



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



Fonds **AXA**
pour la Recherche
Chercher pour protéger



LES GRANDES AVANCÉES FRANÇAISES
EN BIOLOGIE PRÉSENTÉES PAR LEURS AUTEURS

10^{ème} année
2006 - 2015

PRÉFACE

Le concept des « Grandes Avancées Françaises en Biologie » est né du souhait de créer ou réactiver des liens et des échanges entre l'ensemble de la communauté scientifique française et l'Académie des sciences et renforcer ainsi la place et le rôle de cette dernière dans le paysage scientifique de notre pays.

En effet les moyens de communication et publication ont changé. Les chercheurs français ne viennent plus présenter devant les Académiciens une découverte non encore publiée. Mais l'Académie se doit d'encourager la vie scientifique. C'est l'une de ses missions essentielles.

L'idée de l'initiative dont nous fêtons aujourd'hui les dix ans était donc de mettre en valeur les premiers auteurs - pratiquement toujours de jeunes chercheurs - d'articles publiés dans l'année écoulée et de leur donner une occasion inédite de se faire connaître en présentant leurs travaux devant une assemblée composée de personnalités reconnues, les Académiciens. Il est vrai que très souvent les directeurs de recherche sont mis en exergue pour un travail pour lequel l'expérimentateur a été l'élément décisif dans la réussite du projet. Mettre en valeur les jeunes acteurs de la recherche paraissait indispensable.

Il n'en reste pas moins que tout travail ne peut aboutir sans, soit l'idée originelle ou l'orientation générale émanant du Directeur de Recherche soit l'infrastructure mise en place par

le Directeur de Recherche ou encore l'enthousiasme et le soutien sans failles - financier ou autre - du Directeur de la recherche.

C'est pour toutes ces raisons que la formule adoptée a été de faire intervenir lors de la séance de présentation des travaux d'abord le Directeur de la recherche puis le premier auteur de l'article sélectionné.

La qualité des articles soumis à la sélection du jury est, tous les ans, exceptionnelle. La science française est vraiment d'une qualité insoupçonnée et insuffisamment reconnue. Nous pouvons être fiers des avancées françaises en biologie. Elles contribuent aux avancées mondiales.

C'est une grande joie de pouvoir fêter les dix ans d'une initiative qui n'aurait pu voir le jour sans la confiance et le soutien immédiat, lors de la proposition du projet, d'Edouard Brézin alors Président de l'Académie des Sciences que je remercie très chaleureusement. Je remercie aussi AXA pour son généreux soutien à la création de ce qui est devenu le prix AXA-Académie des Sciences. Enfin je remercie **Daniel Choquet**, d'avoir accepté de se joindre maintenant à la poursuite de ces « Grandes Avancées Françaises en Biologie ».



Pascale COSSART

Membre de l'Académie des Sciences

SOMMAIRE

- Quelques chiffres : ... *Page 7*
- Les Lauréats 2006 : ... *Page 8 à 16*
- Les Lauréats 2007 : ... *Page 17 à 24*
- Les Lauréats 2008 : ... *Page 25 à 32*
- Les Lauréats 2009 : ... *Page 33 à 40*
- Les Lauréats 2010 : ... *Page 41 à 48*
- Les Lauréats 2011 : ... *Page 49 à 56*
- Les Lauréats 2012 : ... *Page 57 à 64*
- Les Lauréats 2013 : ... *Page 65 à 72*
- Les Lauréats 2014 : ... *Page 73 à 78*
- Les Lauréats 2015 : ... *Page 81 à 85*
- Directeurs de recherche des lauréats élus membres
de l'Académie des sciences : ... *Page 86*
- Remerciements : ... *Page 87*



QUELQUES CHIFFRES...

Lancée en 2006, l'initiative « Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs » est pour la dixième fois répétée en 2015.

Une campagne d'appel à candidatures a été organisée chaque année. Un total de 671 propositions a été reçu sur l'ensemble des 10 années, variant de 55 à 83 entre 2006 et 2014. Pour l'édition 2015, le nombre de candidatures à été de 60.

Les dossiers sont évalués et sélectionnés par un jury composé de 15 membres de l'Académie qui sélectionnent 15 dossiers avant la réunion plénière de délibération, sur des critères d'excellence scientifique,

l'impact des résultats des recherches sur l'avancement des connaissances en biologie et le rayonnement de la recherche française sur la communauté internationale. Le jury est renouvelé partiellement tous les ans.

Parmi les 60 lauréats, on observe une parité homme/femme (29 femmes et 31 hommes) et une représentation de la plupart des villes de France et des grands centres de recherches : les lauréats viennent de 26 laboratoires de la région parisienne, 12 de Marseille et Nice, 6 de Lyon et Grenoble, 5 de Montpellier, 4 de Strasbourg, 4 de Bordeaux et Toulouse, 2 de Lille et un de Roscoff.

Présentation des lauréats 2006



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs

L'Académie des sciences invite de jeunes chercheurs, ayant contribué aux grandes avancées scientifiques françaises en biologie, à présenter leurs résultats dans la Grande salle des séances de l'Institut de France.

Séance publique le mardi 16 mai 2006 à 14 heures 30



© Institut de France/FESSY G.

L'Académie des sciences organise une séance publique au cours de laquelle seront présentées par leurs auteurs six avancées scientifiques majeures en biologie publiées en 2005 ou 2006 dans des journaux de très haut niveau.

Chaque sujet sera présenté de la façon suivante :

- une introduction brève par le directeur de recherche,
- l'exposé de ses résultats par le jeune biologiste, premier auteur
- un débat.

La sélection des candidats sera réalisée par un groupe de Membres de l'Académie des sciences, biologistes.

Les formulaires de candidatures sont disponibles sur le site de l'Académie :
http://www.academie-sciences.fr/conferences/seances_publicques.htm

Clôture le 1^{er} mars 2006

Pour plus de renseignements :

Secrétariat de Pascale Cossart - Tél. : 01 40 61 30 32 - Fax : 01 45 68 87 06 - Courriel : ajoubert@pasteur.fr

Emmanuel BOUCROT

et son Directeur de recherche Stéphane MÉRESSE

Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, CNRS-INSERM-Université de la Méditerranée, Marseille



Découverte du mécanisme d'action d'un facteur de virulence des bactéries du genre Salmonella

Les bactéries du genre Salmonella déclenchent chez l'homme des gastroentérites et des fièvres typhoïde. Après ingestion d'aliments contaminés, Salmonella franchit la barrière intestinale et survit à l'intérieur des macrophages du foie et de la rate, dans un compartiment membranaire appelé la vacuole. Pour déclencher son cycle infectieux, Salmonella sécrète dans le cytoplasme du macrophage des protéines de virulence qui, comme des toxines, modifient le fonctionnement de la cellule infectée, permettant ainsi la multiplication bactérienne. SifA est une de ces protéines. Nous avons voulu comprendre comment SifA agit sur la cellule infectée. Nous avons montré que SifA, en interagissant avec une protéine de la cellule, régule le recrutement d'un moteur moléculaire, la kinésine, à la surface de la vacuole bactérienne. En sécrétant SifA, Salmonella prend donc le contrôle d'un moteur moléculaire et régule les échanges de membrane entre sa vacuole et les autres compartiments de la cellule infectée.

Boucrot, E., Henry T., Borg J.P., Gorvel, J.P. and Méresse, S. (2005) The intracellular fate of Salmonella depends on the recruitment of kinesin. Science, 308 : 1174-1178.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Senior Research Fellow, University College London, (Royaume-Uni)

Thème de recherche :

Mes études portent sur la compréhension des mécanismes moléculaires des événements d'endocytose - formation de vésicules recouvertes de clathrine et voies alternatives indépendantes de la clathrine.

Publication majeure :

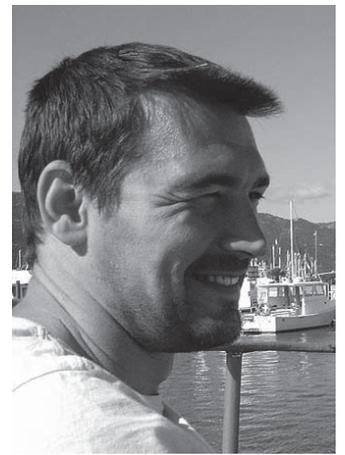
SBoucrot E et al. (2015) 'Endophilin marks and controls a clathrin-independent endocytic pathway' Nature 517 (7535) pp.460-5

Distinction :

2014 : Lister Institute Research Prize

Frédéric COIN et son Directeur de recherche Jean-Marc EGLY

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS, INSERM,
Université Louis Pasteur, Illkirch



TFIIH, à la croisée de la transcription et de la réparation de l'ADN,

Une maladie rare, la trichothiodystrophie dont la principale caractéristique est une sensibilité aux rayons ultra-violetts entre autres phénotypes plus ou moins sévères, est due à une mutation dans p8/TTD-A la plus petite sous unités d'un complexe protéique TFIIH qui en contient dix. Ce complexe est impliqué à la fois dans la lecture des gènes (Transcription) et dans le maintien de leur intégrité (Réparation). Dans ce travail, il est montré que p8 dirige spécifiquement TFIIH vers la voie de la réparation des lésions provoquées sur l'ADN, suite à des irradiations UV. Plus précisément, il est montré que p8, grâce à sa présence autour de la lésion, va stimuler de façon ADN dépendante, une autre sous unité de TFIIH, l'helicase XPB qui développera ainsi son activité d'ouverture de l'ADN autour de la lésion. Cela permettra ensuite l'arrivée des autres facteurs prêts à éliminer le fragment endommagé. Une mutation dans p8 inhibe ce mécanisme et est responsable de la trichothiodystrophie. Au-delà de la fonction enzymatique de cette sous unité nous entrevoyons comment chacune des sous-unités peut développer sa fonction au sein d'un même complexe : certaines des sous-unités comme p8 développeront leur activité en réparation, d'autres le feront en transcription.

Ces travaux sur une maladie rare nous aident à comprendre un des mécanismes fondamentaux de la vie de la cellule, la régulation de l'expression des gènes et le maintien de leur intégrité.

Coin, F., Proeitti De Santis, L., Nardo, T., Zlobinskaya, O., Stefanini, M. and Egly, J.M. (2006) p8/TTD-A as a repair-specific TFIIH subunit. Mol. Cell. 21 : 215-26.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Responsable du laboratoire Expression et réparation du génome , IGBMC, Illkirch Graffenstaden

Thème de recherche :

L'action néfaste d'agents chimiques ou physiques qui provoquent des lésions dans l'ADN perturbe l'expression des gènes. Si ces lésions ne sont pas éliminées, elles seront à l'origine de mutations pouvant mener au cancer ou accentuer le vieillissement. Avec l'aide de la biochimie, de la génétique et de la biologie cellulaire, nous étudions les mécanismes de vieillissement et de cancer dans divers systèmes cellulaires et modèles animaux déficients en réparation et transcription de l'ADN.

Publication majeure :

Le May, N., Iltis, I., Ame, J.C., Zhovmer, A., Biard, D., Egly, J.M., Schreiber, V., and Coin, F. (2012). Poly (ADP-ribose) glycohydrolase regulates retinoic acid receptor-mediated gene expression. Mol Cell 48, 785-798.

Distinction :

2008 : Prix Charles-Louis de Saulses de Freycinet, Académie des Sciences

Julien COLOMBANI et son Directeur de recherche Pierre LÉOPOLD

Institut de Signalisation, Biologie du Développement et Cancer, CNRS-Université de Nice Sophia-Antipolis, Nice



La détermination hormonale de la taille finale d'un organisme

Deux types distincts de signaux hormonaux modulent la croissance d'un organisme. Les molécules de la famille des insulines contrôlent le rythme de la croissance. Les transitions développementales entre stades juvénile et adulte sont déclenchées par les hormones stéroïdiennes. Nous étudions ces mécanismes chez la drosophile, un organisme simple qui se prête à l'analyse génétique. Dans ce modèle, le rythme de croissance est sous le contrôle de molécules de la famille des insulines appelées DILP (Drosophila Insulin-Like Peptides) et la fin de la période de croissance larvaire est sous le contrôle de l'ecdysone, la principale hormone stéroïdienne chez les insectes. Nos travaux récents révèlent des interactions fortes entre ces deux voies de signalisation qui permettent le couplage entre le taux de croissance et la durée du développement et fixent la taille finale de l'organisme.

