

**RAPPORT 2018-2019**

**CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA EN SIGNALISATION ET PHYSIOPATHOLOGIE**

**MITOCHONDRIALE**

**1. BILAN**

**a) Objectifs fixés en 2018-2019**

**-Recrutement de personnel hautement qualifié :**

Au cours de l'été 2018, plusieurs étudiants de premier cycle ont été recrutés : Y. Bourgoïn, M.C. Savoie, B. Landry et O. Lurette.

En juillet 2018, mon équipe a recruté deux chercheuses postdoctorales (G. Hamel-Côté et R. Martin-Jimenez). Ces deux chercheuses ont été engagées dans le cadre du projet financé par les IRSC (voir plus bas), mais participent aussi à d'autres projets. G. Hamel-Côté est une spécialiste de la signalisation des récepteurs couplés aux protéines G et des phosphatases. Ainsi, son deuxième projet vise à décrire le rôle des phosphatases sur la régulation du métabolisme mitochondrial dans la maladie d'Alzheimer. R. Martin-Jimenez est une spécialiste de la biologie mitochondriale qui, en plus d'étudier l'impact de la signalisation des protéines G sur la physiologie mitochondriale a développé un nouveau thème dans le laboratoire. Elle étudie le rôle des agrégats d'alpha-synucléine sur la physiologie mitochondriale en utilisant un nouvel outil développé par notre collaborateur de l'Université Laval A. Oueslati (voir plus bas).

Au cours de l'été 2019, deux étudiants de premier cycle ont été engagés : J-P Robichaud et O. Lurette. J-P Robichaud (2<sup>e</sup> année au BSc en Biologie) étudie le rôle de la Src kinase dans la régulation de la dynamique mitochondriale en condition de stress nutritionnel. O. Lurette (BSc en Biologie) participe aussi à ce projet. Il commencera une MSc en Biologie en septembre 2019 sous ma supervision, durant laquelle il travaillera sur les agrégats d'alpha-synucléine et la physiologie mitochondriale.

**-Établissement de nouvelles collaborations :**

Nous avons débuté 2 nouvelles collaborations cette année. Une première collaboration avec le prof. Abid Oueslati de l'Université Laval nous permet d'étudier le rôle des agrégats d'alpha-synucléine sur la physiologie mitochondriale grâce à un nouvel outil. Cet outil (nommé LIPA

Chaire de Recherche du Canada en Signalisation et Physiopathologie Mitochondriale  
Rapport 2018-2019

pour light-inducible protein aggregation) permet d'induire l'agrégation de l'alpha-synucléine chez des cellules exprimant LIPA et soumises à une lumière bleue. Ainsi, il est possible de suivre en direct, autant en condition *in vitro* qu'*in vivo*, l'impact de l'agrégation de l'alpha-synucléine, qui est un processus moléculaire important de plusieurs maladies neurodégénératives telle que la maladie de Parkinson. Nous avons donc récemment observé que l'agrégation contrôlée de l'alpha-synucléine induit la fragmentation du réseau mitochondrial ainsi que la dégradation des mitochondries dans plusieurs modèles cellulaires. Ce projet vise donc à caractériser les processus moléculaires impliqués dans ces phénomènes (ie, la fission et la dégradation mitochondriales) ainsi que leur rôle dans la mort cellulaire induite par l'agrégation de l'alpha-synucléine. Nous avons soumis une demande conjointe de subvention à la Société Parkinson Canada et devrions recevoir une réponse durant l'été/automne 2019.

Nous avons aussi développé une collaboration avec le Dr Julien Prudent de l'Université Cambridge. Il est un expert de la dynamique mitochondriale et cette collaboration nous permet maintenant de mieux analyser la forme des mitochondries et de suivre les événements de fusion et de fission mitochondriales. Cette collaboration s'inscrit, pour l'instant, dans le cadre d'un des objectifs d'une étudiante au PhD en Sciences de la vie. Nous estimons être en mesure de générer une publication qui sera soumise en début d'automne 2019.

