quartiers mammaires droits quinze jours plus tard.

Pour évaluer la réponse locale, tous les quartiers ont été stimulés avec les antigènes vaccinaux (OVA et OmpA recombinants) par la voie intra-mammaire quinze jours après le rappel et les sécrétions mammaires ont été analysées par cytométrie en flux avant et après stimulation. Il a été observé une augmentation de la quantité de neutrophiles, ainsi que de lymphocytes T IFNγ+ et IL-17+ chez les vaches vaccinées. Curieusement, les quartiers contrôles (gauches) ont présenté la même réponse que ceux qui ont reçu le rappel (droits).

Cette étude montre pour la première fois que l'immunisation avec un vaccin basé sur *S. cerevisiae* induit une inflammation neutrophilique antigène-spécifique et également une réponse IL-17 et IFNγ dans la GM des bovins. Nos résultats indiquent aussi qu'un rappel local partiel serait suffisant pour l'immunisation des quatre quartiers mammaires.

Mots-clés: mammites bovines, vaccin, levure, réponse à médiation cellulaire

Poster 38 – Pitch 15 – Filière 2IP

Conventional and regulatory bovine neutrophil respond differently to *Mycobacterium bovis* clinical strains

Maïa Saint-Vanne[1], Florence Carreras[1], Emilie Doz-Deblauwe[1], Pierre Germon[1], Nathalie Winter[1] and Aude Remot[1]

[1] *INRAE UMR1282 ISP, Nouzilly, FRANCE*

Bovine tuberculosis (bTB), caused by *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), is a chronic disease in cattle and a neglected cause of zoonotic human tuberculosis. In developed countries, bTB remains a major economic burden. In humans, neutrophils are involved in innate immune resistance to *M. tuberculosis* (Martineau et al, 2007 PMID: 17607367). Evidence of resistance to *M. bovis* infection was also reported in contact cows (Cassidy et al, 2014, PMID: 25246179), but mechanisms are still unknown. Neutrophils are overlooked in bTB. We recently identified a new neutrophil subset in cattle and mouse that shares the morphology of conventional inflammatory neutrophils, but expresses major histocompatibility complex class II (MHC-II) molecules (Rambault et al, 2021, PMID: 33717136). Only this later subset is able to suppress T lymphocyte proliferation hence is regulatory.

In this study, our objective was to decipher the response of conventional versus regulatory bovine neutrophils to a panel of field *M. bovis* strains circulating in France.

We purified bovine blood neutrophil subsets by flow cytometry and infected them in vitro by four strains. After two hours, we analysed phagocytosis, killing and reactive oxygen species production. We also deciphered the transcriptomic signature of both subsets.

Our results show differences between the two subsets on the different parameters measured as well as different responses depending on the *M. bovis* strain.

Therefore, unravelling the role of bovine neutrophil subsets in response to *M. bovis* clinical strains will help gaining better knowledge of bTB physiopathology and may pave the way for the discovery of new biomarkers to follow the clinical status of cattle which is urgently needed to better manage this costly disease.

Keywords: neutrophils, *Mycobacterium bovis*, tuberculosis, MHC-II

Poster 39 – Pitch 16 – Filière NEC

Perméabilisation par sonoporation d'un modèle *in-vitro* de ‘‘barrière hémato-encéphalique’’

Karen Ea[1], Damien Fouan[1], Ayache Bouakaz[1], Patrick Vourc'h[1], Jean-Michel Escoffre[1]

[1]*Université de Tours, INSERM, Imaging Brain & Neuropsychiatry iBraiN U1253, 37032, Tours, France*

Contexte – La barrière hémato-encéphalique (BHE) limite le passage des molécules thérapeutiques entre le compartiment vasculaire et le parenchyme cérébral, et donc leur efficacité thérapeutique. La sonoporation est une méthode prometteuse qui permet de délivrer de manière ciblée, efficace et non invasive ces molécules en utilisant des microbulles de gaz (MBs) en combinaison avec des ultrasons (US). L'objectif de notre étude est de perméabiliser par sonoporation un modèle *in-vitro* de BHE, constitué des cellules endothéliales de microvaisseaux cérébraux humains immortalisées (hCMEC/D3).