Colombani, J., Bianchini, L., Layalle, S., Pondeville, E., Dauphin-Villemant, C., Antoniewski, C., Carré, C., Noselli, S. and Léopold, P. (2005). Antagonistic actions of ecdysone and insulins determine final size in Drosophila. Science, 310 : 667-670.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

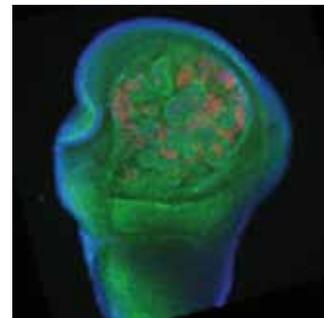
CNRS CR1, Génétique et Physiologie de la croissance chez la drosophile, institut de biologie Valraose, Nice.

Thème de recherche :

Après un post-doc au Cancer Research UK, London Research Institute, dans l'équipe du Dr. Nic Tapon où je me suis intéressé à la régulation de la mort cellulaire programmée, j'ai été recruté en 2008 au CNRS au sein de l'équipe de Pierre Léopold à Nice. J'étudie les mécanismes de coordination de la croissance tissulaire avec l'horloge développementale. J'ai pu caractériser le rôle d'une insuline dans ces mécanismes, DILP8 (drosophila insulin like peptide 8).

Publication majeure :

Colombani J, Andersen DS, Léopold P. Secreted peptide Dilp8 coordinates Drosophila tissue growth with developmental timing. Science. 2012 May 4;336(6081):582-5.



Mécanismes couplant les perturbations de la polarité cellulaire avec la croissance tumorale

Jérôme GROS et son Directeur de recherche Christophe MARCELLE

Institut de Biologie du Développement de Marseille-Luminy, CNRS, Université de la Méditerranée, Marseille



Une origine commune pour les cellules souches musculaires embryonnaires et adultes

Chez l'embryon comme chez l'adulte, la croissance et la régénération des muscles squelettiques dépendent de la prolifération et de la différenciation de cellules souches, présentes au sein des masses musculaires. Malgré l'importance de cette population de cellules, leur origine embryonnaire était inconnue. En couplant des techniques d'embryologie classique avec des technologies d'imagerie sophistiquées permettant l'observation des comportements cellulaires dans l'embryon d'oiseau vivant, nous avons localisé de manière précise l'origine des cellules souches musculaires. Nos résultats montrent que la partie dorsale du somite, qui est une structure de l'embryon précoce, donne naissance aux progéniteurs musculaires présents chez l'embryon et le fœtus. Des expériences de lignage à long terme montrent que les cellules souches musculaires de l'adulte (également appelées cellules satellites) dérivent de cette même population. Les mêmes observations ont été faites en parallèle chez la souris par d'autres groupes de recherche français, démontrant que les oiseaux et les mammifères (dont l'homme) utilisent des mécanismes similaires pour mettre en place leurs muscles squelettiques. En conclusion, la démonstration d'une origine commune pour les progéniteurs musculaires de l'embryon et de l'adulte ouvre des perspectives intéressantes pour l'étude de leur fonction au cours de la croissance et de la régénération des muscles et pourrait ainsi amener à de nouvelles avancées thérapeutiques.

Gros, J., Manceau, M., Thomé, V. and Marcelle, C. (2005) A common somitic origin for embryonic muscle progenitors and satellite cells. Nature, 435 : 954-958.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

G5, équivalent CR1 (poste Pasteur). Laboratoire : Imagerie et Régulation de la Morphogenèse chez les Vertébrés Supérieurs. Département de Biologie du Développement et Cellule Souche. Institut Pasteur. Paris

Thème de recherche :

Après l'obtention du Prix, j'ai effectué un stage postdoctoral de 5ans à Harvard Medical School, Boston MA, USA, où je me suis intéressé à l'établissement de l'asymétrie droite/gauche, la formation des membres ainsi que l'origine des organes génitaux externes au cours de l'évolution, chez les embryons d'amniotes. Depuis juillet 2012 je poursuis ces axes de recherche à l'institut Pasteur, Paris où je dirige mon propre laboratoire.

Publication majeure :

Vertebrate limb bud formation is initiated by localized epithelial-to-mesenchymal transition. Gros J, Tabin CJ. Science. 2014 Mar 14;343(6176):1253-6.

Distinctions :

**2013 : ERC Starting Grant
Prix Paoletti**

2014 : Vallee Foundation Young Investigator Award

Chloë JAMES

et son **Directeur de recherche William VAINCHENKER**

INSERM, Institut Gustave Roussy, Université Paris XI, Villejuif



Une nouvelle mutation d'une protéine kinase dans des maladies chroniques de la moelle osseuse

La moelle osseuse, présente dans tous les os de l'organisme, a pour fonction physiologique de produire l'ensemble des cellules du sang ; ce processus, appelé « hématopoïèse » regroupe la fabrication des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes. Dans certaines maladies chroniques de la moelle, l'activité de la moelle est excessive tout en restant qualitativement normale, caractérisant ainsi la famille des « syndromes myéloprolifératifs ». Cet ensemble regroupe la leucémie myéloïde chronique, la maladie de Vaquez, la thrombocythémie essentielle et la myélofibrose idiopathique où l'hyperprolifération médullaire prédomine respectivement sur les lignées granuleuse (globules blancs), érythroblastique (rouge) et mégacaryocytaire (plaquettes). L'anomalie moléculaire à l'origine de la leucémie myéloïde chronique était connue depuis de nombreuses années, ayant même conduit au développement de thérapies ciblées contre la protéine anormale et permettant d'obtenir de très bons résultats chez les patients. Très récemment, nous avons pu mettre en évidence l'anomalie moléculaire responsable de la maladie de Vaquez et de certaines formes de thrombocythémie essentielle et de myélofibrose. Il s'agit d'une mutation récurrente du gène codant pour la protéine kinase Janus Kinase 2 (JAK2), ayant pour conséquence une activité dérégulée et constitutive de cette protéine. Cette découverte pourrait permettre une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces maladies et notamment le développement de thérapies ciblées spécifiquement sur la protéine anormale.

James, C., Ugo, V., Le Couédic, J.P., Staerk, J., Delhommeau, F., Lacout, C., Garçon, L., Raslova, H., Berger, R., Bannaceur-Griscelli, A., Villeval, J.L., Constantinescu, S.N., Casadevall, N. and Vainchenker W. (2005) A unique clonal JAK2 dans la polyglobulie de Vaquez et les autres syndromes myéloprolifératifs. Nature, 434 : 1144-1148.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

MCU-PH, laboratoire d'hématologie, CHU de Bordeaux et INSERM U1034, PESSAC

Thème de recherche :

J'ai travaillé sur les propriétés des cellules souches hématopoïétiques dans les syndromes myéloprolifératifs JAK2V617F. Pendant mon post doc à Melbourne (WEHI), j'ai montré que la protéine Bcl-xL était non seulement importante pour la survie des plaquettes mais aussi pour leur production. Maintenant en hémostase au CHU de Bordeaux et à l'INSERM 1034, je travaille sur le rôle des cellules endothéliales dans la physiopathologie de la thrombose dans les syndromes myéloprolifératifs (lauréate ATIP AVENIR Fondation Bettencourt Schueller 2011).

Publication majeure :

James C, Josefsson EC*, Henley KJ, Debrincat MA, Rogers KL, Dowling MR, White MJ, Kruse EA, Lane RM, Ellis S, Nurden P, Mason KD, O'Reilly LA, Roberts AW, Metcalf D, Huang DC, Kile BT. Megakaryocytes possess a functional intrinsic apoptosis pathway that must be restrained to survive and produce platelets. J Exp Med. 2011 Sep 26;208(10):2017-31. Epub 2011 Sep 12 * : co-auteurs*

Distinction :

**2011 : Lauréate ATIP AVENIR,
Fondation Bettencourt Schueller**

Claire SERGENT et son Directeur de recherche Stanislas DEHAENE

INSERM, Service Hospitalier Frédéric Joliot, Commissariat à l'Energie Atomique,
Collège de France, Orsay



Dynamique des événements cérébraux permettant la prise de conscience

Quel est le scénario des activités cérébrales qui nous amènent à voir consciemment ? Nous avons enregistré, par électro-encéphalographie, l'activité cérébrale de volontaires éveillés lorsqu'ils parvenaient à voir consciemment ou lorsqu'ils ne voyaient pas consciemment un mot présenté au centre de leur champ de vision. On n'observe pas de différence entre les deux types de traitement lors des premières étapes d'analyse visuelle du mot. Par contre, à la suite d'une période de transition rapide (de 200 à 300 millisecondes après la présentation du mot) les mots conscients évoquent une cascade d'activités tardives qui ne sont pas évoquées par les mots non-conscients, et qui témoignent d'une activité soutenue dans un ensemble de régions fronto-pariéto-cingulaire. Nous proposons donc que la prise de conscience des informations visuelles repose sur le déclenchement d'une seconde étape de traitement cérébral, permettant d'amplifier et de maintenir les représentations sensorielles et conceptuelles extraites de la stimulation visuelle et de les rendre disponibles au sein d'un plus large réseau cérébral.

Sergent, C., Baillet, S. and Dehaene, S. (2005). Timing of the brain events underlying access to consciousness during the attentional blink. Nat. Neurosci., 8 : 1391-1400.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

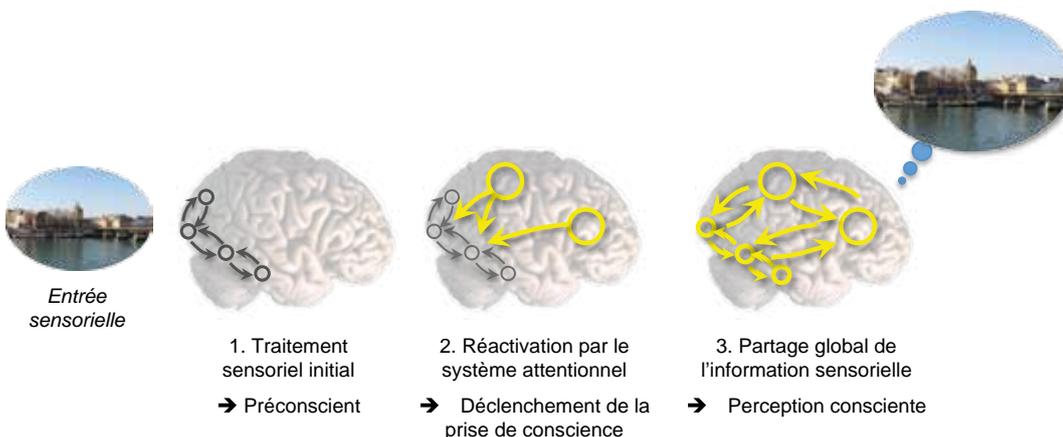
Maître de Conférences au Laboratoire Psychologie de la Perception, Université Paris Descartes / CNRS

Thème de recherche :

J'étudie les mécanismes de perception consciente chez l'Humain, en psychologie cognitive et imagerie cérébrale. J'ai montré que la réactivation des aires sensorielles par le système attentionnel déclenche la prise de conscience. Cette réactivation peut être provoquée expérimentalement en dirigeant l'attention après le traitement sensoriel initial. Ceci déclenche effectivement la prise de conscience de stimuli initialement inconscients. Cette réactivation instaure une communication stable entre aires sensorielles et aires de plus haut niveau spécifique de la perception consciente.