**-Génération d'une nouvelle lignée de souris à partir du système Cre-lox**

Mon équipe utilise, depuis 2015, une lignée de souris Src KO qui se reproduit très mal. En fait, cette lignée produit très peu de souris, ce qui a fortement ralenti la progression de l'étudiante au PhD en Sciences de la vie H. Guedouari et l'ensemble de mon programme de recherche. Nous avons donc obtenu une nouvelle lignée dont l'expression pourra être contrôlée à l'aide du système Cre-Lox : nous pourrions induire la délétion de la Src au temps voulu, et dans les types cellulaires voulus. Cette nouvelle lignée a pris près d'un an pour être générée et sera mise en place dans notre animalerie au cours de l'été et l'automne 2019.

**b) Mandat de la Chaire**

Le mandat de la Chaire est de décrire le rôle de la dynamique et du phosphoprotéome mitochondriaux en conditions physiopathologiques. Pour ce faire, la chaire étudie la

physiologie mitochondriale à l'aide de plusieurs modèles *in vitro* et *in vivo* chez plusieurs types de maladies.

**c) Ressources humaines et infrastructure de RDC**

Mon équipe de recherche occupe le laboratoire situé au CTSS-347, et les membres de mon équipe ont des bureaux au CTSS-351.

**Étudiants de premier cycle:**

- Y Bourgoïn, BSc en Biologie (stage d'été 2018)
- MC Savoie, BSc en Biologie (stage d'été 2018)
- B Landry, BSc en Biologie (stage d'été 2018)
- O Lurette, BSc en Biologie (stage d'été 2018 et 2019, Initiation à la recherche 18-19)
- JP Robichaud, étudiante de 2<sup>e</sup> année en Biologie (stage d'été 2019)

**Étudiants de deuxième cycle :**

- CJ Simard, étudiante en MSc en Biochimie (co-superviseur)

**Étudiants de troisième cycle :**

- H Guedouari, étudiante de PhD en sciences de la vie
- Y Ould-Amer, étudiante de PhD en sciences de la vie

**Assistants de recherche :**

- MA Djeungoue-Petga, MSc
- S Jean, MSc

**Chercheurs postdoctoraux :**

- G Hamel-Côté
- R Martin-Jimenez
- JL Jougleux (co-superviseur)

**d) Activités de RDC réalisées en 2018-2019**

**Programmes et projets principaux**

- Étude du phosphoprotéome mitochondrial en cas de stress métabolique
- Signalisation des protéines G dans la mitochondrie
- Rôle de la Src kinase mitochondriale dans la maladie d'Alzheimer
- Impact de l'agrégation contrôlée de l'alpha-synucléine sur la physiologie mitochondriale

**Diffusion de la recherche**

Chaire de Recherche du Canada en Signalisation et Physiopathologie Mitochondriale  
Rapport 2018-2019

-Publications révisées par les pairs :

Chemello F, Grespi F, Zulian A, Cancellara P, **Hebert-Chatelain E**, Martini P, Bean C, Alessio E, Buson L, Bazzega M, Armani A, Sandri M, Ferrazza R, Laveder P, Guella G, Reggiani C, Romualdi C, Bernardi P, Scorrano L, Cagnin S, Lanfranchi G. Transcriptomic Analysis of Single Isolated Myofibers Identifies miR-27a-3p and miR-142-3p as Regulators of Metabolism in Skeletal Muscle. *Cell Report*. 2019 Mar 26;26(13):3784-3797

Ould Amer Y, **Hebert-Chatelain E**. Mitochondrial cAMP and PKA signaling: what do we really know? *BBA Bioenergetics*. 2018 1859(9):868-877

Dabbaghizadeh A, Morrow G, Ould Amer Y, **Hebert-Chatelain E**, Pichaud N and Tangay R. Identification of proteins interacting with the mitochondrial small heat shock protein hsp22 of *Drosophila melanogaster*: implication in mitochondrial homeostasis. *Plos One* 2018 Mar 6;13(3):e0193771