Méthode – Les cellules hCMEC/D3 sont cultivées dans des inserts Transwell® pendant 7 jours. Des MBs (Vevo MicroMarker, VisualSonics-FujiFilm) sont ajoutées dans les inserts à un ratio MBs/cellule de 5, puis la séquence ultrasonore suivante est immédiatement appliquée: 1 MHz; 1 ms PRF; 5% DC; 0,4 MPa; 2 min. La perméabilité de cette BHE *in*-vitro est évaluée en mesurant la résistance électrique transendothéliale (TEER) et le passage de la Lucifer Yellow (LY). Un test de viabilité cellulaire MTT est réalisé 48h après la sonoporation.

Résultats – Les analyses par immunofluorescence (IF) des jonctions serrées ZO-1 et Claudine-5 effectuée au 3ème jour de culture ont montré la bonne intégrité de notre modèle de BHE *in-vitro* avant sonoporation. Après sonoporation, nous avons observé une baisse significative de la TEER. Ces valeurs sont revenues à leur état initial 48h après la sonoporation. En revanche, nous n'observons pas de modification du passage de la LY après la sonoporation. Enfin, les résultats du test de MTT ont mis en évidence que la viabilité de la BHE n'est pas affectée par la sonoporation de cette dernière.

Conclusion – Nos résultats montrent que la sonoporation induit une diminution transitoire de la TEER sans affecter la viabilité des cellules hCMEC/D3. Cependant, la perméabilisation de la barrière endothéliale ne permet pas le passage de la Lucifer Yellow. Nous allons donc optimiser les conditions de sonoporation pour permettre le transport transendothéliale de la Lucifer Yellow. Lorsque ces optimisations seront faites, nous aimerions démontrer que la perméabilisation de la barrière endothéliale par sonoporation est possible en remplaçant les MBs par des nanogoutelettes sonosensibles et monodisperses en taille.

Mots-clés : Microbulles, Ultrasons, hCMEC/D3, Sonoporation, Lucifer Yellow, TEER.

Poster 40 – Hors Filière ED

Tracing the Origin and Evolution of the Fungal Mycophenolic Acid Biosynthesis Pathway

Baptiste Bidon[1,2], Hajar Yaakoub[1,3], Arnaud Lanoue[4], Antoine Géry[5], Virginie Séguin[5], Claire Hoffmann[6,7], Vincent Courdavault[4], Jean-Philippe Bouchara[1], Jean-Pierre Gangneux[8,9], Jens C. Frisvad[10], Antonis Rokas[11,12], Gustavo H. Goldman[13], Solène Le Gal[6,7], Gilles Nevez[6,7], Domenico Davolos[14], David Garon[5], **Nicolas Papon**[1,*]

[1] Univ Angers, Univ Brest, IRF, SFR ICAT, F-49000, Angers, France, [2] Centre for Genomics and Precision Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan (R.O.C.), [3] Nantes Université, INRAE UMR-1280 PhAN, F-44000, Nantes, France, [4] Université de Tours, BBV EA2106, Tours, France, [5] ABTE EA 4651-ToxEMAC, Normandie Université, UNICAEN, UNIROUEN, Caen, France, [6] Univ Brest, Univ Angers, IRF, SFR ICAT, F-49000, Brest, France, [7] Parasitology-Mycology Unit, Brest University Hospital, Brest, France, [8] Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail)-UMR_S 1085, Rennes, France, [9] Parasitology-Mycology Unit, Rennes University Hospital, European Excellence Center in Medical Mycology (ECMM EC), Centre National de Référence pour les mycoses et antifongiques-laboratoire associé Aspergilloses chroniques (CNRMA- LA AspC), Rennes, France, [10] Department of Biotechnology and Biomedicine, Technical University of Denmark, Kongens Lyngby, Denmark, [11] Department of Biological Sciences, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA, [12] Vanderbilt Evolutionary Studies Initiative, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA, [13] Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto ,and National Institute of Science and Technology in Human Pathogenic Fungi, Brazil, [14] Department of Technological Innovations and Safety of Plants, Products and Anthropic Settlements (DIT), INAIL, Research Area, Rome, Italy.