Publication majeure :

Sergent, Wyart, Bobot-Rebelo, Cohen, Naccache & Tallon-Baudry, "Cueing attention after the stimulus is gone can retrospectively trigger conscious perception", Current Biology, 2013



Trois étapes clés de la prise de conscience 2 et 3 sont flexibles dans le temps

Présentation des lauréats 2007



Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs



© Institut de France/FESSY G.

**Séance publique de
l'Académie des sciences**
mardi 12 juin 2007 à 14h30

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

Séance publique consacrée à six avancées majeures en biologie (2006-2007)
présentées par leurs auteurs*

Programme

- 14h30 Cécile Frolet et son Directeur de Recherche Elena Levashina**
CNRS UPR 9022, IBMC, Strasbourg
Mécanismes de défense du moustique anophèle contre le plasmodium, agent du paludisme
- 15h00 Maëlle Carraz et son Directeur de Recherche Dominique Mazier**
Université Pierre et Marie Curie, INSERM UMR S511, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
*De l'utilisation traditionnelle de *Strychnopsis thouarsii*, plante malgache,
à l'identification d'un nouveau médicament contre le paludisme*
- 15h30 Pauline Spéder et son Directeur de Recherche Stéphane Noselli**
Institut de Signalisation, Biologie du Développement et Cancer, UMR6543-CNRS-Université de Nice
Sophia-Antipolis, Nice
De l'origine de la Droite et de la Gauche en Biologie
- 16h00 Fanny Pilot-Storck et son Directeur de Recherche Thomas Lecuit**
Institut de Biologie du Développement, Marseille-Luminy
Contrôle de l'architecture et de la cohésion d'un tissu vivant
- 16h30 Yvon Jaillais et son Directeur de Recherche Thierry Gaude**
Ecole Normale Supérieure, Lyon
Emettre de nouveaux organes pour une plante: une décision cellulaire?
- 17h00 Christelle Durand et son Directeur de Recherche Thomas Bourgeron**
Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, Université Paris Denis Diderot, Institut Pasteur, Paris
Gènes, Synapses et autismes

*** Entrée libre**

Informations : Service des Colloques de l'Académie des sciences – 01 44 41 43 82/43 87/44 61
fabienne.bonfils@academie-sciences.fr - <http://www.academie-sciences.fr>

Maëlle CARRAZ

et son **Directeur de recherche Dominique MAZIER**

INSERM UMR S511, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris



De l'utilisation traditionnelle de Strychnopsis thouarsii, plante malgache, à l'identification d'un nouveau médicament contre le paludisme

Face à l'extension des résistances aux médicaments actuels, la recherche de nouvelles molécules pour lutter contre le paludisme s'avère aujourd'hui indispensable. Elle concerne essentiellement des molécules dirigées contre les formes sanguines du parasite responsables de la maladie, au détriment du stade hépatique du parasite, phase obligatoire du cycle et à l'origine de l'infection sanguine. A partir d'études ethnobotaniques réalisées à Madagascar, et grâce à un fractionnement chimique bio- guidé réalisé sur le parasite « hépatique », un nouvel alcaloïde de type morphinane, la Tazopsine, a été isolé de Strychnopsis thouarsii, plante traditionnellement utilisée sous forme de décoction pour combattre le paludisme. Un dérivé semi-synthétique de la molécule mère a été produit, significativement moins toxique et, fait unique dans l'arsenal de molécules antiplasmodiales, spécifique du parasite hépatique, limitant ainsi fortement les possibilités d'émergence d'un Plasmodium résistant.

Carraz M., Jossang A., Franetich J. F., Siau A., Ciceron L., Hannoun L., Sauerwein R., Frappier F., Rasoanaivo P., Snounou G. and Mazier D. (2006), A plant-derived morphinan as a novel lead compound active against malaria liver stages PLoS Medecine 3: e513



AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chargé de Recherche à l'IRD, UMR 152 PharmaDEV, Toulouse

Thème de recherche :

Nos travaux sur la molécule tazopsine comme inhibiteur du stade hépatique de Plasmodium, m'ont conduit à étudier l'inhibition d'autres phénomènes biologiques pathologiques par de petites molécules. Par exemple, dans le cas du cancer du sein, la modulation de l'interaction des récepteurs aux estrogènes avec les protéines cofacteurs par des peptides; mes travaux portent actuellement sur l'induction de la sénescence cellulaire des cellules hépatiques étoilées dans le cas du cancer du foie, ses conséquences physiologiques et l'identification de molécules naturelles modulatrices de cette sénescence.

Publication majeure :

Carraz M, Jossang A, Franetich J, Siau A, Ciceron L, Hannoun L, Sauerwein R, Frappier F, Rasoanaivo P, Snounou G, Mazier D. A plant-derived morphinan as a novel lead compound active against malaria liver stages. PLoS Med., 2006, 3(12), 2392-2402

Christelle DURAND et son Directeur de recherche Thomas BOURGERON

Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, Institut Pasteur, Paris



Gènes, Synapses et Autismes

L'autisme est un syndrome complexe caractérisé par des déficits de l'interaction sociale et de la communication, associé un répertoire de comportements restreints, répétitifs et stéréotypés. Ces troubles apparaissent chez l'enfant avant l'âge de trois ans et affectent environ un enfant sur 166, avec une fréquence quatre fois plus élevée chez les garçons. Lors des travaux antérieurs menés dans le laboratoire, les premières mutations associées à l'autisme idiopathique ont été identifiées et concernent les neuroligines qui sont des protéines déterminantes pour la formation des synapses (points de communication entre les neurones). Dans la continuité de ce travail, nous avons montré le rôle majeur du gène SHANK3 dans certains cas d'autisme. En effet, la perte d'une seule copie de ce gène situé dans une région particulière du chromosome 22, appelée 22q13, est suffisante pour provoquer l'apparition des troubles du langage et de l'autisme. Le gène SHANK3 code une protéine, partenaire des neuroligines, essentielle dans l'architecture synaptique. Ainsi, ces résultats confirment l'importance de cette voie synaptique dans l'autisme et ouvrent de nouvelles pistes pour comprendre les origines biologiques de ce syndrome.

Durand C.M., Betancur C., Boeckers T.M., Bockmann J., Chaste P., Fauchereau F., Nygren G., Rastam M., Gillberg I.C., Anckarsater H., Sponheim E., Goubran-Botros H., Delorme R., Chabane N., Mouren-Simeoni M.C., de Mas P., Bieth E., Roge B., Heron D., Burglen L., Gillberg C., Leboyer M., Bourgeron T. (2007) Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders Nat Genet.; 39(1):25-7

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Post doctorante dans le laboratoire Maladies Rares: Génétique et Métabolisme (MRGM), à Bordeaux.

Thème de recherche :

A la suite des résultats génétiques présentés en 2007 sur le gène Shank3 et l'autisme, nous nous sommes intéressés à l'analyse fonctionnelle des mutations de ce gène sur la formation, la structure, et le maintien des synapses. Nous avons ainsi montré que Shank3 augmente la polymérisation de l'actine et favorise la formation de nouvelles épines dendritiques, et démontré que les mutations du gène identifiées chez des individus atteints d'autisme modifient les différents rôles majeurs de Shank3 sur la spinogénèse et le développement neuronal.

Publication majeure :

Durand CM, Perroy J, Loll F, Fagni L, Bourgeron T, Montcouquiol M and Sans N. SHANK3 mutations identified in autism lead to modification of dendritic spine morphology via an actin-dependent mechanism. Molecular Psychiatry. 2012 Jan;17(1):71-84.

Cécile FROLET et son Directeur de recherche Elena LEVASHINA

CNRS UPR 9022, IBMC, Strasbourg



Mécanismes de défense du moustique anophèle contre le plasmodium, agent du paludisme

Le paludisme est causé par le parasite protozoaire /Plasmodium/ qui est transmis lors de la piqûre infectieuse d'un moustique. Le cycle du plasmodium se déroule entre un vertébré et le moustique anophèle. Ce dernier développe des mécanismes de défense pour limiter la progression du parasite. Jusqu'à présent, on pensait que ces défenses étaient induites par la présence du parasite, comme c'est par exemple le cas lors d'une infection par des microorganismes pathogènes chez l'insecte modèle drosophile. Nous avons découvert qu'une part importante de la défense de l'anophèle contre l'infection par le plasmodium tient à la production permanente d'un certain nombre de facteurs capables de moduler la progression du parasite. Ce mécanisme permet de disposer des molécules capables de supprimer le parasite avant son invasion et donc de réagir très rapidement lors d'une invasion. Ces résultats constituent un important pas en avant pour la conception de nouvelles stratégies de lutte contre le paludisme.

Frolet C., Thoma M., Blandin S., Hoffmann J. A. and Levashina E. A. (2006), Boosting NF- κ B-Dependent Basal Immunity of Anopheles gambiae aborts Development of Plasmodium berghei Immunity 25(4):677-685

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Product Safety Manager chez Becton Dickinson, Le Pont de Claix, 38.

Thème de recherche :

J'ai travaillé à l'Institut de Biologie Structurale de Grenoble (UMR5075) sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques protéiques chez le pneumocoque. L'objectif principal était de mieux comprendre les interactions entre la matrice extracellulaire et les protéines de surface du pneumocoque.

Depuis 2011, je dirige une équipe chez Becton Dickinson en charge d'études non cliniques, et j'assure un support en toxicologie et gestion des risques, lors du développement ou après mise sur le marché des produits.

Publication majeure :

New adhesin functions of surface-exposed pneumococcal proteins. Frolet C, Beniazza M, Roux L, Gallet B, Noirclerc-Savoye M, Vernet T, Di Guilmi AM. BMC Microbiol. 2010 Jul 12;10:190.

Distinctions :

**2008 : Young researcher award,
6e congrès international sur le pneumocoque**

Yvon JAILLAIS et son Directeur de recherche Thierry GAUDE

École Normale Supérieure, Lyon



Émettre de nouveaux organes pour une plante : une décision cellulaire ?

Un thème central de la biologie du développement est de comprendre comment un organisme pluricellulaire acquiert ses axes de polarité. Chez les animaux comme chez les végétaux, les premiers signes de cette polarité sont visibles très tôt lors du développement embryonnaire. En revanche, contrairement aux animaux, les plantes ont un développement continu et émettent de nouveaux organes tout au long de leur vie. Ainsi, elles possèdent des mécanismes pour définir de nouveaux axes de développement après l'embryogenèse. Une hormone végétale, l'auxine, est un acteur majeur dans la définition des axes de polarité, depuis l'embryon jusqu'à l'émission d'organes latéraux tels que les racines secondaires, les feuilles, les fleurs ou les fruits. Nous avons découvert une nouvelle fonction à un complexe protéique, conservé de la levure à l'homme, le complexe rétromère. Nous avons montré que chez les plantes, ce complexe est requis pour définir une nouvelle polarité de la cellule en contrôlant les flux d'auxine. Cette repolarisation à l'échelle cellulaire permet ensuite d'initier le nouvel axe de polarité de l'organe en formation.

Jaillais Y., Fobis-Loisy I., Miège C., Rollin C. and Gaudé T. (2006), AtSNX1 defines an endosome for auxin-carrier trafficking in Arabidopsis Nature 443, 106-109

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

CR1 CNRS (depuis 2011), HDR

Thème de recherche :

Les plantes poussent vers le haut, vers la lumière ou en direction de l'eau. Mais quels sont les mécanismes qui leur permettent d'orienter leur croissance en réponse à ces stimuli externes ? Yvon Jaillais et son équipe s'intéressent aux mécanismes moléculaires et cellulaires qui régulent les phénomènes de tropisme chez les plantes, en utilisant l'arabette (*Arabidopsis thaliana*) comme plante modèle. Les travaux de l'équipe ont notamment permis de mieux comprendre le rôle de deux hormones végétales (brassinostéroïdes et auxines) dans ces réponses.