Simard CJ, Pelletier G, Boudreau LH, **Hebert-Chatelain E** and Pichaud N. Measurement of Mitochondrial Oxygen Consumption in Permeabilized Fibers of *Drosophila* Using Minimal Amounts of Tissue. *JoVe* 2018 Apr 7;(134)

-Congrès scientifique:

Hebert-Chatelain E. Role of mitochondrial Src kinase in oxidative phosphorylation and mitochondrial dynamics, FASEB 2019 The Mitochondrial Biogenesis and Dynamics in Health and Disease Conference (présentation orale), Palm spring, California, USA

Hebert-Chatelain E. Pathological modulation of brain metabolism and behavior by intra-mitochondrial kinases during cannabis intoxication. Congrès de la FRSNB 2018 (présentation orale invitée), Fredericton, NB, Canada

Hebert-Chatelain E. Control of brain metabolism and behavior by cell-type specific mitochondrial CB1 receptors. EBEC 2018 (présentation orale invitée), Budapest, Hongrie.

**e) Autres activités réalisées en 2018-2019**

Je suis membre de plusieurs comités consultatifs de thèse pour plus de 5 étudiants dans les programmes de MSc en Biologie, de MSc en Biochimie et de PhD en Sciences la vie. J'ai été

Chaire de Recherche du Canada en Signalisation et Physiopathologie Mitochondriale  
Rapport 2018-2019

juge pour le CJCC 2018. Je suis aussi un membre actif de plusieurs comités départementaux. Je suis membre des comités réviseurs pour le CRSNG et la Société Alzheimer Canada.

**f) Financement**

*-Role of Mitochondrial Src kinase in Breast Cancer*

FINB, Assistanat à la recherche, 2018-2020 ; \$30,000

*-Mitochondrial G protein signaling and cognitive processes: a focus on Alzheimer's disease*

IRSC, Subvention projet; 2018-2022; \$810,900

*-Mitochondrial Signaling and Physiopathology*

Chaire de Recherche du Canada, niveau 2; 2018-2022; \$500,000

*-Exploring the importance of the mitochondrial phosphoproteome during metabolic stress*

CRSNG, Subvention à la découverte; 2015-2020; \$160,000

*-Mitochondrial Signaling and Physiopathology*

FRSNB, Subvention d'établissement; 2018-2020; \$80,000

*-Role of mitochondrial Src kinase in Alzheimer's disease and breast cancer*

FINB, Programme d'assistanat à la recherche-technicien; 2017-2020; \$75,000

*-Role of mitochondrial Src kinase in Alzheimer's disease*

Society Alzheimer Canada; Young investigator Award; 2016-2019; \$225,000

*-Mitochondrial G protein signaling and cognitive processes: a focus on Alzheimer's disease* FRSNB,

Subvention de transition; 2018-2022; \$35,000

*-Acquisition d'un microscope confocal*

FCI, 2018-2019; \$370,000

**2. OBJECTIFS POUR L'ANNÉE 2019-2020**

-Déménagement de mon laboratoire (présentement situé au CTSS-347) au nouveau Centre de Médecine de Précision du Nouveau-Brunswick au cours l'été/automne 2019.

-Publication des articles reliés au projet de PhD de H. Guedouari et d'au moins un article dans le cadre du projet de PhD de Y. Ould-Amer. Un autre article est présentement en révision dans le journal *Cell Death and Disease* (portant sur les travaux de MA Djeungoue-Petga) et devrait être publié en 2019-2020. Enfin, un article (issu d'un travail sur les

Chaire de Recherche du Canada en Signalisation et Physiopathologie Mitochondriale  
Rapport 2018-2019

récepteurs aux cannabinoïdes mitochondriaux en collaboration avec des équipes de France et d'Espagne) sera re-soumis dans la revue *Nature*.

-Recrutement d'un(e) nouvel(le) étudiant(e) au PhD.

-Poursuite des projets de recherche mentionnés plus haut.

-Écrire et soumettre une demande de subvention conjointe avec le Prof. Oueslati aux IRSC.