

Compte rendu 37^e Forum des Jeunes Chercheurs, Strasbourg, 2010

C'est à Strasbourg que s'est tenu le 37^{ème} Forum Jeunes Chercheurs de la SFBBM du 14 au 17 décembre 2010. Le congrès s'intitulait « Vers les innovations thérapeutiques et technologiques ». Sept sessions traitaient de divers thèmes allant de la génomique à la pharmacologie et innovations thérapeutiques en passant par la biologie structurale et moléculaire. Les participants ont été accueillis au sein du centre culturel Saint-Thomas où ils ont pu apprécier la diversité des travaux présentés. Ce forum eut pour vocation de rassembler les jeunes du monde de la recherche des différents domaines de la biochimie et de la biologie moléculaire et de favoriser l'échange scientifique lors de présentations de ces travaux.

La première session *génomique et bioinformatique* fut ouverte et modérée par Marie Sissler, (IBMC, Strasbourg). Comment mieux commencer la session dans cette ville alsacienne qu'avec la médaille d'or CNRS 2008, natif de Strasbourg, Jean Weissenbach ? Son intervention souligna les lignes directrices des conférences de cette journée ainsi que les enjeux que représente la recherche génomique couplée à la bioinformatique. En effet, le directeur du Géoscope n'a pas manqué de rappeler que l'étude des génomes est étroitement liée à l'utilisation et à la création d'outils bioinformatiques. Que ce soit la prédiction de séquences, leurs annotations ou leurs analyses, le monde de la bioinformatique est en développement. Le pendant clairement génomique de cette après midi fut abordé par la présentation de Patryk Ngondo-Mbongo (IBMC, Strasbourg) qui nous exposa le cœur de la régulation transcriptionnelle à travers des techniques innovantes de séquençage et une approche *in silico*. Pour sa part, Benjamin Linard (IGBMC, Strasbourg) a présenté une évolution des modes de recherches et d'intégration des données biologiques *in silico*, ouvrant la voie à des comparaisons multi-critères puissantes par l'utilisation de « codes barres » bioinformatiques. Cette session a également été marquée par les travaux de José Cruz (IBMC, Strasbourg) illustrant l'usage de l'outil *in silico* pour le développement de nouvelles connaissances et notamment les outils de type « pipeline ». Son approche appliquée aux ARN non codants est un développement sans précédent. Enfin, cette première session s'acheva par la présentation de Sarah Daakour (Université de Liège, Belgique) qui a mis en évidence les intérêts du développement de bases de données en vue de prédire des voies et des éléments constitutifs de régulation à partir de banque génomique.

La deuxième session a eu pour thème principal *La génétique moléculaire et expression des gènes*. Cette session a abordé de manière générale l'expression des gènes et a débuté par la présentation de Barbara Le Viet (ENS, Paris) qui étudie la topoisomérase II α . Ses travaux sur le modèle de xénope ont montré que cette enzyme n'est pas nécessaire durant la phase S du cycle cellulaire. Son action intervient durant la phase G1, lors de l'organisation des clusters, afin d'établir un « timing » de répllication de l'ADN. Les deux exposés suivants présentés par Hammam El Hajj (LBMN, Dijon) et Julie Rodriguez (INRA, Montpellier) nous ont démontré l'importance de l'inactivation d'un gène chez la souris pour comprendre les mécanismes moléculaires d'action de ce gène. Le premier orateur a expliqué que l'absence du gène de l'acyl-CoA oxydase 1 (Acox1) chez la souris entraîne une régulation de l'expression de gènes mitochondriaux (PGC1 α , PPARs) à l'origine d'une perturbation de la fonction mitochondriale. Le second a montré que l'inactivation du gène de la myostatine chez la souris induit une hypertrophie musculaire par l'augmentation de la synthèse des protéines musculaires. Les études effectuées sur ce modèle ont permis de mettre en évidence une régulation de la traduction cap-dépendante par la myostatine. Cette session s'est terminée par la présentation d'une nouvelle technique de détection de marqueurs spécifiques du cancer. L'émulsion PCR mise au point par Deniz Pekin (ISIS, Strasbourg) utilise des gouttelettes d'émulsion (techniques microfluidiques) pour étudier de manière non invasive des mutations rares de l'ADN. Cette technique est envisagée pour le diagnostic et la prédiction de cancers colorectaux et pourra s'étendre par la suite à d'autres types de cancer.