Publication majeure :

Jaillais Y, Hothorn M, Belkhadir Y, Dabi T, Nimchuk ZL, Meyerowitz EM, and Chory J. 2011 Tyrosine phosphorylation controls brassinosteroid receptor activation by triggering membrane release of its kinase inhibitor. Genes and Development, 25(3), 232-7.

Distinctions :

2014 : ERC starting grant

Prix Claude Paoletti, Institut des Sciences Biologiques (INSB) du CNRS (Paris, France, 2014)

2008 : Prix du Jeune Chercheur de la ville de Lyon, catégorie Biologie (Lyon, France, 2008)

2007 : Prix de l'École Doctorale Biologie Moléculaire Intégrative et Cellulaire (Lyon, France, Décembre 2007)

Fanny PILOT-STORCK et son Directeur de recherche Thomas LECUIT

Institut de Biologie du Développement, Marseille-Luminy



Contrôle de l'architecture et de la cohésion d'un tissu vivant

Des tissus spécialisés, les épithéliums, sont retrouvés à l'interface entre le milieu intérieur et le milieu extérieur ou entre deux compartiments intérieurs chez les animaux. Les épithéliums ont pour caractéristiques d'être formés de cellules jointives et polarisées, c'est-à-dire organisées asymétriquement selon un axe dit apico-basal où la partie apicale fait face à l'intérieur de l'organe ou au milieu extérieur. Des jonctions adhérentes unissent les cellules épithéliales dans leur partie apicale et assurent la robustesse du tissu. En utilisant l'embryon de drosophile, ou mouche du vinaigre, comme modèle d'étude de la formation d'un épithélium, nous avons découvert le rôle de la protéine Bitesize dans la stabilisation des jonctions adhérentes. Cette protéine assure l'organisation d'un dense réseau d'actine, le squelette de la cellule, au niveau des jonctions adhérentes. Bitesize coopère pour cela avec la protéine Moésine qui se lie à l'actine. De plus, pour agir, Bitesize doit être localisé au contact des jonctions adhérentes grâce à la protéine Par-3 et à un lipide de la membrane des cellules, le phosphatidyl-inositol 4,5-biphosphate. Nous identifions ainsi un nouveau mécanisme qui stabilise la zone adhérente entre deux cellules épithéliales et assure la cohésion tissulaire.

Pilot F., Philippe J.-M., Lemmers C., Lecuit T. (2006), Spatial control of actin organisation at adherens junctions by a Synaptotagmin-like protein Btsz Nature, 442(7102): 580-4



Storck Expression du gène Hacd1 dans l'embryon de souris E10.5

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Maîtresse de conférences, UMR955 – Biologie du système neuromusculaire, Groupe « Génétique médicale comparée des affections neuromusculaires », Institut Mondor de recherche biomédicale, Campus de l'école nationale vétérinaire d'Alfort

Thème de recherche :

A la suite d'un post-doctorat sur le rôle de la voie PI3K-mTOR dans la croissance musculaire, je me suis investie dans la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires à l'œuvre dans une myopathie due à la mutation du gène Hacd1, impliqué dans l'élongation des acides gras les plus longs ($C \geq 18$). Nous avons ainsi mis en évidence qu'Hacd1 est nécessaire à la fusion des myoblastes via la modulation des propriétés physiques de leur membrane.

Publication majeure :

Pilot, F., Philippe, J.M., Lemmers, C. and Lecuit, T. (2006) Spatial control of actin organization at adherens junctions by a synaptotagmin-like protein Btsz. Nature, 442, 580-4

Distinction :

2006 : Prix Nine Choucroun de l'Institut de Biologie Physico-Chimique de Paris.

Pauline SPEDER et son Directeur de recherche Stéphane NOSELLI

Institut de Signalisation, Biologie du Développement et Cancer,
UMR6543-CNRS-Université de Nice Sophia-Antipolis, Nice



De l'origine de la Droite et de la Gauche en Biologie

Une question fondamentale en sciences est de comprendre la transition d'un état symétrique vers un état asymétrique. Ce concept de brisure de symétrie peut être exploré en Biologie au travers de l'établissement d'un des trois axes présents chez les organismes pluricellulaires, l'axe Droite-Gauche (DG). Cet axe contrôle non seulement le positionnement des organes par rapport à la médiane (distribuant ainsi le cœur et la rate du côté gauche), mais permet aussi de différencier leur structure en moitiés aux propriétés différentes, comme pour le cœur, le cerveau et les poumons. Enfin, la chiralité des organes tubulaires comme l'intestin, qui s'enroule toujours dans le même sens, est aussi déterminée par l'axe DG. Cette asymétrie est cruciale pour l'organisme : une atteinte de la latéralité des organes peut se traduire par des avortements spontanés ou des pathologies lourdes telles que des malformations cardiaques congénitales. En utilisant la *Drosophile* comme organisme modèle, nous avons isolé un gène dont la mutation entraîne une inversion totale de l'axe DG (*situs inversus*) et qui apparaît ainsi indispensable à l'orientation DG de tout l'organisme. Ce gène, conservé chez l'Homme, code pour une myosine, qui appartient au groupe des moteurs moléculaires, groupe prédit par les modèles théoriques comme candidat de choix au rôle de facteur primaire de brisure de symétrie.

Spéder P., Adam G. & Noselli S. (2006), Type ID unconventional myosin controls left-right asymmetry in Drosophila Nature, 440:803-807.

Hozumi S., Maeda R., Taniguchi K., Sasamura T., Spéder P., Noselli S., Aigaki T., Murakami R., Matsuno K. (2006) An unconventional myosin in Drosophila reverses the default handedness in visceral organs Nature, 440:798-802.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chercheuse post-doctorale, Prof. Andrea Brand group, The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute, University of Cambridge, UK. Pour information, je commencerai mon propre groupe à l'Institut Pasteur à Paris le 4 mai de cette année.

Thème de recherche :

Le développement et maintien d'un cerveau fonctionnel nécessite l'intégration par les cellules souches nerveuses de signaux environnementaux. Je me suis intéressée à la réception du signal nutritionnel chez un organisme modèle, la drosophile. J'ai montré que la barrière hémato-encéphalique est un tissu relais clé, capable de convertir un état nutritionnel systémique en sécrétion coordonnée et locale d'insuline vers le cerveau. Cette sécrétion entraîne l'activation de la voie insuline chez les cellules souches, provoquant leur prolifération.

Publication majeure :

Gap junction proteins in the blood-brain barrier control nutrient-dependent reactivation of Drosophila neural stem cells. Spéder P, Brand AH. Dev Cell. 2014 Aug 11;30(3):309-21.

Présentation des lauréats 2008



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 Luis 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 Frédéric 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 événement 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.

Cédric Auffray, et al (2007) Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. Science, 317 (5838) :666-70.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

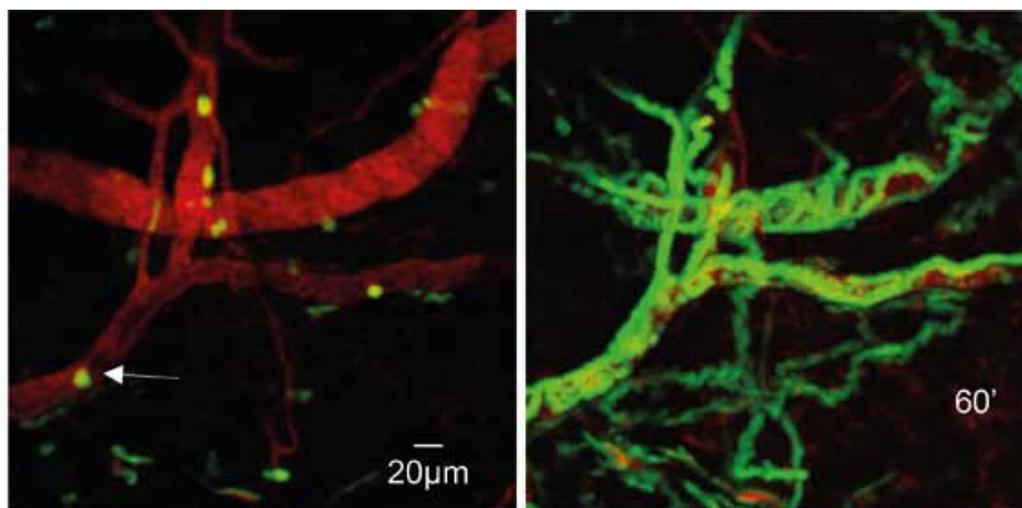
CR1 INSERM, INSTITUT COCHIN, U1016, UMR8104, PARIS

Thème de recherche :

Depuis l'obtention du prix, j'ai poursuivi mes travaux visant à caractériser l'origine et la fonction des monocytes murins puis développé de nouveaux projets centrés sur l'étude de la tolérance immunitaire. Ces travaux ont permis de révéler l'influence de l'autoréactivité naturelle et des signaux en dérivant sur (1) la fonction des cellules T CD4 régulatrices et (2) le devenir en phase effectrice des cellules T CD4 naïves.

Publication majeure :

Martin B, Auffray C*, Delpoux A, Pommier A, Durand A, Charvet C, Yakonowsky P, de Boysson H, Bonilla N, Audemard A, Sparwasser T, Salomon BL, Malissen B, Lucas B. 2013. Highly self-reactive naive CD4 T cells are prone to differentiate into regulatory T cells. Nat Commun 4: 2209*



Snapshot (Left) and summed images (Right) from a movie revealing patrolling of monocytes within blood vessel

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.

Barreiro LB, Laval G, Quach H, Patin E, Quintana-Murci L (2007) Natural selection has driven population differentiation in modern humans. Nat Genet. 40, 340-345.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Professeur adjoint, Département de pédiatrie, Université de Montréal

Thème de recherche :

Ma recherche vise à mieux comprendre le rôle de la sélection naturelle dans l'évolution de notre espèce et le niveau d'impact sur la sensibilité aux maladies aujourd'hui des événements de sélection historiques. Plus particulièrement, dans son laboratoire, on étudie les l'évolution des réponses immunitaires entre les espèces ainsi qu'entre diverses personnes et populations humaines.

Publication majeure :

Barreiro LB, Tailleux L, Marioni JC, Blekhman R, Stephens S, Gicquel B, Gilad Y (2012) Deciphering the genetic architecture of variation in the immune response to Mycobacterium tuberculosis infection. Proc Natl Acad Sci U S A 24;109(4):1204-9.

Distinctions :

**2014 : Selected by the journal Cell as one of the "40 under 40" investigators
Canadian Research Chair in Functional Genomics of the Immune System.**

2012 : Career Development Award from Human Frontiers Science Foundation

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.

Katona, G., et al. (2007) Raman-assisted crystallography reveals end-on peroxide intermediates in a non-heme iron enzyme. Science, 316(5823), 449-53.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Professeur agrégé, Université de Göteborg, Department of Chemistry and Molecular Biology

Thème de recherche :

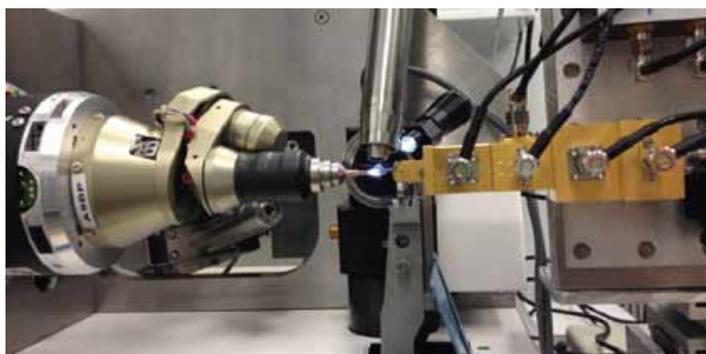
Sa recherche principale développe des méthodes de diffusion des rayons X pour étudier la structure et la dynamique de biomolécules. Il participe à l'élaboration du grand angle de diffusion de rayons X en temps résolu et les méthodes de cristallographie femtoseconde série. Plus récemment, il se concentre sur les propriétés mécaniques quantiques collectifs des protéines grâce à leur interaction avec le rayonnement térahertz. Cette ligne de recherche peut révéler comment cohérence à longue portée développe dans les systèmes biologiques, en plus de processus de réaction-diffusion classiques.

