

Centre d'expertise en métabolomique & fluxomique

MetaToul est la Plateforme de Métabolomique et Fluxomique de Toulouse. Elle regroupe des compétences (chercheurs, ingénieurs, techniciens) et des technologies de pointe : Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et Spectrométrie de Masse (MS), dans le domaine de l'analyse globale du métabolisme. MetaToul met à disposition de la communauté scientifique les concepts, outils et méthodes liés à l'analyse du métabolisme à l'échelle d'un système biologique (cellule, tissu, organe, organisme).

Elle regroupe 4 sites spécialisés :

- **Metatoul-Axiom** : développe et propose des méthodes de prise d'empreintes métabolo-miques sans a priori (RMN, MS), une expertise en analyse statistique et bio-informatique des données, ainsi que l'analyse ciblée ou non de xénobiotiques et de leurs métabolites.
- **Metatoul-Lipidomique** : développe et propose des analyses qualitatives et quantitatives de différentes familles lipidiques par des approches ciblées ou globales.
- **Metatoul-Réseaux Métaboliques** : spécialisé dans l'analyse fonctionnelle des réseaux métaboliques, le plateau conçoit, développe et met à disposition des approches analytiques dans le domaine de la métabolomique, du profilage isotopique et de la fluxomique.
- **Metatoul-Métabolites Végétaux** : propose des analyses qualitatives et quantitatives de métabolites de plantes.

Ces approches utilisent **des expertises fortes** en chimie analytique (RMN, MS) mais aussi en statistiques et (bio)-informatique. Les **développements méthodologiques** réalisés par le personnel de la plateforme sont mis à la disposition de la communauté scientifique.

Metatoul est un acteur majeur de l'infrastructure nationale en Métabolomique **MetaboHUB**.

Directeur scientifique :

Jean-Charles Portais

Co-directeurs :

Justine Bertrand-Michel,
Laurent Debrauwer

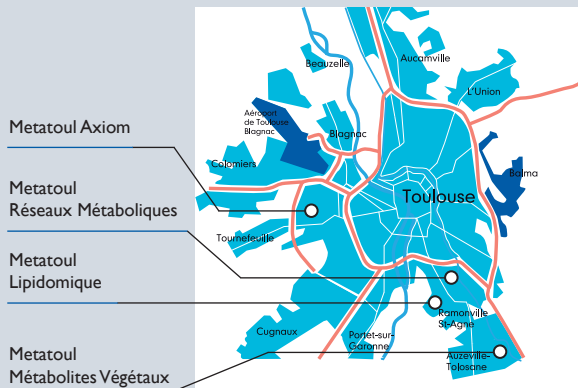
Contact :

<https://mama-webapp.metabohub.fr/>

Site web :

<https://www6.toulouse.inra.fr/metatoul>

Localisation des équipements

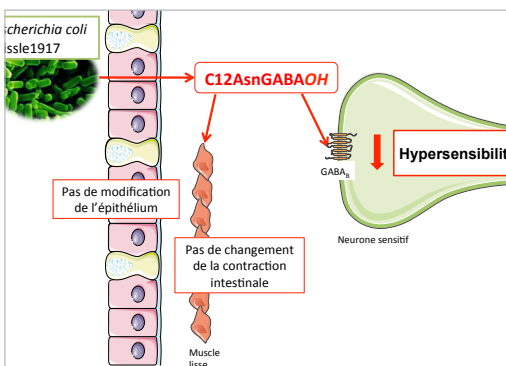


Le fait marquant scientifique :

Une bactérie probiotique produit un puissant antidouleur...

Le syndrome de l'intestin irritable est une maladie chronique caractérisée par des douleurs abdominales associées à des troubles du transit. Cette pathologie hautement invalidante diminue drastiquement la qualité de vie des patients, car il n'existe pas de traitement vraiment efficace pour cette pathologie.

La bactérie *Escherichia coli* Nissle 1917, probiotique découvert pendant la Première Guerre mondiale, a récemment été utilisée par voie orale comme traitement thérapeutique alternatif du syndrome de l'intestin irritable. C'est dans ce contexte qu'un projet visant à caractériser l'activité probiotique de la souche *E. coli* Nissle 1917 a été entrepris.



L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution d'extraits lipidiques bactériens a conduit à l'identification d'un lipopeptide constitué du GABA (acide gamma aminobutyrique) lié à un acide gras. Suite à cette identification, une méthode de quantification de ce lipopeptide a été développée. Ces analyses ont permis de mettre en évidence que la liaison de cet acide gras par la bactérie permet au GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux, de pouvoir passer la barrière intestinale. Il peut ensuite se fixer sur son récepteur pour diminuer l'activation des neurones sensitifs et ainsi diminuer la douleur. Le GABA n'a en revanche pas la

capacité de franchir, seul (sans son acide gras), la barrière intestinale.