** Correspondence:* nicolas.papon@univ-angers.fr

Mycophenolic acid (MPA) is a natural immunosuppressant known to inhibit inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) involved in *de novo* purine synthesis. While production of MPA is believed to be restricted to a very limited number of *Penicillium* species and few xerophilic *Aspergillus* species, the biosynthetic gene cluster (BGC) for MPA production has only been investigated in *P. brevicompactum* and *P. roqueforti*. Given the medical and biotechnological importance of members of *Penicillium* and *Aspergillus* genera, we were interested in deciphering the origin and evolution of the MPA biosynthetic pathway within their family *Aspergillaceae*. Large-scale analyses of publicly available genomic resources of *Aspergillaceae* led us to identify a few species in *Penicillium*, *Aspergillus*, and *Paecilomyces* genera that harbour either a complete or partial MPA BGC. By performing the whole-genome sequencing of four xerophilic *Aspergillus* species, including *A. pseudoglaucus* strain E42, we identified an unprecedented putative but distinctly organised BGC for MPA production. A robust phylogenomic analysis suggests that genetic determinants of MPA biosynthesis emerged early from a common ancestor of *Aspergillaceae* and were then retained in a narrow set of moulds. The current study provides insight into the origin and evolution of the biosynthesis of the important fungal secondary metabolite MPA.

Poster 41 – Hors Filière ED

Mechanisms of protein SUMOylation : understanding through the lenses of SUMO-SIM enigma

Aanchal MISHRA[1,2], Stéphane GOFFINONT[1], Franck COSTE[1], Bertrand CASTAING[1] and Marcin J. SUSKIEWICZ[1]

[1]*Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 CNRS, Orléans*, [2]*Ecole Doctoral ED549 SSBCV, Université d'Orléans*

SUMOylation is a reversible protein post-translational modification characterized by small ubiquitin-like modifier (SUMO-1, -2, -3) proteins being covalently attached to their target proteins. SUMOylation conjugates to substrates via their own E1-E2-E3 enzymatic cascade, resembling the machinery underlying the ubiquitylation process. Here, once the E1 enzyme is charged with SUMO forming a thioester bond with an internal cysteine in an ATP dependent fashion, a sequential transfer of SUMO to a cysteine residue of E2 follows, forming an E2~SUMO thioester bond. This ultimately discharges on the substrate at a lysine residue leading to formation of an isopeptide bond. The SUMO transfer from E2 to substrate is a slow reaction. This activity is enhanced with the help of E3 ligases which facilitate substrate binding through stabilization of active or closed conformation of E2~SUMO conjugates. These SUMO E3 ligases are characterized by the presence of SUMO-interacting motifs (SIMs), which are short sequence of three hydrophobic residues and an acidic region adjacent to the core motif, that bind to SUMO in a direct non-covalent protein-protein interaction. Intriguingly, only four SUMO-specific E3s have been structurally characterized unfolding their mechanism of actions. In this poster, we explore SIMs of SUMO E3 ligases in a novel computational approach modelling them in complex with SUMO and try to find answers to some questions of SUMOylation world through both computational and experimental approach.

Keywords: SUMOylation, SUMO-SIM interactions, AlphaFold2, SUMO E3 ligases

Poster 42 – Hors Filière ED

Caractérisation de la cible bactérienne de phtalides à activité antibiotique et mise en évidence des phénotypes associés

L. Moutardier[1,2], E. Eddebbarh[1,2], J. Petrignet[2], E. Camiade[1]

[1]Université de Tours/INRAe, UMR 1282 ISP, Equipe Bactéries et Risque Materno-Fœtal, Tours, [2]Université de Tours, EA 7502 SIMBA, Tours