Publication majeure :

Boutet, S., Lomb, L., Williams, G. J., Barends, T. R., Aquila, A. et al. (2012) High-resolution protein structure determination by serial femtosecond crystallography. Science, 337(6092),362-4.

Distinction :

2009 : Prix du jeune scientifique de l'European Synchrotron Radiation Facility



Le cristal de protéine est éclairé par un rayonnement térahertz au synchrotron MaxLab

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.

Svistoonoff S, Creff A, Reymond M, Sigoillot-Claude C, Ricaud L, Blanchet A, Nussaume L, Desnos T (2007) Root tip contact with low-phosphate media reprograms plant root architecture Nature Genetics 39:792-6

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

CR1 à l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), HDR, en affectation à Dakar, SENEGAL

Thème de recherche :

J'ai continué à travailler sur les mécanismes qui permettent aux plantes d'optimiser leur nutrition minérale en particulier sur les symbioses fixatrices d'azote tropicales. Nous avons mis en évidence des mécanismes moléculaires communs à toutes ces symbioses. L'identification d'un programme de nodulation universel ouvre des perspectives pour faire acquérir la capacité de noduler à d'autres plantes.

Publication majeure :

Svistoonoff S., Hocher V., Gherbi H. (2014). Actinorhizal root nodule symbioses: what is signalling telling on the origins of nodulation? Curr. Opin. Plant Biol. 20, 11–18 10.1016/j.pbi.2014.03.001

Manuel THERY et son Directeur de recherche Michel BORNENS

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 contrôlées. 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 astraux 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.

Pilot F., Philippe J.-M., Lemmers C., Lecuit T. (2006), Spatial control of actin organisation at adherens junctions by a Synaptotagmin-like protein Btsz Nature, 442(7102): 580-4

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Je co-dirige le "cytomorpho lab" avec Laurent Blanchoin. Nous travaillons sur deux sites: le CEA de Grenoble, et l'hôpital Saint Louis à Paris.

Thème de recherche :

Nous travaillons sur les principes mécaniques et géométriques qui déterminent l'architecture et la polarité des cellules. Nous nous intéressons plus particulièrement aux principes d'auto-organisation du cytosquelette. Pour se faire nous étudions les mécanismes qui dirigent la croissance et l'organisation spatiale des filaments d'actine et des microtubules *in vivo*, dans des cellules en culture, et *in vitro*, avec des systèmes reconstitués à partir des composants purifiés.

Publication majeure :

Actin network architecture determines myosin motor activity. Reymann AC, Boujemaa-Paterski R, Martiel JL, Guérin C, Cao W, Chin HF, De La Cruz E, Théry M and Blanchoin L*. Science, 336(6086):1310-4, 2012.*

Distinctions :

**2014 : Early Career Award from the American Society for Cell Biology
Prix Gaston Rousseau de l'Académie des Sciences**

2013-2017 : ERC Starting Grant, LS3

2012 : Prix Claude Paoletti Prize du CNRS

Valérie VERHASSELT

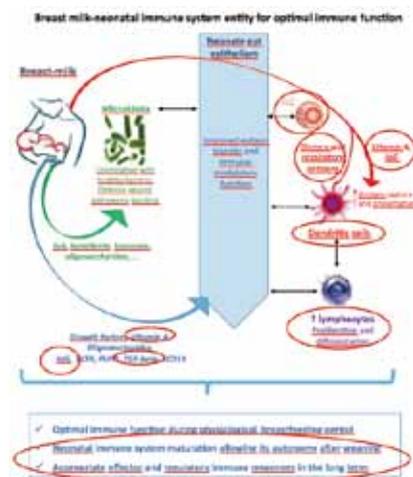
et son Directeur de recherche Nicolas GLAICHENHAUS

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

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.



V. Verhasselt, V. Milcent, J. Cazareth, A. Kanda, S. Fleury, D. Dombrowicz, N. Glaichenhaus and V. Julia. (2008) *Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. Nat. Med.*, 14, 170-175

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Directrice de l'EA 6302 Tolérance Immunitaire, à l'Hôpital de l'Archet à Nice, Université de Nice-Sophia Antipolis, Chercheur Inserm CR1

Thème de recherche :

Nous analysons comment la maturation du système immunitaire en début de vie conditionne à long terme le développement des allergies ; nous portons un intérêt tout particulier à l'étude de l'impact des facteurs présents dans le lait maternel sur ce processus. La réalisation de ces travaux a comme objectif de proposer des stratégies de prévention des maladies allergiques qui soient adaptées à cette période de la vie où le système immunitaire est non seulement différent de celui de l'adulte mais aussi en plein développement.

Publication majeure :

P. Macchiaverni, A. Rekima, M. Turfkruyer, L. Mascarell, S. Airouche, P. Moingeon, K. Adel-Patient, A. Condino-Neto, I. Annesi-Maesano, S. L. Prescott, M. Tulic and V. Verhasselt. *Respiratory allergen from house dust mite is present in human milk and primes for allergic sensitization in a mouse model of asthma. Allergy*; 2014 Mar;69(3):395-8. IF 6

Distinction :

2012 : Prix Prosper Veil de l'Académie de Médecine



Présentation des lauréats 2009



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>

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.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Ingénieur de Recherche Inserm et responsable de l'expérimentation animale au sein de l'unité de recherche "Cellules Souches et Radiations" UMR967

Thème de recherche :

Après ma thèse j'ai obtenu un poste d'ingénieur de recherche INSERM au sein de de plateforme en expérimentation animale l'UMR 967 à Fontenay-Aux-Roses. Je participe à l'élaboration des projets de recherche utilisant des modèles animaux et analyse les phénotypes obtenus. J'assure aussi la mise au point des nouvelles techniques utilisables chez la souris, la formation des étudiants en thèse et des chercheurs post-doctoraux à l'expérimentation animale.

Publication majeure :

Impaired functionality and homing of Fancg-deficient hematopoietic stem cells. Barroca V, Mouthon MA, Lewandowski D, Brunet de la Grange P, Gauthier LR, Pflumio F, Boussin FD, Arwert F, Riou L, Allemand I, Romeo PH, Fouchet P. Hum Mol Genet. 2012 Jan 1;21(1):121-35. doi: 10.1093/hmg/ddr447. Epub 2011 Oct 3.

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., Viallette-Guiraud, A., Nikovics, K., Morin, H., Hay, A., Johansen, J. E., Tsiantis, M., and Laufs, P. (2008). A conserved molecular framework for compound leaf development. Science, 322, 1835-1839.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

CR2 CNRS, Institut de Sciences des Plantes de Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette

Thème de recherche :

Les plantes ont une forte capacité d'adaptation à la variabilité environnementale. Cette adaptation varie même entre deux accessions de la même espèce, laissant penser que la portion non-codante du génome y joue un rôle primordial. Je me suis donc intéressé à la quantification de la croissance çà différentes échelles: de la cellule à l'organe. Actuellement, j'étudie le rôle des ARN non-codants dans le contrôle quantitatif de la croissance par des approches multi-échelles.

Publication majeure :

The iRoCS Toolbox – 3D analysis of the plant root apical meristem at cellular resolution. Schmidt T, Pasternak T, Liu K, Blein T, Aubry-Hivet D, Dovzhenko A, Duerr J, Teale W, Ditengou FA, Burkhardt H, Ronneberger O, Palme K. Plant J. 2014 Mar;77(5):806-14.

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

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Directeur Recherche CNRS, Directeur Equipe, Institut Interdisciplinaire de Neurosciences, Bordeaux

Thème de recherche :

Mon équipe s'intéresse aux mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la maturation physiopathologique des synapses glutamatergiques, et notamment, comment les grands modulateurs cérébraux participent à ce processus. Nous avons pu montrer que la dynamique cellulaire du récepteur glutamatergique NMDA est au cœur de dialogues moléculaires avec les voies monoaminergiques et immunitaires, nécessaires à la plasticité des jeunes synapses et impliqués dans l'apparition de troubles psychotiques.

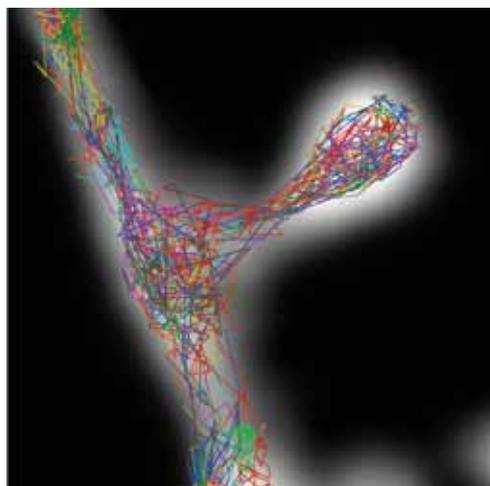
Publication majeure :

Dupuis et al., EMBO J, 2014

Distinctions :

2008 : Médaille de Bronze CNRS

2015 : Prix Foulon de l'Académie des Sciences



Rôle physiologique de la dynamique des récepteurs glutamatergiques NMDA

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

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chargé de recherche 2ème classe CNRS, Laboratoire de Chimie Bactérienne, Marseille

Thème de recherche :

Au cours de mon stage postdoctoral, dans le laboratoire du Professeur Jeff Errington, j'ai pu mettre en évidence le mécanisme de division cellulaire des bactéries sans paroi, dites de "Forme L". Nous avons pu montrer que de simple force physique régissait la division des bactéries en absence de paroi. De manière très intéressante, ce mécanisme pourrait représenter une forme primitive de division avant l'apparition de machineries protéiques sophistiquées, comme le cytosquelette ou le fuseau de migration des chromosomes.

Publication majeure :

Mercier, R., Kawai, Y., and Errington, J. (2013). Excess membrane synthesis drives a primitive mode of cell proliferation. Cell 152, 997-1007

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, Ruukonen 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

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

J'ai été recrutée à l'Inserm en Oct 2009 en tant que CR2. J'ai été promue CR1 en Oct 2013. Suite une mobilité individuelle, j'ai rejoint l'équipe de Xavier Jeunenmaitre depuis Sept 2011 au sein du Paris Centre de Recherche Cardiovasculaire, Paris 15. J'anime un groupe de recherche (1 doctorant, 1 assistante-ingénieure et 1 étudiante Master) dans ce centre de recherche et j'essaie d'implanter l'approche des GWAS pour l'étude de maladies liées au risque cardiovasculaire.

Thème de recherche :

Depuis 2009, j'ai participé à plusieurs d'études GWAS (obésité, poids de naissance, uricémie et rythme cardiaque) et continue à m'intéresser à la génétique de la glycémie à jeun. Depuis 2012, je travaille sur deux maladies totalement inexplorées sur le plan génétique : le prolapsus de la valve mitrale (PVM) et la dysplasie fibromusculaire (DFM), maladie artérielle de pathophysiologie inconnue. Mes travaux ont récemment abouti à l'identification des premiers gènes à risque pour ces deux maladies.

