



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs



© Institut de France/FESSY G.

Séance publique de
l'Académie des sciences

mardi 10 juin 2008 à 14h30

Grande salle des séances
23 quai de Conti – 75006 Paris

Séance publique consacrée à six avancées majeures en biologie (2007-2008)
présentées par leurs auteurs*

Programme

- 14h30 **Cédric AUFRAY et son Directeur de recherche Frédéric GEISSMANN**
Inserm U838, Faculté de médecine de l'université Paris Descartes
Surveillance des vaisseaux sanguins et des tissus par une population de monocytes patrouilleurs
- 15h **Luis BARREIRO et son Directeur de recherche Lluís QUINTANA-MURCI**
UP Génétique Evolutive Humaine, CNRS URA3012, Institut Pasteur, Paris
Sélection naturelle dans le génome humain : diversité des populations et adaptation
- 15h30 **Manuel THERY et son Directeur de recherche Michel BORNENS (*)**
CEA, DSV, iRTSV, Grenoble
Les lois physiques qui régissent l'orientation des divisions cellulaires
(* M Jacques Prost, membre de l'Académie des Sciences, remplacera M. Bornens actuellement en séjour sabbatique aux USA.
- 16h **Gergely KATONA et son Directeur de recherche Dominique BOURGEOIS**
CNRS-CEA-UJF, Institut de biologie structurale Jean-Pierre Ebel, Grenoble
Filmer les protéines en action à l'échelle de l'atome : cas de la superoxyde réductase
- 16h30 **Sergio SVISTOONOFF et son Directeur de recherche Thierry DESNOS**
LBDP-SBVME-CEA Cadarache, St Paul-lez-Durance
L'adaptation des plantes aux sols pauvres : reprogrammation de l'architecture racinaire en réponse à la carence phosphatée
- 17h **Valérie VERHASSELT et son Directeur de recherche Nicolas GLAICHENHAUS**
Laboratoire des maladies infectieuses, auto-immunes et allergiques, Inserm U924, Valbonne
Induction de tolérance et prévention de l'asthme par le passage d'allergène dans le lait maternel

*** Entrée libre**

Informations : Service des Colloques de l'Académie des sciences – 01 44 41 43 82/87
fabienne.bonfils@academie-sciences.fr - <http://www.academie-sciences.fr>

CEDRIC AUFFRAY ET SON DIRECTEUR DE RECHERCHE FREDERIC GEISSMANN

INSERM U 838, Faculté de médecine de l'université Paris Descartes

***Surveillance des vaisseaux sanguins et des tissus
par une population de monocytes patrouilleurs***

La réponse immunitaire cellulaire à un dommage tissulaire ou une infection requiert le recrutement de leucocytes sanguins dans le tissu cible. Ce processus d'extravasation induit par la reconnaissance de signaux inflammatoires est classiquement précédé par un évènement de rolling de ces cellules sur l'endothélium. L'étude précise du comportement des monocytes sanguins, *in vivo*, à l'état basal et en condition inflammatoire nous a permis de mettre en évidence l'existence d'une alternative à ce processus classique. Nous avons en effet montré qu'à l'état basal une sous population de leucocytes, les monocytes Gr1⁻, effectuent à une vitesse extrêmement faible et indépendamment du sens du flux sanguin, un mouvement de « crawling ». Ce nouveau mode de migration, dépendant de l'intégrine LFA-1 et du récepteur aux chimiokines CX₃CR1, permet une immunosurveillance des tissus via le réseau vasculaire que nous avons appelé « patrolling ». Lors d'un dommage tissulaire ou d'une infection, ce patrolling est nécessaire au recrutement rapide des monocytes Gr1⁻ qui initient transitoirement une réponse inflammatoire complète avant de s'engager dans une voie de différenciation macrophagique.

