



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 9 juin 2009 à 14h30

**Grande salle des séances
23 quai de Conti – 75006 Paris**

Séance publique consacrée à six avancées majeures en biologie (2008-2009)
présentées par leurs auteurs*

Programme

- 14h30 **Romain Mercier et son Directeur de recherche Frédéric Boccard**
Centre de Génétique Moléculaire du CNRS, Gif-sur-Yvette.
Structuration à grande échelle du chromosome du colibacille : mécanisme et raison d'être.
- 15h **Pablo Navarro et son Directeur de recherche Philip Avner**
Unité de Génétique Moléculaire Murine, Département de Biologie du Développement, Institut Pasteur, Paris.
Inactivation du chromosome X et développement embryonnaire : les liens se resserrent enfin.
- 15h30 **Thomas Blein et son Directeur de recherche Patrick Laufs**
Laboratoire de Biologie Cellulaire, Institut Jean-Pierre Bourgin – INRA- Versailles
Un mécanisme conservé à la base de la découpe des feuilles.
- 16h **Vilma Barroca et son Directeur de recherche Pierre Fouchet**
Unité mixte Inserm U 967 – CEA – Université Paris 7 – DSV/IRCM/SCSR/LGAG – Fontenay aux roses
Des cellules spécialisées redeviennent des cellules souches.
- 16h30 **Laurent Groc et son Directeur de recherche Daniel Choquet**
UMR 5091 CNRS-Université de Bordeaux 2
Traffic insoupçonné des récepteurs neuronaux.
- 17h **Nabila Bouatia-Naji et son Directeur de recherche Philippe Froguel**
Génomique et physiologie moléculaire des maladies métaboliques, CNRS UMR8090, Lille
La génétique de la glycémie à jeun pour comprendre le diabète de type 2.

*** 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>

**Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs
en grande salle des séances de l'Académie des sciences**

9 juin 2009

Résumés

Romain Mercier et son directeur de recherche **Frédéric Boccard**

Centre de Génétique Moléculaire du CNRS, Gif-sur-Yvette

***Structuration à grande échelle du chromosome du colibacille :
mécanisme et raison d'être***

Les processus qui modulent l'expression des gènes ou qui régissent des génomes sont aujourd'hui bien caractérisés ; en revanche, les bases moléculaires qui dirigent l'architecture spatiale des chromosomes dans les cellules vivantes n'ont pas été identifiées. Notre laboratoire étudie la structuration à grande échelle du chromosome bactérien. Cette molécule environ 1000 fois plus grande que la cellule qui la contient doit donc être compactée. Nos études menées chez le colibacille ont révélé de manière indirecte la structuration de ce chromosome en 6 régions différentes présentant chacune un comportement spécifique. Nos travaux récents ont permis d'identifier le système de structuration d'une des 6 régions. Une séquence cible présente en vingt exemplaires dans cette région est reconnue spécifiquement par un facteur de structuration ; cette interaction a pour effet de condenser cette région du chromosome et de la guider à des positions spécifiques dans la bactérie durant le cycle cellulaire. Ce système est conservé chez différentes bactéries et apparaît nécessaire pour une ségrégation fidèle des chromosomes dans les cellules filles.

Romain Mercier, Marie-Agnes Petit, Sophie Schbath, Stephane Robin, Meriem El Karoui, Frederic Boccard, and Olivier Espeli (2008) The MatP/matS site specific system organizes the Terminus region of the E. coli chromosome into a Macrodomain. **Cell**, 135, 475-485

**Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs
en grande salle des séances de l'Académie des sciences**

9 juin 2009

Résumés

Pablo Navarro et son directeur de recherche **Philippe Avner**

Unité de Génétique Moléculaire Murine, Département de Biologie du Développement,
Institut Pasteur, Paris

***Inactivation du chromosome X et développement embryonnaire :
les liens se resserrent enfin***

Chez les mammifères, le déséquilibre issu du contenu génétique distinct caractérisant les cellules femelles (XX, deux chromosomes X) et les cellules mâles (XY, un chromosome X et un chromosome Y), est rééquilibré par l'inactivation d'un des deux chromosomes X présents dans chaque cellule femelle. L'inactivation du chromosome X est mise en place au cours de l'embryogenèse précoce et s'instaure au moment de la différenciation cellulaire. En effet, dans les cellules pluripotentes femelles de la masse cellulaire interne du blastocyste (structure de l'embryon précoce) les deux chromosomes X sont à l'état actif. La différenciation des cellules pluripotentes est accompagnée par la mise en place de l'inactivation d'un des deux chromosomes X. Les bases moléculaires sous-tendant le couplage entre différenciation et inactivation (ou plutôt entre pluripotence et absence d'inactivation), commencent à être élucidées dans les cellules embryonnaires souches de souris.