Publication majeure :

Manning AK, Hivert MF, Scott RA, Grimsby JL, Bouatia-Naji N et al (211 authors on behalf of MAGIC). A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance. Nat Genet. 2012 May 13;44(6):659-69. doi: 10.1038/ng.2274

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 males (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

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chargé de recherche et responsable du Groupe à 5 ans « Epigénétique des cellules souches » à l'Institut Pasteur, Paris

Thème de recherche :

Mes travaux sur la régulation de l'inactivation du chromosome X dans les cellules Embryonnaires Souches de souris ont montré que tous les régulateurs clefs de l'inactivation du chromosome X sont directement contrôlés par les facteurs de transcription associés à la pluripotence et à la reprogrammation, illustrant le couplage entre régulateurs génétiques et processus épigénétiques. En parallèle j'ai étudié comment un facteur de pluripotence, Nanog, s'autorégule pour établir un profil d'expression dynamique qui favorise l'acquisition d'états épigénétiques distincts.

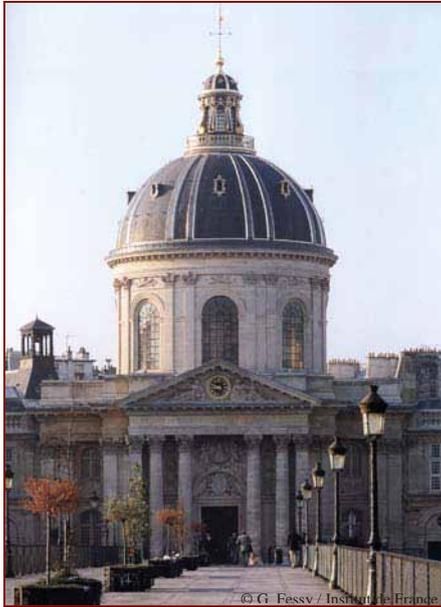
Publication majeure :

Navarro P, Oldfield A, Legoupi J, Festuccia N, Dubois A, Attia M, Schoorlemmer J, Rougeulle C, Chambers I, Avner P. Molecular coupling of Tsix regulation and pluripotency. Nature. 2010 Nov 18;468(7322):457-60.

Présentation des lauréats 2010



« Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs »



Séance publique de l'Académie des sciences

mardi 8 juin 2010 à 14h30

Grande salle des séances
23 quai de Conti – 75006 Paris

Programme

- 14h30 **Jan-Hendrik Hehemann** et son directeur de recherche Gurvan Michel
UMR 7139 (CNRS/UPMC) Végétaux Marins et Biomolécules, Station Biologique de Roscoff, Roscoff
Le « sushi factor » : transfert de gènes, impliqués dans la digestion des algues rouges, de bactéries marines vers la microflore intestinale des Japonais
- 15h00 **Mathieu Coureuil** et son directeur de recherche Xavier Nassif
Inserm U1002, Laboratoire de Pathogénie des Infections Systémiques, Paris
Neisseria meningitidis adhère aux cellules endothéliales cérébrales et envahit les méninges
- 15h30 **Sandrine Sarrazin** et son directeur de recherche Michaël Sieweke
Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML), CNRS/ Inserm/ Université de la Méditerranée, Marseille
Le fabuleux destin d'une cellule souche
- 16h00 **Isabelle d'Erfurth** et son directeur de recherche Raphaël Mercier
INRA, Institut Jean-Pierre Bourgin, Versailles
Comment transformer la méiose en mitose
- 16h30 **Gabrielle Girardeau** et son directeur de recherche Michaël Zugaro
Laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action, CNRS - Collège de France, Paris
La nuit porte conseil : comment le cerveau renforce la mémoire pendant le sommeil
- 17h00 **François Ghiringhelli** et son directeur de recherche Laurence Zitvogel
Inserm, Institut Gustave Roussy, Villejuif
La chimiothérapie anticancéreuse : pas simplement des agents toxiques, mais aussi des traitements immunologiques

Le Fonds AXA pour la Recherche encourage ces jeunes chercheurs en attribuant 2000 € à chacun

Entrée libre

Information : Service des Colloques de l'Académie des sciences - Tél. : 01 44 41 43 87
eric.postaire@academie-sciences.fr - <http://www.academie-sciences.fr>

Mathieu COUREUIL et son Directeur de recherche Xavier NASSIF

Inserm U1002, Laboratoire de Pathogénie des Infections Systémiques, Paris



Neisseria meningitidis adhère aux cellules endothéliales cérébrales et envahit les méninges

Neisseria meningitidis, l'agent infectieux de la méningite cérébrospinale, adhère aux cellules endothéliales cérébrales via ses pili de type IV et active une cascade de signalisation cellulaire qui aboutit à l'ouverture des jonctions cellulaires et la dissémination du méningocoque dans les méninges. Le tropisme de *N. meningitidis* pour les méninges révèle l'efficacité avec laquelle *N. meningitidis* modifie la barrière hémato-encéphalique.

Nous montrons que *N. meningitidis* est capable de recruter spécifiquement le complexe de polarité (Par3/Par6/aPKC) qui est normalement à l'origine des jonctions intercellulaires. L'activation de cette voie séquestre sous la colonie bactérienne les protéines de jonction. Ces molécules sont progressivement extraites depuis les jonctions cellulaires, ce qui aboutit à l'ouverture de l'espace paracellulaire par lequel les bactéries pourraient traverser la barrière hémato-encéphalique.

Mathieu Coureuil, Guillain Mikaty, Florence Miller, Hervé Lécuyer, Christine Bernard, Sandrine Bourdoulous, Guillaume Duménil, Rné-Marc Mège, babette B. Weksler, Ignacio A. Romero, Pierre-Olivier Couraud, Xavier Nassif (2009) Meningococcal type IV pili recruit the polarity complex to cross the brain endothelium. Science, 325, 83

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chargé de Recherche Classe 1, INSERM. Inserm U1151 Equipe 11 : Laboratoire de Pathogénie des infections systémiques, PARIS.

Thème de recherche :

Aujourd'hui, avec l'aide de 2 post-doctorants et d'une étudiante en thèse, je poursuis l'étude de l'interaction entre le méningocoque et les cellules humaines. Nous cherchons à comprendre les détails moléculaires de cette interaction en étudiant les protéines bactériennes responsables de l'adhésion (PilE et PilV), ainsi que leurs deux récepteurs cellulaires (CD147 et le récepteur beta2-adrénergique).

Publication majeure :

Coureuil M, Lécuyer H, Scott MG, Boullaran C, Enslin H, Soyer M, Mikaty G, Bourdoulous S, Nassif X, Marullo S. Meningococcus Hijacks a β 2-Adrenoceptor/ β -Arrestin Pathway to Cross Brain Microvasculature Endothelium. Cell. 2010 Dec 23;143(7):1149-60.

Distinction :

2013 : Prix Jacques Monod 2013 (Fondation Jacques Monod - Fondation de France).

Isabelle D'ERFURTH et son Directeur de recherche Raphael MERCIER

INRA, Institut Jean-Pierre Bourgin, Versailles



Comment transformer la méiose en mitose

Chez les plantes, les animaux et les champignons, la méiose, un type particulier de division cellulaire, permet la production des cellules sexuelles, les gamètes. Au cours de la méiose, le nombre de chromosomes est divisé par deux. La fusion de deux gamètes (la fécondation), rétablira le nombre de chromosomes initial dans les individus de la génération suivante. L'autre type de division, essentielle au développement des individus, est la mitose, qui génère des cellules parfaitement identiques à la cellule mère. Chez la plante modèle *Arabidopsis thaliana*, nous avons obtenu une lignée chez laquelle la méiose est remplacée par une mitose. Ainsi ces plantes produisent des gamètes contenant la copie exacte et complète du génome de leurs parents. Elles voient alors leur nombre de chromosomes multiplié par deux à chaque génération. L'obtention de cette lignée est une avancée majeure vers la reproduction clonale par graines (apomixie), technologie potentiellement révolutionnaire pour l'amélioration des plantes.

Isabelle d'Erforth, Sylvie Jolivet, Nicole Froger, Olivier Catrice, Maria Novatchkova, Raphaël Mercier. (2009) Turning meiosis into mitosis. PLoS Biology, 7(6):e1000124

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Je suis professeur certifié du second degré en Sciences de la Vie et de la Terre. En congé sans solde, je prépare le concours de l'agrégation.

Thème de recherche :

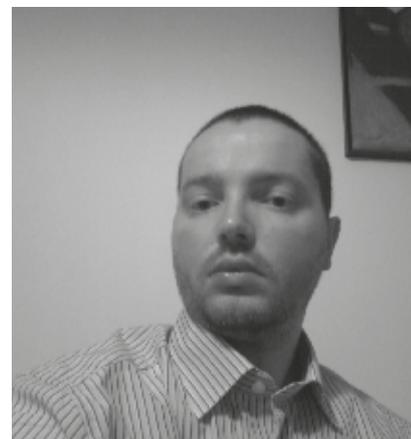
De 2008 à 2010, j'ai travaillé sur un gène de subtilisine (protéase à sérine) spécifique de l'albumen de la graine chez les légumineuses. Ces travaux ont permis de montrer l'implication de cette enzyme dans le contrôle du poids de la graine.

Publication majeure :

A role for an endosperm-localized subtilase in the control of seed size in legumes. d'Erforth I. et al. New Phytol. 2012 Nov;196(3):738-51.

François GHIRINGHELLI et son Directeur de recherche Laurence ZITVOGEL

Inserm, Institut Gustave Roussy, Villejuif



La chimiothérapie anticancéreuse: pas simplement des agents toxiques mais aussi des traitements immunologiques

Les agents impliqués dans le traitement du cancer reposent essentiellement sur la radiothérapie et la chimiothérapie. Ces agents thérapeutiques altèrent l'ADN tumoral ce qui induit la mort des cellules cancéreuses et la régression tumorale. Comme conséquence du traitement, des résistances se développent en raison de la forte capacité de cellules tumorales à muter, et la tumeur devient résistante au traitement. Nous avons formulé l'hypothèse selon laquelle la chimiothérapie et la radiothérapie en association avec leur action cytotoxique directe peuvent également induire une réponse immunitaire vaccinant les individus contre la tumeur et participant à l'éradication tumorale. Nos travaux ont contribué à mettre en évidence les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation de la réponse immunitaire par la radiothérapie et la chimiothérapie.

Nous avons découvert que trois molécules sont essentielles pour déclencher une réponse immunitaire après un traitement par deux drogues de chimiothérapie (l'oxaliplatine et les anthracyclines). Ces drogues induisent d'abord l'expression d'une molécule à la surface des cellules tumorales favorisant la destruction par des cellules immunitaires « les cellules dendritiques »; ensuite ces cellules libèrent deux autres signaux activant les cellules dendritiques qui peuvent activer les lymphocytes T contribuant à l'éradication tumorale.

François Ghiringhelli, Lionel Apetoh, Antoine Tesniere, Laetitia Aymeric, Ma Yuting, Carla Ortiz, Karim Vermaelen, Theocharis Panaretakis, Grégoire Mignot, Evelyn Ullrich, Jean-Luc Perfettini, Frédéric Schlemmer, Ezgi Tasdemir, Martin Uhl, Pierre Génin, Ahmet Civas, Bernhard Ryffel, Jean Kanellopoulos, Jürg Tschopp, Fabrice André, Rosette Lidereau, Nicole M McLaughlin, Nicole M Haynes, Mark J Smyth, Guido Kroemer, Laurence Zitvogel (2009) Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 β -dependent adaptive immunity against tumors. Nature Medicine, 15, 1170-8

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

PU-PH d'oncologie Médicale, Centre de lutte contre le cancer Georges Francois Leclerc Dijon INSERM UMR866

Thème de recherche :

Nos travaux se sont focalisés sur les effets immunologie du 5 Fluorouracile une drogue de chimiothérapie et nous avons pu montré sa capacité à diminuer l'immunosuppression mais aussi à promouvoir l'angiogénèse tumorale. Nous avons observé qu'un blocage de l'interleukine 1 renforce l'effet de cette drogue. Ces travaux se poursuivent actuellement par un essai clinique.