LUIS BARREIRO ET SON DIRECTEUR DE RECHERCHE LLUIS QUINTANA-MURCI

UP Génétique Evolutive Humaine, CNRS URA3012, Institut Pasteur

Sélection naturelle dans le génome humain : diversité des populations et adaptation

Au cours des derniers 60 000 ans, lorsque l'homme a quitté l'Afrique pour coloniser les différentes régions du globe, ce dernier a dû faire face à différents environnements climatiques, nutritionnels et pathogéniques. La diversité phénotypique observée dans les populations humaines actuelles pourrait donc résulter de processus de sélection naturelle et d'adaptation locale. Afin de tester cette hypothèse, nous avons analysé le degré de différenciation entre populations pour plus de 2.8 millions de sites polymorphes dans le génome. Nous avons tout d'abord constaté que la sélection négative a ciblé particulièrement les mutations changeant les acides aminés (non synonymes), ce qui a réduit le degré de différenciation entre populations humaines. En outre, nos résultats ont montré que la sortie d'Afrique a été accompagnée par de multiples événements d'adaptation locale, comme l'atteste l'excès de polymorphismes hautement différenciés observé parmi les régions géniques, et plus particulièrement sur les mutations non-synonymes. De manière fort intéressante, ces polymorphismes hautement différenciés se trouvent dans des gènes responsables de phénotypes variés, incluant le degré de pigmentation de la peau, et la reconnaissance des pathogènes. En conclusion, notre étude indique clairement que la sélection naturelle a guidé les processus de différenciation des populations chez l'Homme moderne.

MANUEL THERY ET SON DIRECTEUR DE RECHERCHE MICHEL BORNENS (*)

() M Jacques Prost, membre de l'Académie des Sciences, remplacera M Bornens actuellement en séjour sabbatique aux USA.*

Biologie du cycle cellulaire et de la motilité, UMR 144 Institut Curie

Les lois physiques qui régissent l'orientation des divisions cellulaires

Dans les tissus, l'orientation des divisions cellulaires, et la disposition des cellules filles qui en résulte sont très reproductibles. Ceci suggère qu'il existe des lois d'orientation du fuseau mitotique qui dicte la position du plan de coupure entre les cellules filles au cours de la division cellulaire. Quels sont les mécanismes qui permettent d'obtenir une telle précision dans la polarité des cellules et dans l'orientation de leur division ? Quelles lois gouvernent ces architectures et guident la morphogenèse des édifices biologiques ?

En utilisant des techniques de microfabrication par photolithographie et en les associant à des traitements de surface adéquats nous avons pu contraindre les cellules à s'installer in vitro dans un microenvironnement de taille, de géométrie et de composition contrôlés. Les cellules ainsi contraintes montrent des organisations internes normalisées et des comportements très reproductibles en réponse à des conditions limites données.

Nous avons démontré que, loin d'être aléatoires, les orientations des divisions correspondent précisément à la géométrie du patron adhésif imposé. Nous avons pu construire un modèle théorique capable d'expliquer comment la localisation de certains complexes moléculaires dans la membrane des cellules mitotiques pouvait guider le fuseau et donc l'orientation de la division cellulaire. Ce modèle purement mécanique est basé sur l'hypothèse selon laquelle les microtubules asexés du fuseau sont mis sous tension par ces complexes moléculaires et que la distribution spatiale des forces qui en résulte est à l'origine de l'orientation du fuseau. Les simulations numériques de ce modèle simple reproduisent exactement toutes les distributions angulaires des divisions observées expérimentalement. Le modèle permet donc de prédire l'orientation de la division d'une cellule à partir du patron adhésif dans lequel elle est inscrite avant de se diviser. Il s'est avéré que certaines géométries, dont nous discuterons la particularité, avaient la propriété d'induire des orientations asymétriques du fuseau mitotique et donc de placer les deux cellules filles dans des configurations distinctes. Nous discuterons la pertinence de ces observations et de cette modélisation au regard des différents modes de divisions, symétrique et asymétrique, des cellules souches.

GERGELY KATONA ET SON DIRECTEUR DE RECHERCHE **DOMINIQUE BOURGEOIS**

CNRS-CEA-UJF Institut de biologie structurale Jean-Pierre Ebel, Grenoble

***Filmer les protéines en action à l'échelle de l'atome :
cas de la superoxyde réductase***

Afin de comprendre le fonctionnement des protéines, nous cherchons à "filmer" leurs modifications structurales lorsqu'elles sont en action. Pour cela, nous développons la « cristallographie cinétique », qui permet d'obtenir, à l'échelle de l'atome, des données structurales « dynamiques ».