Face à l'émergence de souches bactériennes multi-résistantes aux antibiotiques conventionnels, le développement de nouvelles thérapies antibactériennes devient une priorité en santé publique. Les phtalides sont des métabolites secondaires dont certains possèdent une activité antibactérienne, telle que la cytosporone E. La synthèse de pharmacomodulations bio-inspirées de cette dernière a permis d'améliorer l'activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus*, bactérie soulignée par l'OMS comme pathogène prioritaire. Dans l'objectif d'améliorer l'activité antibactérienne et diminuer la cytotoxicité, l'identification de la ou des cible(s) est essentielle afin d'amener de nouvelles pharmacomodulations plus pertinentes. Cette étude vise ainsi à caractériser cette cible ainsi que travailler sur les phénotypes associés à l'activité des phtalides.

Concernant le premier volet, nous avons pu montrer qu'une concentration sous-inhibitrice de phtalide provoquait un défaut de séparation/agrégation des cellules bactériennes. Une analyse bio-informatique a prédit que ces molécules cibleraient la protéine MurG, responsable d'une étape clé dans la synthèse du peptidoglycane. Cependant, nous avons pu démontrer qu'elles ne provoquaient aucun changement de transcription du gène codant pour cette protéine. L'étude fonctionnelle des phtalides sur cette protéine a débuté en construisant des protéines de substitutions des acides aminés prédits comme importants dans l'interaction phtalide/MurG. Les futures analyses d'interactomique devraient permettre de confirmer l'hypothèse selon laquelle MurG est la cible de cette famille d'antibiotiques.

L'autre partie de ce travail consistait à travailler sur l'activité phénotypique des phtalides. Il a ainsi pu être démontré que ces molécules avaient un spectre d'action assez restreint, qu'elles inhibaient la formation de biofilms et qu'elles avaient un effet synergique lorsqu'elles étaient en association avec un antibiotique de la famille des bêta-lactamines. Ainsi, cette nouvelle famille d'antibiotiques représente une avancée prometteuse dans le domaine thérapeutique. Face à la résistance croissante aux traitements existants, elle ouvre des perspectives inédites pour lutter efficacement contre les infections bactériennes, y compris celles causées par des souches multi-résistantes.

Mots-clés: phtalides, nouveaux antibiotiques, thérapie anti-infectieuse, caractérisation de cible

Poster 43 – Hors Filière ED

Nanobodies anti-OGG1, développement d'un outil thérapeutique ciblant la réparation de l'ADN

Ana GIL QUEVEDO[1,2], Virginie GAUDON[1], Franck COSTE[1], Eric REITER[3] & Bertrand CASTAING[1]

[1]Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 CNRS, Orléans, [2]Ecole doctorale ED549 SSBCV, Université d'Orléans, [3]UMR PRC, equip BIOS, INRAE, Nouzilly

La 8-oxoguanine (8-oxoG), produit majeur de l'oxydation des purines, est une lésion de l'ADN à haut potentiel mutagène. L'enzyme OGG1, via le système de réparation par excision de base (BER), répare ce dommage par son activité ADN *N*-glycosylase. Des études récentes proposent que OGG1 est une cible pertinente dans le cancer, en particulier dans le cancer de sein triple-négatif. Ces découvertes poussent la recherche vers des petites molécules inhibitrices de OGG1 (OGGi), déjà en développement. A ce stade des connaissances, les effets hors-cibles des OGGi compromettent l'approche anticancéreuse. Mon équipe propose de cibler OGG1 par des fragments d'anticorps de type nanobody (ou VHH/Nb), leur petite taille et leur grande spécificité pourrait permettre de contourner ces difficultés. Mon projet de thèse consiste à (i) isoler par « phage display » les premiers Nb anti-OGG1 à partir d'une banque de phages synthétiques, (ii) évaluer la caractérisation des Nb résultants *in silico* et *in vitro* sur l'activité de OGG1 et (iii) tester les effets de ces Nb modulateurs dans des lignées cellulaires puis dans des cellules primaires dans le but de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. A ce stade du projet, des Nbs candidats sélectionnées *in silico* à partir des données de séquençage NGS de la banque de phage enrichie ont étés produits et purifiés. L'effet des Nb purifiés sur la fonctionnalité de la protéine OGG1 est en cours d'analyse.