La troisième session a été consacrée au domaine de la *virologie, microbiologie et parasitologie*. Il existe plusieurs familles de virus dont les rétrovirus qui sont des virus à ARN monocaténaire diploïde infectant les vertébrés. Jean-Luc Darlix, virologue à l'ENS de Lyon, a

montré que l'ARN rétroviral entretenait des liens spécifiques avec une famille de nucléoprotéines virales et cellulaires appelées ARN chaperons. Ces interactions sont impliquées dans les différentes structurations de l'ARN selon ses partenaires. Beaucoup de ces protéines appartiennent à la famille des protéines intrinsèquement désordonnées (PINS), telles que la protéine Tat du VIH. Afin d'étudier les mécanismes de défense de l'hôte contre les virus à ARN de polarité positive, Safia Deddouche (CR-UK, Londres) a utilisé la drosophile comme modèle d'étude et trois virus l'infectant (DCV, FHV et SINV). Ces travaux ont permis d'identifier une famille de DEXD/Hbox hélicases, conservée au cours de l'évolution, capable de détecter les ARN viraux et d'induire les réponses antivirales. Les conférences suivantes traitaient toutes d'un autre rétrovirus étudié depuis de nombreuses années : le VIH, l'agent causal du SIDA. Différentes étapes du cycle réplcatif du VIH peuvent être étudiées dans un but thérapeutique ou vaccinal, dont l'entrée du virus et sa réplication au sein de la cellule hôte. Meriem Hammoudi (IBMC, Strasbourg) a étudié l'implication de certaines boucles variables présentes sur la protéine d'enveloppe gp120 dans le mécanisme d'entrée de ce virus. Les interactions de certaines boucles variables d'Env avec différentes régions de la protéine ont un rôle durant l'entrée virale. Le mécanisme d'intégration du VIH a également été présenté par Paul Lesbats (MCMP, Bordeaux). Ses résultats ont montré une forte interaction fonctionnelle *in vitro* entre le complexe d'intégration du VIH et le complexe de remodelage SWI/SNF de l'hôte. Cette interaction est requise pour une intégration efficace du génome viral, et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques dans l'inhibition de la réplication du VIH. Une autre protéine virale impliquée dans la réplication du VIH a été présentée par Jennifer Serrière (IBCP, Lyon). Il s'agit du transactivateur de transcription Tat, protéine de régulation du VIH. La résolution de la structure de la région N-terminale de cette protéine par cristallographie aux rayons X a mis en évidence le repliement induit de cette région en interaction avec un partenaire biologique extracellulaire : un fragment d'anticorps spécifique. Cette étude pose les bases moléculaires, structurales et immunologiques dans le développement d'un potentiel vaccin anti-VIH ciblant Tat.

La deuxième partie de cette session s'est concentrée sur l'étude des mécanismes de défenses ou de protections des microorganismes. Mathieu Chauleau (IBPC, Paris) a présenté le mécanisme d'entrée de la toxine Colicine D dans les cellules cibles en se basant sur un modèle *E. coli*. En effet, chez les procaryotes, la synthèse protéique peut être spécifiquement inhibée par des toxines à activité RNase affectant certains ARN de transfert, telles que la colicine D. Ses travaux ont montré l'existence d'une étape de maturation par endoclivage de la colicine D, nécessaire à sa toxicité dans les cellules cibles. Par la suite, l'intervention de Maya Ayach (IBMC, Strasbourg) a expliqué comment le parasite eucaryote *Plasmodium falciparum* manipule la machinerie traductionnelle de l'hôte en inhibant la synthèse protéique par l'intermédiaire de la protéine Circumsporozoite (CSP). Les virus sont également des manipulateurs du système immunitaire de l'hôte. En effet, le poster présenté par Julien Batisse (IBMC, Strasbourg) en offre un exemple criant dans le cas du VIH-1. La protéine virale Vif inhibe la traduction de l'ARN messager codant pour le facteur de restriction viral APOBEC3G, permettant ainsi la génération de virions infectieux.

Olivier Pourquié (IGBMC, Illkirch) a ouvert la quatrième session ayant pour thématique la *biologie cellulaire et développement*, par une conférence plénière dans laquelle il a développé la structuration embryonnaire et la différenciation des muscles des vertébrés. Il a été montré que les muscles squelettiques du corps des vertébrés dérivent du mésoderme paraxial embryonnaire. Ce tissu est généré à la suite de la gastrulation et se segmente en unités métamériques au cours de la somitogénèse. Les somites sont générés de façon rythmique à partir du mésoderme paraxial et, par la suite, se différencient pour donner les vertèbres et les muscles squelettiques du corps. La formation des somites implique un oscillateur, l'horloge de segmentation. Cette horloge dérive de l'expression dynamique des gènes cycliques dans le mésoderme présomitique et exige la signalisation Notch et Wnt. La technique de microarray a été utilisée chez l'embryon du poisson zèbre, de poussin et de souris pour identifier tous les gènes cycliques exprimés dans le mésoderme présomitique. Par la suite, les travaux de Caroline Dakowski (INSERM, Paris) ont montré que la protéine Prion cellulaire PrP^C joue un rôle dans l'initiation de la neuritogénèse durant la différenciation neuronale en contrôlant à la fois la polymérisation de

l'actine et la dynamique des sites d'adhésion focaux. Aurélie Ponceau (INSERM, Paris) a émis l'hypothèse de nouvelles fonctions du squelette de spectrine dans la dynamique de l'actine et dans la formation des podosomes. D'autres travaux traitaient du rôle de la tétraspanine dans la propagation des cancers (Emmanuel Dornier et Jean-François Ottavi, UMRS, Villejuif).