Pour étudier le mécanisme de catalyse de la superoxyde réductase (SOR), une enzyme qui protège certains micro-organismes contre les radicaux superoxyde, nous avons "piégé" par le froid des intermédiaires réactionnels de la réaction, après avoir déclenché celle-ci directement dans des cristaux de la protéine. Les données structurales obtenues sur chacun de ces états réactionnels, couplées à des données spectroscopiques Raman, permettent de reconstruire une scène complète et précise du fonctionnement de la protéine lors de la réaction.

La méthode pourra être étendue à d'autres protéines. Dans le cas de l'étude présentée, les résultats ont une portée générale sur la compréhension des métallo-enzymes à fer réagissant avec l'oxygène.

SERGIO SVISTOONOFF ET SON DIRECTEUR DE RECHERCHE THIERRY DESNOS

LBD-SBVME- CEA de Cadarache - St Paul-lez-Durance

L' adaptation des plantes aux sols pauvres : reprogrammation de l'architecture racinaire en réponse à la carence phosphatée

Comment les plantes, ces organismes relativement immobiles arrivent-elles à trouver de l'eau ou des sels minéraux, des ressources essentielles dont la répartition est hétérogène? Une des stratégies est de moduler le développement des racines pour aboutir à une architecture optimisée par rapport à la distribution de ces ressources. Notre travail concerne un gène clé de ce phénomène nommé LPR1, dont la mutation se traduit par la disparition de la réponse architecturale à la carence phosphatée chez l'arabette. C'est la variabilité de cette réponse dans des populations naturelles d'arabettes qui nous a permis d'identifier la région du génome correspondant à ce gène. Nous avons ensuite identifié LPR1 et montré qu'il code une oxydase à cuivre dont l'activité dans les pointes des racines ayant détecté un milieu pauvre en phosphate ralentit leur croissance, modulant ainsi l'architecture du système racinaire.

VALERIE VERHASSELT
ET SON DIRECTEUR DE RECHERCHE NICOLAS GLAICHENHAUS

Laboratoire des maladies infectieuses, auto-immunes et allergiques Inserm U924 Valbonne

Induction de tolérance et prévention de l'asthme par le passage d'allergène dans le lait maternel

L'asthme est une maladie respiratoire chronique dont la prévalence est en augmentation constante ces dernières décennies et qui touche actuellement 300 millions d'individus dont deux tiers d'enfants. Les facteurs principaux mis en exergue pour expliquer cette augmentation sont la pollution et une hygiène excessive. D'autres facteurs semblent quant à eux protecteurs tels que l'allaitement maternel. Afin de comprendre comment l'allaitement maternel peut empêcher le développement de l'asthme, nous avons émis l'hypothèse suivante : lorsqu'une mère qui allaite respire de potentiels allergènes, ces allergènes inhalés pourraient, à l'instar des aliments, passer dans le lait et être transmis au nouveau-né. Cette voie de transmission d'un allergène pourrait être particulièrement efficace pour rendre l'enfant tolérant à cet allergène étant donné la présence connue dans le lait maternel de molécules et cellules du système immunitaire. Nous avons testé cette hypothèse dans un modèle murin. Nous avons retrouvé l'allergène dans le lait des mères exposées à des aérosols et nous avons observé que les souris allaitées par des mères exposées à l'allergène présentaient une nette inhibition des symptômes caractéristiques de l'asthme par rapport aux souris allaitées par des mères non exposées. Nous avons démontré que cette protection était spécifique de l'allergène qui a été administré à la mère, qu'elle était non tributaire de la présence dans le lait d'anticorps maternels mais qu'elle dépendait de la présence d'une molécule immunosuppressive retrouvée dans le lait maternel. Nous avons également montré que des lymphocytes T CD4+ régulateurs étaient responsables de l'état de tolérance chez les souris allaitées par des mères exposées à l'allergène. Nos observations mettent en évidence l'importance de la présence d'antigène de l'environnement dans le lait maternel sur l'induction de tolérance orale chez le nouveau-né et devraient permettre le développement de nouvelles stratégies de prévention des maladies allergiques en modifiant les pratiques d'allaitement et la qualité des laits artificiels.