Mots-clés: Stress oxydatif, 8-oxoguanine, Réparation de l'ADN, OGG1, Nanobody (VHH), thérapie anticancéreuse

Poster 44– Hors Filière ED

Des alcaloïdes de plantes dans les venins de fourmis

Eva Vandenbroucke-Menu, Mickael Durant, Sébastien Besseau, Caroline Birer-Williams et Vincent Courdavault

EA2106 Biomolécules et Biotechnologies Végétales, Université de Tours

Les fourmis produisent un très grand nombre de molécules ayant des fonctions diverses, telles que la reconnaissance et la défense. Dans ce contexte, plusieurs espèces possèdent une glande à venin, c'est notamment le cas de certaines espèces de la sous-famille des Myrmicinae. Le venin des fourmis est souvent composé d'éléments peptidiques, mais quelques espèces présentent cependant des alcaloïdes dans leur venin. Les alcaloïdes forment une famille de molécules particulièrement décrite dans le règne végétal, faisant partie des éléments spécialisés produits par la plante pour lutter contre les bio-agresseurs. Ainsi, les alcaloïdes des venins de fourmis pourraient avoir des fonctions de communication, mais aussi de prédation, de protection pour l'immunité sociale, ou de défense en agissant comme répulsifs ou insecticides.

Cependant la diversité des alcaloïdes dans les venins de fourmis, ainsi que leurs rôles, demeurent peu étudiés. Cette thèse a pour but de caractériser la composition alcaloïdique du venin de plusieurs espèces de fourmis locales et méditerranéennes, ainsi que les voies de biosynthèse de ces alcaloïdes. L'identification et la caractérisation des enzymes et des gènes clés impliqués dans cette synthèse, *via* l'exploitation de données transcriptomiques et génomiques, et par des approches moléculaires d'étude de fonction de gène, pourront apporter des éléments de réponse sur l'origine de ces alcaloïdes dans les venins de fourmis (transfert horizontal de gènes à partir d'une plante, implication du microbiote intestinal, voie de biosynthèse propre à la fourmi…). Dans un premier temps, les espèces *Aphaenogaster senilis*, *Aphaenogaster subterranea* et *Messor bouvieri*, connues pour la présence d'alcaloïdes nicotiniques dans leurs venins, identiques à ceux produits par *Nicotiana tabacum* ou tabac, seront étudiés afin de lever le secret sur l'origine de ces alcaloïdes de venins de fourmis.

Mot-clés: alcaloïdes, fourmis, venin, anabasine, métabolomique

Listes des présentations par type et ordre alphabétique

- **Conférences**

Archaux F. page 21
Bénédetti H. page 14
Brachet G. page 29
Druart X. page 24
Labesse G. page 8
Mulot B. page 13
Nicoglou A. page 22
Rivas C. page 34
Roingeard P. page 23
Roussel A. page 35
Routier S. page 14
Taran F. page 30

- **Communications orales de L'ED**

Achin I. page 28
Bedja-lacona L. page 25
Busont O. page 12
Cecic Vidos J. page 17
Dudas A. page 9
Kaaki S. page 20
Kallianioti A. page10
Khau S. page 26
Lezin E. page 11
Lopatynski C. page 27
Novak A. page 18
Tiger K. page 15

- **Communications orales des bourses de mobilité Europe**

Eddebbarh E. page 31
Mance L. page 33

- **Communications de l'Ecole Doctorale par poster et/ou pitch**

Amaratunga N. page 53
Augros J. page 88
Ayena K. page 55
Azzoug L. page 57
Barakat E. page 44
Beye B. page 58
Black J. page 59
Bouchelaghem Z. page 60
Bouzar A. page 61
Bussy M. page 45
Caillet E. page 62
Caussette C. page 89
Caux B. page 63
Challeat L. page 90
Charrier M. page 81
Cutuk P. page 92
Danzelle C. page 94
Divoux L. page 65
Do T.D. page 66
Duplan A. page 46