Publication majeure :

Bruchard M, Mignot G, Derangère V, Chalmin F, Chevriaux A, Végran F, Boireau W, Simon B, Ryffel B, Connat JL, Kanellopoulos J, Martin F, Rébé C, Apetoh L, Ghiringhelli F. Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. Nat Med. 2013 Jan;19(1):57-64.

Gabrielle GIRARDEAU et son Directeur de recherche Michaël ZUGARO

Laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action, CNRS
Collège de France, Paris



La nuit porte conseil : comment le cerveau renforce la mémoire pendant le sommeil

De nombreuses études scientifiques l'ont montré : le sommeil joue un rôle important dans le renforcement de la mémoire. Cependant, les processus impliqués sont encore mal connus. Nous nous sommes intéressés aux mécanismes neuronaux qui sous-tendent cet effet facilitateur du sommeil, en enregistrant chez le rat l'activité d'une structure cérébrale essentielle à la mémoire, l'hippocampe. En effet, pendant le sommeil, cette activité est très particulière : on observe à intervalles réguliers des oscillations très rapides pendant lesquelles les neurones hippocampiques s'activent de la même façon que pendant la période d'éveil qui a précédé, comme si le rat « rêvait » de ce qu'il venait de faire. Nous avons testé l'hypothèse, formulée il y a vingt ans, que ces oscillations et l'activité neuronale qui leur est associée sont le support du renforcement de la mémoire pendant le sommeil. Pour cela nous avons supprimé les oscillations chez des rats entraînés à retrouver de la nourriture dans un labyrinthe. Les animaux testés ont présenté un important déficit d'apprentissage : ces résultats mettent pour la première fois en évidence le lien causal entre les oscillations hippocampiques rapides et la mémorisation.

Gabrielle Girardeau, Karim Benchenane, Sidney I Wiener, György Buzsaki, Michaël B Zugaro (2009) Mécanismes neuro-physiologiques de la consolidation de la mémoire pendant le sommeil. Nature Neuroscience, 10,1222-3

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Post-doctoral Research Assistant, Buzsaki Lab, Neuroscience Institute, New York University Medical Center, New York, NY, USA.

Thème de recherche :

Pendant ma thèse, j'ai montré le rôle causal des oscillations hippocampiques rapides dans la consolidation de la mémoire spatiale pendant le sommeil. J'ai ensuite mis en évidence un mécanisme de régulation de ces oscillations. Pour mon post-doctorat, j'ai choisi d'étendre ma thématique de recherche à la mémoire émotionnelle : j'étudie comment les interactions de l'hippocampe avec l'amygdale, une structure cérébrale cruciale pour les émotions, sous-tend l'influence des émotions sur la mémorisation d'un événement.

Publication majeure :

G. Girardeau, A.J Cei & M.B. Zugaro. Learning- induced plasticity regulates sharp wave-ripples dynamics. Journal of Neuroscience (2014) 34:5176-83.

Distinctions :

2012 : Prix de These, Societe des Neurosciences Francaise
Prix d'excellence du Reseau CNRS/Max-Planck-Gesellschaft pour les Neurosciences

Jan-Hendrik HEHEMANN et son Directeur de recherche Michel GURVAN

UMR 7139 (CNRS/UPMC) Végétaux Marins et Biomolécules,
Station Biologique de Roscoff, Roscoff



Le « sushi factor » : transfert de gènes impliqués dans la digestion des algues rouges, de bactéries marines vers la microflore intestinale des Japonais

Le porphyrane est le polysaccharide majeur de la paroi de l'algue rouge *Porphyra*, l'algue alimentaire la plus consommée au monde, notamment sous forme de sushi. En analysant le génome de la bactérie marine *Zobellia galactanivorans*, notre équipe a découvert et caractérisé la fonction et la structure 3D des premières enzymes dégradant spécifiquement le porphyrane. Les gènes de ces enzymes, nommées porphyranases, ont été identifiés dans le génome d'autres bactéries marines, mais aussi de façon surprenante dans une bactérie intestinale isolée d'individus japonais (*Bacteroides plebeius*). Une analyse détaillée du génome de *Bacteroides plebeius* révèle que tout un opéron spécialisé dans la dégradation du porphyrane a été transféré à partir d'une bactérie marine ancestrale. Poussant nos investigations, nous avons comparé les données de métagénomique de la flore intestinale de 13 Japonais et de 18 Américains. Les gènes de porphyranases sont ainsi courants dans la microflore des Japonais, mais pour l'instant absents de la microflore occidentale. Nous avons proposé que ce transfert de gènes soit lié aux habitudes alimentaires des Japonais, qui ont développé depuis des siècles une riche gastronomie basée sur les algues.

Jan-Hendrik Hehemann, Gaëlle Correc, Tristan Barbeyron, William Helbert, Mirjam Czjzek and Gurvan Michel (2010) Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. Nature, 464, 908-912

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Junior Group Leader at the Marum-Center for Marine Environmental Sciences and at the Max Planck Institute for Marine Microbiology in Bremen

Thème de recherche :

My subsequent studies have confirmed the function of "marine" genes encoding enzymes called porphyranases, and showed that the human gut bacteria indeed use porphyranases to digest Nori. Together these studies revealed that human gut bacteria can acquire pathways enabling the adaptation to and digestion of novel food compounds that are present in a modern human diet.

Publication majeure :

Hehemann, J.H., Kelly, A.G. Pudlo, N.A., Martens, E., Boraston, A. B. (2012) Bacteria of the Human Gut Microbiome Catabolise Red Seaweed Glycans with Carbohydrate Active Enzyme Updates from extrinsic Microbes. Proceedings of the National Academy of Science. 109: 19786-19791.

Sandrine SARRAZIN

et son Directeur de recherche Michaël SIEWEKE

Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML), CNRS/ INSERM/ Université de la Méditerranée, Marseille



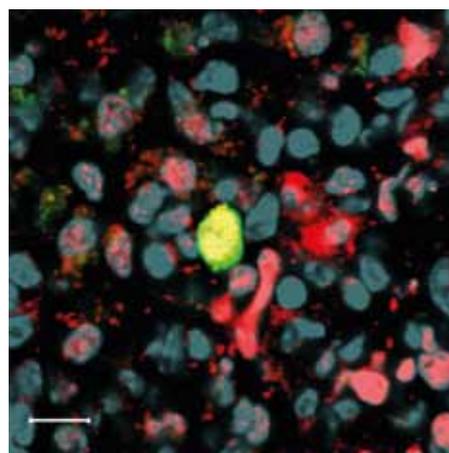
Le fabuleux destin d'une cellule souche

Les cellules souches suscitent beaucoup d'espoir et on attend d'elles qu'elles révolutionnent la médecine future. Ces espoirs sont fondés sur l'idée que ces cellules "indécises", immatures, peuvent être poussées à produire tous les types de cellules du corps afin d'être utilisées à des fins thérapeutiques. Comment les cellules souches "décident-elles" de produire tel ou tel type de cellules spécialisées ? Jusque-là, la communauté scientifique pensait que cette décision était aléatoire.

En travaillant sur les cellules souches du sang, capables de produire toutes les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes), Sandrine Sarrazin dans l'équipe de Michael Sieweke au CIML à Marseille, a découvert que les cellules souches elles-mêmes peuvent s'orienter activement vers une spécialisation. Cette prise de décision résulte de l'action conjointe d'un type particulier de protéine à l'intérieur de la cellule, appelé un facteur de transcription, et d'un facteur situé à l'extérieur de la cellule, appelé une cytokine.

Les concepts fondamentaux découverts dans les cellules souche du sang pourraient aussi servir à la prise de décision dans les cellules souches d'autres tissus comme le cerveau, le muscle ou l'intestin. Ces travaux pourraient également apporter un nouvel éclairage pour les leucémies, où des cellules souches anormales restent "indécises" et échappent encore aux traitements actuels.

Sandrine Sarrazin, Noushine Mossadegh-Keller, Taro Fukao, Athar Aziz, Frederic Mourcin, Laurent Vanhille, Louise Kelly Modis, Philippe Kastner, Susan Chan, Estelle Duprez, Claas Otto, Michael H. Sieweke (2009) MafB restricts M-CSF-dependent myeloid commitment divisions of hematopoietic stem cells. Cell, 138, 300-13



Une cellule souche du sang, en jaune, dans son "habitat naturel". Copyright S Sarrazin, M Sieweke, CIML

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

**Chargée de Recherche Inserm de 1ère classe, Equipe Michael SIEWEKE
« Biologie de la Cellule Souche et du Macrophage »
au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy.**

Thème de recherche :

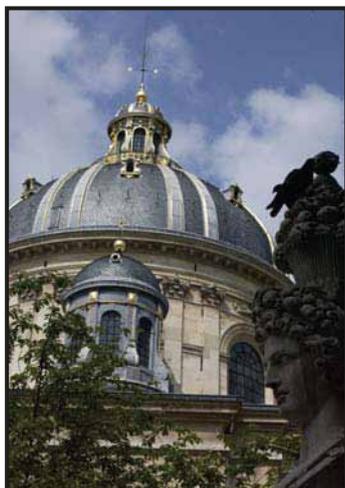
Sandrine Sarrazin continue ses travaux sur les cellules souches du sang au sein de l'équipe Sieweke au CIML. En 2013, ils ont découvert que la cellule souche perçoit des signaux d'urgences qui lui permettent de fabriquer préférentiellement des globules blancs mangeurs de microbes, comme les macrophages, afin de mieux combattre l'infection. Cette propriété, insoupçonnée jusqu'alors, pourrait être utilisée pour protéger des infections des milliers de patients atteints de leucémies et bénéficiant d'une greffe de moelle osseuse, le temps que leur système immunitaire se reconstitue.

Publication majeure :

Mossadegh-Keller N, Sarrazin S, Kandalla PK, Espinosa L, Stanley ER, Nutt SL, et al. M-CSF instructs myeloid lineage fate in single haematopoietic stem cells. Nature (2013) 497:239-43

Présentation des lauréats 2011

« Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs »



Séance publique de
l'Académie des sciences
mardi 7 juin 2011 à 14h30

Grande salle des séances
23 quai de Conti – 75006 Paris

Les 6 premiers auteurs sont récompensés par 6 prix
AXA-Académie des Sciences

Séance publique consacrée à six avancées majeures en biologie (2010-2011) présentées par leurs auteurs*

Programme

- 14h30 **Edith Lesburguères et son Directeur de Recherche Bruno Bontempi,**
Institut des Maladies Neurodégénératives, CNRS UMR 5293, Université Bordeaux
L'étiquetage des neurones du cortex : un processus neurobiologique nécessaire à la stabilisation des souvenirs.
- 15h **Hugues Nury et son Directeur de Recherche Pierre-Jean Corringer,**
CNRS URA 2182 & CNRS URA 2185, Institut Pasteur, Paris
Structure atomique de deux anesthésiques généraux liés à leur cible principale : les récepteurs-canaux pentamériques.
- 15h30 **Catherine Papin et son Directeur de Recherche Martine Simonelig,**
Institut de Génétique Humaine, UPR 1142 CNRS, Montpellier
Contrôle du développement embryonnaire par des petits ARNs issus de transposons.
- 16h **Jérôme Lecoq et son Directeur de Recherche Serge Charpak,**
Inserm U603 - CNRS UMR, Saints Pères, Paris
Le métabolisme cérébral à la loupe biphotonique.
- 16h30 **Frédéric Baudat et son Directeur de Recherche Bernard de Massy,**
Institut de Génétique Humaine, UPR1142, CNRS, Montpellier
Comment sont choisis les sites d'échanges entre chromosomes lors de la méiose ?
- 17h **Gabriel Krouk et son directeur de recherche Alain Gojon,**
Biochimie & Physiologie Moléculaire des Plantes, UMR5004, CNRS/INRA/Supagro-M/UM2, Montpellier
La perception du nitrate par le transporteur NRT1.1 contrôle le développement de la plante : l'histoire d'une protéine singulière aux rôles multiples.

