

TITRE (Français)	MÉCANISMES MOLÉCULAIRES IMPLIQUÉS DANS LES MYOPATHIES : ANALYSE DES INTERACTIONS DYSTROPHINE-LIPIDES
TITRE (English)	MOLECULAR MECHANISMS INVOLVED IN MUSCULAR DYSTROPHY: ANALYSIS OF DYSTROPHIN-LIPIDS INTERACTION
AUTEUR	Joe SARKIS
UNIVERSITE	Université de Rennes 1, Université Européenne de Bretagne.
DATE	4. novembre. 2011
LABORATOIRE	Interactions Cellulaires et Moléculaires (UMR CNRS 6026) et l'Institut de Physique de Rennes (IPR UMR CNRS 6251).
DIRECTION DE THESE	Jean-François HUBERT, en collaboration avec Véronique VIÉ.
PARRAINAGE	

La caractérisation de l'interaction de différentes biomolécules avec les lipides constitue une étape cruciale pour la compréhension du comportement et du mode d'action de ces molécules avec les membranes cellulaires. Nous présentons ici des études biomimétiques d'une protéine musculaire. Des modèles membranaires et des méthodes biophysiques ont été utilisés.

La dystrophine est une protéine filamenteuse essentielle pour le fonctionnement musculaire. Son absence ou sa modification suite à des mutations sont responsables de myopathies. Dans cette étude, nous avons analysé les propriétés de certaines répétitions homologues à la spectrine du domaine central de la dystrophine. Nous caractérisons les interactions spécifiques de deux sous domaines constitués des répétitions 1 à 3 et 20 à 24 avec les lipides. Nous montrons d'autre part, que l'interaction et l'organisation des répétitions 11 à 15 avec des membranes anioniques et zwitterioniques sont modulées par la courbure membranaire et le *packing* lipidique.

L'analyse de propriétés rhéologiques de surface montre que les répétitions 11 à 15 forment un lien fonctionnel entre la membrane et les filaments d'actine du cytosquelette. Cette liaison mécanique contribuerait *in vivo* au rôle d'amortisseur de chocs attribué à la dystrophine lors des cycles de contractions-relaxations musculaires.

Dans une dernière partie de ce travail, nous avons étudié la relation structure-activité d'un « *de novo* » peptide antimicrobien, K4. Nous identifions un mécanisme d'action de type *detergentlike*, conférant l'activité antimicrobienne.

The characterization of the interactions of different biomolecules such as proteins and peptides with lipids, constitute a crucial step for better understanding the behavior and mechanisms of action of such molecules with cell membranes. We present here biomimetic studies of a muscular protein by using different membrane models and biophysical methods.

Dystrophin is a long filamentous protein essential to skeletal muscle function. Its deficiency or mutated forms are responsible of muscular dystrophies. In the present study, we analyzed the properties of different spectrin like repeats from the dystrophin central domain. We characterized the specific interactions of two different subdomains constituted by the repeats 1 to 3 and 20 to 24 with lipids. We further show that the interaction and the organization of the repeats 11 to 15 with both anionic and zwitterionic membranes are modulated by lipid curvature as well as by lipid packing.

Surface rheology measurements show that repeats 11 to 15 constitute a functional link between the membrane and cytoskeletal actin filaments. This mechanical bridge could contribute in vivo to the shock absorber function attributed to dystrophin during contraction-relaxation cycles in muscle cells

In the last part of this work, we studied the structure-activity relationship of a “de novo” antimicrobial peptides K4. We identify a detergent-like mechanism for the antimicrobial activity of this peptide.