……

Ea K. page 96
Gautron N. page 67
Gilleron C. page 68
Guerillot P. page 70
Henaut H. page 47
Hery S. page 71
Javaloyes P. page 48
Jazzar G. page 73
Kabore B. page 74
Khazaal W. page 76
Laffon M. page 79
Lameli C. page 80
Lopes Ferreira C. page 82
Mahiddine J.F. page 50
Parthenay O. page 52
Reset L. page 84
Roussel A. page 85
Saint-Vanne M. page 95
Uguen A. page 86

- **Communication par poster en dehors de l'Ecole Doctorale**

Bidon B. page 97
Mishra A. page 98
Moutardier L. page 99
Quevedo A. page 100
Vandenbroucke-Menu E. page 101

Page libre pour prise de notes

Page libre pour prise de notes

Page libre pour prise de notes

Page libre pour prise de notes

Page libre pour prise de notes

Page libre pour prise de notes

Page libre pour prise de notes

Page libre pour prise de notes

Page libre pour prise de notes

Programme du 36e Colloque de Biotechnocentre

Jeudi 17 octobre 2024

8h30 **Accueil des participants**

9h00 - 9h20 **OUVERTURE DU COLLOQUE**

Conférence

9h20 - 10h00 **Gilles Labesse**, *Centre de biologie structurale, CNRS UMR5048, INSERM U1054, Montpellier*
Développements de méthodes pour accélérer le criblage de petites molécules.

Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

10h00 - 10h15 **Ana Dudas**, *UMR PRC INRAE, Nouzilly (Filière AEB)*
The synaptic plasticity protein Arc is essential for maternal and social behaviors in mice.

10h15 - 10h30 **Aikaterini Kallianioti**, *UMR PRC INRAE, Nouzilly (Filière AEB)*
L'invalidation du transporteur de fructose perturbe la spermatogenèse et la stéroïdogenèse chez la souris.

10h30 - 10h45 **Enzo Lezin**, *Biomolécules et Biotechnologies Végétales (BBV) EA2106, Université de Tours (Filière C2B)*
Elucidating the missing step in the biosynthesis of pachysiphine: the precursor of the anticancer conophylline from *Tabernaeamontana elegans*.

10h45 - 11h00 **Océane Busont**, *ICOA, Orléans (Filière C2B)*
Valorisation d'une plante et de ses actifs : apport des réseaux moléculaires – combinaisons entre chimie et biologie.

11h00- 11h30 **PAUSE-CAFE**

Conférence *(donnée en Visio)*

11h30 - 12h00 **Baptiste Mulot**, *Association Beauval Nature, 41110 Saint-Aignan*
Beauval Nature : des missions qui changent le monde.

Session pitch de posters de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

12h00 - 12h20 **Pitch 1 à 8** (1 min 30 par Pitch)

12h20 - 14h00 **PHOTO DU GROUPE & REPAS**

Conférence

14h00 - 14h30 **Hélène Bénédetti et Sylvain Routier**, *CBM et ICOA, Orléans*
Design, synthèse, validations cellulaires et précliniques d'inhibiteurs sélectifs de LIM Kinases.

Session pitch de posters de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

14h30 - 14h50 **Pitch 9 à 16** (1 min 30 par Pitch)

Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

14h50 - 15h05 **Kilian Tiger**, *ICOA, Orléans (Filière C2B)*
New approches to iminoglycoside mimics by means of organometallic intermediates

15h05 - 15h20 **Josipa Cedic Vidos**, *CBM, Orléans (Filière C2B)*
Understanding enzyme activity in crowded environments mimicking the extracellular matrix.

15h20 - 15h35 **Ana Novak**, *CBM, Orléans (Filière C2B)*
Development and characterization of single-domain antibodies (VHHs) targeting serotonin 5-HT7 receptor for application in GPCR Drug Discovery.

15h35 - 15h50 **Sarah Kaaki**, *P2E, Orléans (Filière NEC)*
Comparative effects of neonicotinoids and newly introduced pesticides on human α7 and mammalian α4β2 neuronal nicotinic ach receptors.