La cinquième session, traitant des *études structurales et de la caractérisation des mécanismes de reconnaissance moléculaire*, a commencé par l'intervention de David Lilley (Université de Dundee, Angleterre) qui a présenté les motifs K-turn d'ARN en termes de structure, repliement et fixation de protéines, telles que la protéine L7Ae. Par la suite, Jean-Michel Saliou (LSMBO, Strasbourg) a montré, à travers des exemples, tels que le complexe H/ACA RNP et les RNP à boîte C/D, l'efficacité de la spectrométrie de masse supramoléculaire pour l'étude des complexes non covalents ribonucléoprotéiques. Rémy Sounier (Harvard Medical School, Boston, USA) a présenté l'étude par RMN de protéines membranaires telles que le transporteur GTP/GDP qui catalyse le transport des métabolites à travers la membrane interne de la mitochondrie. L'intervention de Marlène Martinho (IMM-CNRS, Marseille) a expliqué une technique de marquage de spin, basée sur l'insertion de sondes paramagnétiques exogènes, couplée à la spectroscopie RPE pour suivre les transitions conformationnelles des protéines intrinsèquement désordonnées. Cette session s'est clôturée par la présentation de Matthieu Tanty (IGBMC, Illkirch) qui traitait de l'utilisation du diagramme de Ramachandran pour aider à la caractérisation structurale de protéines, notamment pour l'étude des protéines intrinsèquement désordonnées.

En seconde partie de cette session, nous avons tout d'abord suivi une conférence présentée par Aurore Fleurie (IBCP, Lyon) portant sur l'analyse structurale de CapO, une UDP-N-acétylmannosamine déshydrogénase de *Staphylococcus aureus*, enzyme impliquée dans la biosynthèse des polysaccharides capsulaires. Dans cette étude, CapO a été cristallisée et un mode de régulation par réduction d'un pont disulfure a également été envisagé, permettant de proposer un modèle de régulation de l'activité UDP-sucre déshydrogénase. Par la suite, Amandine Guelorget (LEBS, Gif-Sur-Yvette) a présenté l'étude d'une méthyltransférase qui monométhyle les ARN de transfert de l'archée *Pyrococcus Abyssii* sur les adénines 57 et 58. Cette méthyltransférase a pu être co-cristallisée avec son cofacteur et son substrat ARNt. Nous quittons ensuite la cristallographie aux rayons X pour la RMN, dans une étude présentée par Claire Rosnoblet (Université de Lille) sur les interactions entre la polymérase du virus de l'hépatite C, NS5B, et, d'une part, la protéine cellulaire CypA, puis d'autre part, une autre protéine virale qui est NS5A. Les résidus impliqués dans ces interactions ont pu être précisément identifiés. Enfin, le poster de Julien Godet (Faculté de Pharmacie, Illkirch), traitant de la cinétique de liaison entre la protéine NCp7 du VIH-1 et les oligonucléotides par des mesures de fluorescence, a reçu le prix du meilleur poster attribué par la SFBBM.

La sixième session traitait de la *nano, micro et biotechnologies*. La micro et la nanotechnologie sont des approches en forte expansion depuis quelques années. Ces systèmes sont actuellement utilisés lors de criblages car un grand nombre d'informations peut être analysé simultanément. Le confinement de microorganismes dans des gouttelettes « eau-huile » a été présenté par Jérôme Bibette de l'ESPCI de Paris. Ses expériences ont démontré que la quantité de biomasse est proportionnelle au logarithme de la quantité initiale de bactéries en milieu complexe. Ces travaux réalisés simultanément sur des milliers de gouttelettes ont permis d'étudier la diversité des cinétiques de croissance et ainsi de comprendre comment celle-ci est reliée aux pressions de sélection. La biotechnologie suscite également un fort intérêt, comme en atteste le nombre de présentations dans ce domaine lors de ce forum. Nous avons pu découvrir l'import de séquences ARN de transfert utilisées comme vecteurs dans les mitochondries, présenté par Adnan Khan Niazi et Thalia Salinas (IBMP, Strasbourg). Cette technique permet d'envisager des régulations mitochondriales et de comprendre le mécanisme de contrôle des gènes mitochondriaux. Gabrielle Woronoff (Université Catholique de Louvain, Belgique) a également décrit l'expression *in vitro* de pénicilline acylase dans des gouttelettes en microfluidique. Un screening de ces gouttelettes peut rapidement être effectué à l'aide de substrats fluorescents. Ce même système est aussi utilisé pour étudier l'interaction d'un ribo-

régulateur avec son ligand. Une élégante manipulation du réseau idiotypique a également été présentée pour la production d'anticorps à activité catalytique.