Pablo Navarro, Ian Chambers, Violetta Karwacki-Neisius, Corinne Chureau, Céline Morey, Claire Rougeulle, Philip Avner
(2008) Molecular coupling of Xist regulation and pluripotency. **Science**, 321, 1693-5

**Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs
en grande salle des séances de l'Académie des sciences**

9 juin 2009

Résumés

Thomas Blein et son directeur de recherche **Patrick Laufs**

Laboratoire de Biologie Cellulaire, Institut Jean-Pierre Bourgin – INRA-Versailles

Un mécanisme conservé à la base de la découpe des feuilles

Les feuilles des plantes présentent une très grande diversité de formes qui repose notamment sur des variations de l'intensité et du patron de leur découpe. Ainsi, les feuilles peuvent présenter un bord lisse comme le magnolia ou à l'opposé être profondément découpées en petites structures appelées folioles comme la feuille de marronnier ou de robinier faux acacia. Cependant les mécanismes impliqués dans la découpe de la feuille restent peu compris.

Nous avons sélectionné la famille de gènes NAM/CUC3 comme pouvant jouer un rôle dans la découpe des feuilles. En effet, il avait déjà été établi qu'ils jouaient un rôle similaire lors de la séparation des organes voisins et nous avons récemment montré qu'ils étaient également nécessaires aux fines dentelures de la feuille de l'espèce modèle *Arabidopsis thaliana*. Nos derniers travaux ont montré que, dans quatre espèces de Dicotylédones à feuilles composées, distantes d'un point de vue évolutif, ces gènes étaient exprimés entre les folioles en formation. De plus, l'inhibition de leur expression conduisait à une réduction de toutes les découpes y compris celles à la base de la formation des folioles et à une diminution du nombre de folioles.

Ces résultats nous ont permis de proposer un modèle de formation des différents niveaux de découpe (dents et folioles) des feuilles où les gènes NAM/CUC3 jouent un rôle central.

Blein, T., Pulido, A., Vialette-Guiraud, A., Nikovics, K., Morin, H., Hay, A., Johansen, I. E., Tsiantis, M., and Laufs, P. (2008). A conserved molecular framework for compound leaf development. **Science**, 322, 1835-1839.

**Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs
en grande salle des séances de l'Académie des sciences**

9 juin 2009

Résumés

Vilma Barroca et son directeur de recherche **Pierre Fouchet**

Unité mixte 967 Inserm - CEA - Université Paris 7 - DSV/IRCM/SCSR/LGAG
Fontenay aux Roses

Des cellules spécialisées redeviennent des cellules souches

Chez le mâle, les spermatozoïdes ont pour origine des cellules souches germinales qui se divisent pour donner naissance à des cellules filles puis à des spermatozoïdes. Ce processus est appelé la spermatogenèse. Les cellules souches germinales en très petit nombre (1 sur 3000 cellules soit environ 10000 cellules par testicule), résident dans un environnement tissulaire spécialisé, ou niche, régulant leur régénération par auto-renouvellement. Difficiles à identifier et à purifier, les cellules souches sont caractérisées par leur activité de recolonisation lors d'expériences de transplantation. Il est couramment admis que seules les cellules souches sont capables de régénérer un tissu lésé alors que les cellules filles ont perdu cette capacité. Au laboratoire, nous avons montré que des cellules filles transplantées dans un testicule lésé peuvent se reprogrammer en cellules souches reconstituant ainsi une spermatogenèse normale. Ces travaux suggèrent qu'il existe une voie nouvelle de régénération de cellules souches adultes.

Vilma Barroca, Bruno Lassalle, Mathieu Coureuil, Jean Paul Louis, Florence Le Page, Jacques Testart, Isabelle Allemand, Lydia Riou and Pierre Fouchet (2009). *Mouse differentiating spermatogonia can generate germinal stem cells in vivo*, **Nature Cell Biology**, 11, 190-196.

**Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs
en grande salle des séances de l'Académie des sciences**

9 juin 2009

Résumés

Laurent Groc et son directeur de recherche **Daniel Choquet**

UMR 5091 CNRS - Université de Bordeaux 2

Trafic insoupçonné des récepteurs neuronaux

La recherche des voies et mécanismes par lesquels les neurones communiquent est un enjeu central de la neuroscience. En effet, le fonctionnement cérébral repose à la fois sur un transfert rapide et reproductible d'informations et sur une capacité de plasticité et d'adaptation. La communication neuronale a principalement lieu au niveau des synapses - régions de contact entre neurones - où la libération d'un neuromédiateur active des récepteurs situés dans la membrane post-synaptique (neurone receveur). Parce qu'une partie des capacités d'adaptation de la synapse implique des modifications des récepteurs post-synaptiques, notre travail de recherche s'est focalisé sur le trafic dynamique de ces récepteurs dans différentes conditions physiologiques. Nous avons utilisé des techniques d'imagerie à haute résolution qui permettent de visualiser le mouvement de molécules individuelles à l'échelle du milliardième de mètre (nanomètre). Ceci nous a permis de révéler qu'à la surface des neurones les récepteurs sont très dynamiques et instables. Ce trafic, insoupçonné jusqu'alors, joue un rôle déterminant dans l'adaptation des synapses lors d'une activation neuronale soutenue. Nous avons, de plus, montré que l'effet d'adaptation des réseaux neuronaux en présence d'une hormone du stress (corticoïde) nécessite un changement rapide du trafic de surface des récepteurs. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives quant à la compréhension des mécanismes de régulation de la transmission synaptique, de la plasticité synaptique et de l'impact physiologique sur l'apprentissage et l'adaptation à l'environnement, avec l'espoir de découverte de nouvelles cibles thérapeutiques pour des pathologies neurologiques et psychiatriques présentant des spectres d'actions spécifiques.

Groc, L., Choquet, D., and Chaouloff, F. (2008). The stress hormone corticosterone conditions AMPAR surface trafficking and synaptic potentiation. **Nat Neurosci** 11, 868-870

Heine, M., **Groc, L., Frischknecht, R., Beique, J.C., Lounis, B., Rumbaugh, G., Huganir, R.L., Cognet, L., and Choquet, D. (2008).** Surface mobility of postsynaptic AMPARs tunes synaptic transmission. **Science** 320, 201-205

Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs en grande salle des séances de l'Académie des sciences

9 juin 2009

Résumés

Nabila Bouatia-Naji et son directeur de recherche **Philippe Froguel**

Génomique et physiologie moléculaire des maladies métaboliques, CNRS UMR8090, Lille

La génétique de la glycémie à jeun pour comprendre le diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique résultant d'un défaut de sécrétion de l'insuline dans le pancréas, et/ou d'une baisse de son efficacité tissulaire. Environ 6% des français sont diabétiques et ce nombre augmente de 5% par an. L'épidémie actuelle d'obésité est le déterminant principal du DT2, associée à la mauvaise hygiène de vie (alimentation déséquilibrée, sédentarité...etc.). Cependant, le DT2 est aussi une maladie souvent familiale, et les futurs diabétiques ont une vulnérabilité génétique qui les prédispose au DT2 en présence de notre environnement de plus en plus « obésogène ». Les études génétiques récentes par puces à ADN analysant des centaines de milliers de variations interindividuelles de l'ADN ont révolutionné nos connaissances du DT2 qui apparaît comme une maladie progressive des cellules pancréatique sécrétrice de l'insuline. Environ 25 nouveaux gènes différents ont été ainsi découverts. Le DT2 étant une maladie chronique et incurable, il est indispensable d'élucider les phases précoces de la maladie, dites précliniques. C'est la raison pour laquelle nous avons disséqué le déterminisme génétique de la glycémie à jeun. Notre démarche a consisté à rechercher un lien potentiel entre les variants génétiques et la modification de la glycémie à jeun chez les sujets sains, avant l'établissement du DT2. Nous avons ainsi confirmé l'importance des gènes de la sécrétion de l'insuline dans la prédisposition génétique au DT2 et mis en évidence un premier lien génétique entre le DT2 et la régulation du rythme circadien. Nos travaux démontrent aussi que le décryptage génétique d'un trait continu comme la glycémie à jeun est une approche originale et efficace qui permet de définir un sous-ensemble de la population générale qui serait à risque pour devenir diabétique. Ces résultats ouvrent des perspectives pour prévenir le DT2, une maladie qui entraîne de graves conséquences sur la santé et l'économie dans notre pays.

Bouatia-Naji, N, Rocheleau G, Van Lommel L, Lemaire K, Schuit F, Cavalcanti-Proença C, Marchand M, Hartikainen AL, Sovio U, De Graeve F, Rung J, Vaxillaire M, Tichet J, Marre M, Balkau B, Weill J, Elliott P, Jarvelin MR, Meyre D, Polychronakos C, Dina C, Sladek R, Froguel P (2008) A polymorphism within the G6PC2 gene is associated with fasting plasma glucose levels
Science, 320, 1085-8

Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença C, Sparsø T, Holmkvist J, Marchand M, Delplanque J, Lobbens S, Rocheleau G, Durand E, De Graeve F, Chèvre JC, Borch-Johnsen K, Hartikainen AL, Ruokonen A, Tichet J, Marre M, Weill J, Heude B, Tauber M, Lemaire K, Schuit F, Elliott P, Jørgensen T, Charpentier G, Hadjadj S, Cauchi S, Vaxillaire M, Sladek R, Visvikis-Siest S, Balkau B, Lévy-Marchal C, Pattou F, Meyre D, Blakemore AI, Jarvelin MR, Walley AJ, Hansen T, Dina C, Pedersen O, Froguel P (2009) A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk
Nat Genet, 41, 89-94