15h50 - 16h20 **PAUSE-CAFE**

Conférences

16h20 - 16h50 **Frédéric Archaux**, *ARD Sycomore, INRAE Centre Val de Loire, Nogent-sur-Vernisson*
Quelles forêts demain ? L'adaptation de la gestion forestière au changement climatique.

16h50- 17h20 **Xavier Druart**, *UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRAE, Nouzilly*
Etude de la migration des spermatozoïdes dans le tractus génital femelle de mammifères : imagerie in vivo, mécanismes biologiques et modèle de contraception humaine.

17h20 – 19h30 **SESSION POSTERS**

19h30 **APERITIF, REPAS & SOIREE BIOTECHNOCENTRE**

Programme du 36e Colloque de Biotechnocentre

Vendredi 18 octobre 2024

Conférences

9h00 - 9h30 Philippe Roingeard, *Université de Tours*
Le programme France 2030 "Loire Val-Health.

9h30 - 10h00 Antonine Nicoglou, *Réseau eBrain, UMR INSERM U1253, Tours*
Plasticité du vivant, plasticité en neurobiologie: une cartographie conceptuelle.

10h00 - 10h30 ASSEMBLEE GENERALE

10h30-11h00 POSTERS / PAUSE-CAFE

Présentations orales de l'Ecole Doctorale SSBCV 549

11h00 - 11h15 Léa Bedja-Iacona, *Imaging Brain & Neuropsychiatry iBraiN U1253, Univ. Tours (Filière 2IP)*
Analyses fonctionnelles de variants génétiques du gène SOD1 dans la Sclérose Latérale Amyotrophique, un gène cible d'une thérapeutique par ASO.

11h15 - 11h30 Sandra Khau, *Centre d'Étude des Pathologies Respiratoires (CEPR) INSERM UMR 1100 (Filière 2IP)*
Inflammasome regulation during bacterial and fungal superinfection in cystic fibrosis.

11h30 - 11h45 Cassandra Lopatynski, *ISP, INRAE, Université de Tours, UMR1282 (Filière 2IP)*
Determining the subcellular localization of Salmonella Typhimurium in caecal epithelial and immune cells in a mouse model of gastroenteritis.

11h45 - 12h00 Inès Achin, *UMR PRC INRAE, Nouzilly* (Filière NEC)
Training protocol with sheep (Ovis aries) for non restrained and voluntary EEG Recordings.

Session Start-up

12h00 - 12h20 Guillaume Brachet, *CXS Therapeutics, Fondettes, Tours*
Maladie de Parkinson à 30 ans : une chance ?

12h20 - 14h00 REPAS

Conférence

14h00 - 14h40 Frédéric Taran, *CEA Saclay*
Les composés mésoioniques, de nouveaux outils pour la chemobiologie.

Session Mobilité Européenne

14h40-14h55 Enzo Eddebbarh, *SIMBA EA 7502 Université de Tours*
Bioinspired synthesis and development of e new family of antibacterial lactones against multi-resistant strains.

14h55-15h10 Lucija Mance, *CBM, UPR 4301 CNRS, Orléans*
Exploring SUMOylation of the DNA-damage sensor PARP1.

Présentation « PEPITE », Pôle Etudiants pour l'innovation, le transfert et l'entreprenariat

15h10 - 15h30 Christelle Rivas, *Pépite Centre Val de Loire, Université de Tours*
L'esprit d'entreprendre, opportunité de carrière et outil professionnel : quoi de neuf ?

Conférence

15h30 - 16h10 Alain Roussel, *Laboratoire d'ingénierie systèmes macromoléculaires, CNRS-UMR 7255, Aix-Marseille Université*
Génération de nano-anticorps innovants à l'aide de vésicules extracellulaires pour le diagnostic médical.

16h10 - 16h30 REMISE DES PRIX AUX DOCTORANTS & CLOTURE

16h30-17h00 RAFRAICHISSEMENTS & DEPART