La dernière session, intitulée *pharmacologie et innovations thérapeutiques*, a été focalisée sur le criblage de nouveaux agents thérapeutiques. Dans ce contexte, l'historique de la Chimiothèque Nationale a été retracé par Marcel Hibert de l'Université de Strasbourg (Illkirch). Ce regroupement de laboratoires, créé il y a maintenant 12 ans, possède plus de 40000 molécules et 11300 extraits de substances naturelles, collectés parmi des laboratoires académiques associés à cette plateforme de criblage. Cette plateforme utilise en particulier une technique innovante de FRET pour découvrir, parmi cette collection de molécules, de nouveaux ligands susceptibles d'avoir des propriétés thérapeutiques intéressantes. Les premiers ligands de récepteurs orphelins y ont ainsi été découverts. D'autres technologies innovantes de criblage ont également été présentées. Par exemple, la co-culture compétitive de cellules cancéreuses avec des cellules non cancéreuses rapporteuses, générant un signal fluorescent, a été abordée par Bachir W. El Debs (ISIS, Strasbourg). Les différents projets présentés dans cette dernière session ont comme point commun l'utilisation de nouvelles molécules afin d'améliorer les traitements de pathologies. Des agents thérapeutiques divers y ont donc été présentés : des petits siRNA associés à l'ingénierie du cartilage pour le traitement de l'arthrose par Florence Legendre (Faculté de Médecine, Caen) ; une antiprotéase recombinante pour le traitement de la BCPO par Annabelle Tanga (INSERM, Tours) ; sans oublier des agents chimiothérapeutiques plus conventionnels, qui affectent l'ADN, pour le traitement des cancers. Le mode de fonctionnement particulier de deux nouveaux agents alcaloïdes a été exposé par Christophe Giraudon (IGBMC, Illkirch). Ces agents se lient de façon covalente à un brin d'ADN, ce qui arrête l'ARN polymérase II, et interfèrent donc également avec la transcription.

Le forum s'est clôturé par la remise de deux prix par Frédéric Dardel, Président de la SFBBM. Le prix Maurice Nicloux 2008 a été remis à Carine Tisé, du laboratoire de cristallographie et RMN biologique (Faculté de Pharmacie, Paris), pour son étude structurale par RMN de processus biologiques impliquant des ARN. Le prix Dina Surdin 2009 a été quant à lui attribué à Virgile Adam du « Laboratory for Photochemistry & Spectroscopy » (Leuven, Belgique). Ses travaux portaient sur l'utilisation de protéines fluorescentes photoactivables comme nouveaux outils pour la biologie cellulaire.

Enfin, le Crédit Mutuel Enseignant, participant actif de cette manifestation, est venu remettre 4 prix d'une valeur de 250 € chacun : 2 pour les meilleures communications orales et 2 pour les meilleures présentations par affiche. Ceux-ci ont été attribués respectivement à Julie Rodriguez (Montpellier), Gabrielle Woronoff (Louvain, Belgique), Raouia Ben Naya (Compiègne) et Julien Godet (Illkirch).

Les jeunes chercheurs remercient la SFBBM ainsi que les organisateurs du forum pour cette rencontre scientifique très enrichissante. Nous vous donnons tous rendez vous en 2012 à Besançon, lieu du prochain Forum Jeunes Chercheurs de la SFBBM qui sera organisé par Pascale Adami et Gilles Despouy (Université de Franche-Comté).

Gwenaëlle Begue (INRA, Montpellier)
Raouia Ben Naya (Centre de Recherche de Royallieu, Compiègne)
Houssam Boulénouar (UST, Algérie)
Olivier Cauvard (Faculté de Médecine, Caen)
Safia Deddouche (CR-UK, Londres)
Housam Eidi (Faculté de Pharmacie, Vandoeuvre Lès Nancy)
Hammam El Hajj (INSERM, Dijon)
Aurore Fleurie (IBCP, Lyon)
Vincent Kerviel (MMS, EA 2160 Laval)
Florence Legendre (Faculté de Médecine, Caen)
Paul Lesbats (MCMP, UMR 5234 Bordeaux)
Marouane Libiad (Université de Nancy, Vandoeuvre Lès Nancy)
Julie Rodriguez (INRA, Montpellier)

Claire Rosnoblet (Université de Lille, Lille)
Jennifer Serrière (IBCP, Lyon)