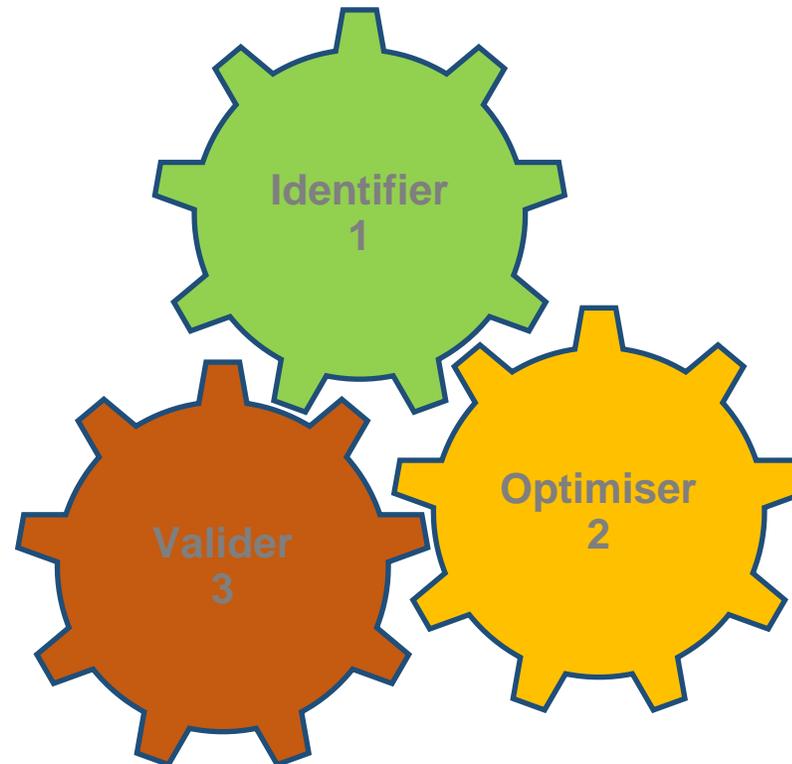


BAC-SCREEN: **plateforme de criblage à Haut** **Contenu sur bactéries**

Dr Véronique Sinou
MCT – UMR_MD1, U-1261
Faculté de Pharmacie – Aix-Marseille Université

La plateforme BAC-SCREEN : définition et principes

- Identification par criblage phénotypique HCS (Haut contenu) de nouveaux agents antibactériens et/ou d'adjuvants potentialisateurs de l'activité d'antibiotiques existants



1

- Criblages phénotypiques basés sur l'inhibition de la croissance bactérienne
- Tests d'activité en relation avec l'intégrité de la membrane bactérienne & les pompes d'efflux

2

- Synthèse d'analogues
- Relation structure activité (étude SAR)

3

- Tests phénotypiques
- Mécanismes d'action

NOS APPROCHES

- **Criblages de chimiothèques**
 - ✓ Criblage primaire pour l'identification des composés actifs (« Hits »)
 - ✓ Criblage contre des agents biologiques de niveau 2
 - ✓ Criblage détaillé contre des panels de souches bactériennes (sensibles & résistantes avec des mécanismes de résistance & des phénotypes différents)
- **Activité antimicrobienne & antibiofilm**
 - ✓ Méthodes standardisées si disponibles (CLSI, EUCAST)
 - ✓ Concentrations minimales inhibitrices (MIC) & bactéricides (MBC)
 - ✓ Cinétique d'efficacité antimicrobiennes (Time-Kill kinetics)
 - ✓ Concentration minimum d'éradication du biofilm (MBEC) & test d'inhibition de la formation du biofilm
 - ✓ Développement de méthodes sur mesure pour antibactériens non conventionnels
- **Interactions entre composés en combinaison (Isobologramme, FIC Index)**
 - ✓ Méthode de l'échiquier
 - ✓ Evaluation de la synergie, de l'activité antagoniste & de la potentialisation
- **Chimie médicinale et design de molécules**
 - ✓ Recherche in silico d'analogues et étude de relations structure-activité (SAR)
 - ✓ Synthèse chimique (dans des cas spécifiques)

NOS APPROCHES

- Tests phénotypiques

- Impact d'antibactériens sur la membrane bactérienne (Gram négatif)

Test de perméabilisation de la membrane externe

- ✓ Utilisation d'un substrat de l'enzyme β -lactamase, imperméable à la membrane interne
- ✓ Cinétique de l'activité de la β -lactamase en présence du composé d'intérêt suivie par spectrophotométrie

Test de perméabilisation de la membrane interne

- ✓ Basé sur les propriétés de la sonde potentiométrique du 3,3'-Dipropylthiadicarbocyanine iodide [DiSC3(5)]

Intégrité de la membrane bactérienne

- ✓ Basé sur la mesure de la quantité d'ATP intra-bactérienne par luminescence
- ✓ Basé sur l'utilisation de l'iodure de propidium

- Impact d'antibactériens sur la résistance par efflux

- ✓ Inhibition de l'efflux en temps réel en présence du composé d'intérêt suivie par fluorescence
- ✓ Etude de l'effet dose-dépendance

LES INFRASTRUCTURES

- **Des locaux** répondant à la réglementation Niveau de sécurité biologique 2
- **Une souchothèque** en constante évolution
 - ✓ Large collection de souches bactériennes humaines et vétérinaires à Gram (+) et Gram (–)
 - ✓ Isolats cliniques et souches de référence hautement caractérisés
 - ✓ Galerie de mutants surproducteurs de mécanismes de résistance/mutés sélectivement
- **Une collection de sondes membranaires**
 - ✓ Anticorps dirigés contre des protéines impliquées dans le transport des antibiotiques
- **Une Chimiothèque d'environ 1000 molécules**
 - ✓ Créée à partir des molécules synthétisées par les chimistes du MCT
 - ✓ Augmentée de collaborations externes

LES OUTILS



Lecteurs microplaques Infinite M200, Spark (Tecan)

- Multi-détection: absorbance, fluorescence, luminescence
- Injection automatisée des réactifs
- Incubation à T° constante pour des études cinétiques



Plateforme Freedom EVO 150 (Tecan)

- Bras air LiHa 8 canaux
- Bras RoMa
- Jusqu'à 960 composés criblés en un seul run
- Logiciel Freedom Evoware



PSM MSC Advantage (Thermo Fisher)



HPLC (Agilent)



LC/MS(Waters)

- Caractérisation des molécules
- Niveau de pureté
- Suivi réactionnel

COLLABORONS

PRESTATION

- Analyse de votre besoin
- Définition d'un cahier des charges
- Envoi d'un devis
- Réalisation du service
- Remise du livrable

COLLABORATION

- Analyse de votre besoin
- Définition de la collaboration de recherche & des investissements de chaque partie
- Exécution et suivi du projet
- Valorisation (brevet, publication, licence etc...)

CONTACT

Aix Marseille Université,
Campus Timone, Bât Pharmacie
27 Boulevard Jean Moulin
13385 Marseille Cedex 05



+33 (0)4 91 32 47 93

veronique.sinou@univ-amu.fr

<https://www.protisvalor.com/site/fr/bac-screen>

PARTENAIRES & RÉSEAUX