Ainsi, des premières expériences ont été menées sur des neurones sensitifs de souris en culture. L'exposition de ces neurones à la capsaïcine entraîne une augmentation des flux de calcium caractéristiques de leur hypersensibilité, par rapport aux neurones contrôles.

Ces changements de flux calciques ne sont pas retrouvés chez ces mêmes neurones prétraités par un ajout de lipopeptide de synthèse au milieu de culture. Ces mêmes expériences ont ensuite été conduites sur des souris. Dès lors qu'elles ingéraient le lipopeptide de synthèse, les souris hypersensibles retrouvaient des contractions abdominales équivalentes à celles des souris contrôles.

Cette étude a permis de breveter une nouvelle famille de molécules pouvant être utilisables comme médicaments antidouleur. Cette découverte démontre l'importance d'une meilleure connaissance des modes d'action des probiotiques actuellement utilisés et le potentiel thérapeutique des lipopeptides produits par le microbiote intestinal.

PUBLICATION

- Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 Pérez-Berezo T, Pujó J, Martín P, Le Faouder P, Galano JM, Guy A, Knauf C, Tabet JC, Tronnet S, Barreau F, Heuillet M, Dietrich G, Bertrand-Michel J, Durand T, Oswald E and Cenac N. *Nat Commun.* 2017 Nov 3; 8(1):1314. doi : 10.1038/s41467-017-01403-9

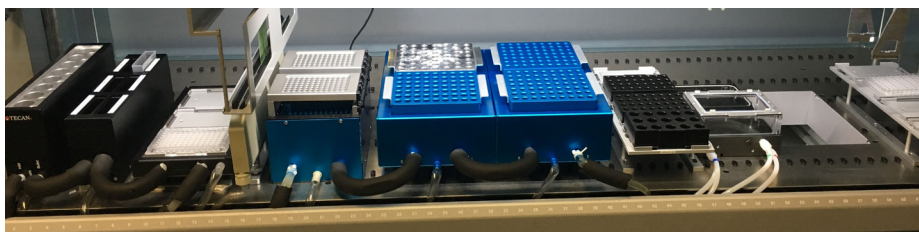
Le fait marquant technologique :

Une plateforme robotique pour la préparation d'échantillons

Les approches omiques à haut débit (HT) permettent d'analyser à grande échelle le métabolisme ainsi que sa régulation. Parmi l'ensemble de ces approches, la fluxomique (analyse des flux métaboliques) vise à mesurer les taux réels des réactions biochimiques dans les réseaux métaboliques. Cette approche permet d'obtenir une compréhension globale du métabolisme cellulaire dans de nombreux domaines d'investigation (biologie fondamentale, biotechnologie, santé...).

La fluxomique est à l'origine une méthode à faible débit, qui limite le nombre d'organismes, de souches et de conditions qui peuvent être étudiés en parallèle. Pour

augmenter le débit et la robustesse de la fluxomique tout en réduisant les coûts expérimentaux et la contribution humaine, un workflow complet a été mis en place allant du design des expériences jusqu'à l'interprétation des données¹. Afin d'automatiser et de paralléliser les expériences, deux robots ont été intégrés à ce workflow.



En 2012, nous avons déjà développé avec TECAN, un robot capable de gérer de façon automatisée la culture et l'extraction de 48 bioréacteurs en parallèle². Dernièrement, une nouvelle plateforme robotisée a été conçue afin d'automatiser complètement la préparation des échantillons biologiques en vue de leurs analyses en spectrométrie de masse et en RMN (résonance magnétique nucléaire). Le dispositif est capable de traiter une gamme complète de portoirs d'échantillons (tubes RMN, flacons, plaques multipuits, vials, cryotubes...), ainsi que de réaliser différents types de manipulations comme la dilution, l'aliquotage, l'ajout de tampon et d'étalon interne tout ceci en assurant la traçabilité de l'ensemble des échantillons. Étant donné que ce robot permet de travailler sur 96 échantillons en parallèle, le débit de préparation des échantillons est nettement augmenté. Outre les avantages de temps, la robustesse est également accrue, car tous les échantillons sont préparés de manière identique.

VALORISATION

¹ Heux.S & al - Curr Opin Biotechnol. (2017). Recent advances in high-throughput 13C-fluxomics.

² Heux.S & al – Metabolic Eng. (2014). A novel platform for automated high-throughput fluxome profiling of metabolic variants.