* *Entrée libre*

Informations : Service des Colloques de l'Académie des sciences - 01 44 41 43 87

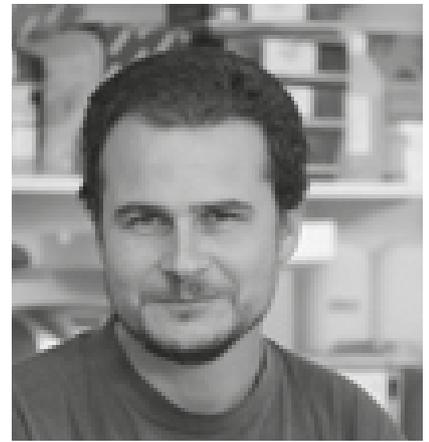
colloques@academie-sciences.fr

<http://www.academie-sciences.fr>

Frédéric BAUDAT

et son **Directeur de recherche Bernard DE MASSY**

Institut de Génétique Humaine, UPR1142, CNRS, Montpellier



Comment sont choisis les sites d'échanges entre chromosomes lors de la méiose ?

Chacun de nos chromosomes est présent en deux exemplaires dans toutes nos cellules sauf dans les gamètes où ils sont présents en un seul exemplaire. La réduction du nombre de chromosomes s'effectue au cours d'une division cellulaire spécialisée appelée méiose. Lors de la méiose, les chromosomes homologues d'origine paternelle et maternelle s'alignent, s'échangent par un processus appelé recombinaison puis se séparent. Les échanges créent des chromosomes hybrides avec de nouvelles associations d'allèles, ce qui contribue à augmenter la diversité génétique à chaque génération. Il a été observé que ces échanges ne sont pas distribués de manière aléatoire le long des chromosomes mais ont lieu en des sites précis du génome. Nous avons découvert que chez les mammifères, cette distribution est contrôlée par une protéine, PRDM9, qui se fixe à l'ADN en des sites préférentiels et induit une modification locale de la chromatine. Ce mécanisme et les propriétés de cette protéine révèlent des aspects fascinants de la recombinaison en méiose, de la génération de diversité génétique et de l'évolution des génomes dont beaucoup restent à élucider.

Baudat F, Buard J, Grey C, Fledel-Alon A, Ober C, Przeworski M, Coop G, de Massy B. PRDM9 is a Major Determinant of Meiotic Recombination Hotspots in humans and mice, Science. 2010 Feb 12;327(5967):836-40.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

CR1 CNRS, Institut de Génétique Humaine, UPR1142 CNRS, Montpellier

Thème de recherche :

La recombinaison méiotique est essentielle à la formation de gamètes euploïdes fonctionnels, donc à la fertilité, et joue un rôle dans l'évolution des génomes. En utilisant le modèle de la souris, j'étudie le mécanisme par lequel la protéine PRDM9 permet de déterminer la distribution des événements de recombinaison dans le génome. J'ai également mis au point une méthode d'analyse sur cellules isolées pour étudier le mécanisme moléculaire de recombinaison et sa régulation.

Publication majeure :

Cole F, Baudat F*, Grey C, Keeney S, de Massy B, Jasin M. Mouse tetrad analysis provides insights into recombination mechanisms and hotspot evolutionary dynamics. Nat Genet. 2014 Oct;46(10):1072-80*

Gabriel KROUK et son Directeur de recherche Alain GOJON

Biochimie & Physiologie Moléculaire des Plantes, UMR5004,
CNRS/INRA/Supagro-M/UM2, Montpellier



La perception du nitrate par le transporteur NRT1.1 contrôle le développement de la plante : l'histoire d'une protéine singulière aux rôles multiples.

Les végétaux ont la capacité unique de moduler leur développement post-embryonnaire pour s'adapter aux contraintes de l'environnement. Ceci est particulièrement vrai pour le système racinaire, dont l'architecture est profondément modifiée par la disponibilité des ressources nutritives dans le sol. Cette plasticité du développement est contrôlée par des systèmes de perception spécifiques, qui informent la plante de la concentration externe des ions minéraux. Le travail a permis d'identifier le mécanisme d'action d'un de ces systèmes de perception : la protéine « senseur » de nitrate NRT1.1, et de comprendre comment elle contrôle le développement des racines chez la plante modèle *Arabidopsis thaliana*. L'ion nitrate est la principale source d'azote pour la nutrition des végétaux. De manière tout à fait originale, NRT1.1 est une protéine membranaire capable à la fois de transporter du nitrate et de contrôler la localisation tissulaire d'une phytohormone du développement: l'auxine. Lorsque le nitrate est abondant dans le milieu, le transport de cet ion par NRT1.1 provoque une accumulation de l'auxine dans les méristèmes, qui à son tour stimule le développement des racines. Ceci conduit à favoriser la colonisation racinaire des zones du sol riches en nitrate, et donc à optimiser la nutrition de la plante. Ce travail met en lumière un mécanisme de perception de l'environnement totalement original chez les êtres vivants, et ouvre également des perspectives nouvelles pour l'amélioration de la nutrition des plantes.

Krouk G, Lacombe B, Bielach A, Perrine-Walker F, Malinska K, Mounier E, Hoyerova K, Tillard P, Leon S, Ljung K, Zazimova E, Benkova E, Nacry P, Gojon A. Nitrate-regulated auxin transport by NRT1.1 defines a mechanism for nutrient sensing in plants., Dev Cell. 2010 Jun 15;18(6):927-37.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chargé de recherche CNRS, laboratoire Biochimie et Physiologie Moléculaire des Plantes (UMR5004), Montpellier.

Thème de recherche :

Mon travail a pour but de comprendre les mécanismes de perception des signaux minéraux et hormonaux par les plantes et en particulier les interactions qui existent entre ces différentes voies de signalisation. Nous utilisons des approches moléculaires et de modélisation pour comprendre l'organisation des réseaux de régulation transcriptionnels impliqués dans ces phénomènes. Les résultats obtenus ont par exemple, mis à jour des mécanismes fondamentaux originaux permettant aux plantes de percevoir des combinaisons de signaux (Medici et al. 2015).

Publication majeure :

Medici, A., Marshall-Colon, A., Ronzier, E., Szponarski, W., Wang, R., Gojon, A., Crawford, N., Ruffel, S., Coruzzi, G., and Krouk, G. (2015). AtNIGT1/HRS1 integrates nitrate and phosphate signals at the Arabidopsis root tip. Nature Communications. sous presse

Jérôme LECOQ et son Directeur de recherche Serge CHARPAK

Inserm U603 - CNRS UMR, Saints Pères, Paris



Le métabolisme cérébral à la loupe biphotonique

Chacune de nos pensées se traduit, dans notre cerveau, par une consommation importante d'énergie, le glucose, dont la fabrication nécessite de l'oxygène. L'apport d'oxygène par le système vasculaire cérébral est étroitement régulé par l'activité des neurones. Cette régulation, encore mystérieuse, permet ainsi de maintenir un équilibre en perpétuelle évolution entre l'énergie consommée par les neurones et l'oxygène diffusant à partir des globules rouges qui s'écoulent dans les vaisseaux cérébraux.

L'étude de cet équilibre à l'échelle microscopique, était jusqu'à présent impossible. Nous présentons le développement d'une nouvelle technique d'imagerie biphotonique qui permet de mesurer simultanément le flux sanguin et le taux d'oxygène dans les plus petits vaisseaux du cerveau, les capillaires sanguins. L'utilisation de cette nouvelle technique nous a permis de mesurer certaines propriétés fondamentales de la régulation du taux d'oxygène cérébral, propriétés dont l'altération pourraient être à l'origine de pathologies humaines.

Jérôme Lecoq, Alexandre Parpalei, Emmanuel Roussakis, Mathieu Ducros, Yannick Goulam Houssen, Sergei A. Vinogradov and Serge Charpak Simultaneous two-photon imaging of oxygen and blood flow in deep cerebral vessels, Nature Medicine, 2011, In press

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Research associate - Schnitzer Laboratory - Stanford University - Stanford - California - USA

Thème de recherche :

Nous n'avons pas encore identifié les principes fondamentaux qui régissent les opérations mathématiques sous-jacentes au fonctionnement du cortex. Ma recherche a récemment été focalisée sur le développement de nouveaux outils expérimentaux pour enregistrer l'activité de plusieurs milliers de neurones à travers de très grandes régions du cortex. Grâce à ces nouveaux outils, il est désormais possible de tester des modèles théoriques auparavant inaccessibles à la recherche expérimentale.

Publication majeure :

Lecoq J, Savall J, Vucinic D, Grewe B, Li JZ, Kitch LJ, Schnitzer MJ. Visualizing mammalian brain area interactions by dual-axis two-photon calcium imaging. Nature Neuroscience. 2014 Dec;17(12):1825-9. doi: 10.1038/nn.3867. Epub 2014 Nov 17.

Edith LESBURGUÈRES et son Directeur de recherche Bruno BONTEMPI

Institut des Maladies Neurodégénératives, CNRS UMR 5293,
Université Bordeaux, Talence



L'étiquetage des neurones du cortex : un processus neurobiologique nécessaire à la stabilisation des souvenirs

Nos souvenirs ne sont pas acquis dans leur forme définitive. Ils subissent un processus dit de consolidation mnésique qui leur confère une stabilité dans le temps. S'il est maintenant bien admis que ce processus nécessite un « dialogue » temporaire entre une structure cérébrale appelée « hippocampe » et des régions spécifiques du néocortex qui constituent les sites dépositaires des souvenirs, les mécanismes qui sous-tendent ce dialogue restent encore mal connus. A l'aide d'une tâche de transmission sociale de préférence alimentaire chez le rat qui met en jeu une mémoire olfactive de nature associative combinée à des approches d'imagerie cérébrale et de pharmacologie, nous avons mis en évidence l'existence d'un mécanisme d'étiquetage des neurones corticaux dès l'acquisition qui est nécessaire à la formation de la mémoire à long terme. Ce mécanisme d'étiquetage précoce permet à l'hippocampe de réactiver, au cours d'interactions répétées avec le néocortex dans les semaines qui suivent l'acquisition d'une information, les assemblées neuronales corticales recrutées pendant l'encodage, conduisant ainsi à des modifications durables de l'architecture de réseaux corticaux spécifiques et à une stabilisation progressive des souvenirs au sein de ces réseaux.

Lesburguères E, Gobbo OL, Alaux-Cantin S, Hambucken A, Trifilieff P, Bontempo B. Early tagging of cortical networks is required for the formation of enduring associative memory. Science, 331, 924-928, 2011 (February 18).

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Postdoc en Neurosciences depuis Juillet 2011 - New York University, Center for Neural Science, dans le laboratoire de A.Fenton (New York, USA)

Thème de recherche :

Je m'intéresse aux mécanismes qui régissent l'organisation et le stockage de nos souvenirs à l'échelle neuronale. Mon travail est de tester chez le rongeur, une combinaison d'approches comportementale, transgénique, optogénétique et d'imagerie à très haute résolution, pour déterminer et manipuler les patterns d'expression de PKMzeta, protéine impliquée dans le stockage de l'information. L'étude de ce processus actif de maintien de la mémoire aidera à mieux comprendre les transformations que subissent certains de nos souvenirs au cours du temps.

Publication majeure :

Lesburguères E, Gobbo O, Alaux S, Hambucken A, Trifilieff P, Bontempo B. (2011). Early tagging of cortical networks is required for the formation of enduring associative memory. Science, 331:924-8.

Hugues NURY et son Directeur de recherche Pierre-Jean CORRINGER

CNRS URA 2182 & CNRS URA 2185, Institut Pasteur, Paris



Structure atomique de deux anesthésiques généraux liés à leur cible principale : les récepteurs-canaux pentamériques

Les anesthésiques généraux, qui induisent une suspension temporaire de la conscience et de la sensibilité douloureuse, ont permis l'essor de la chirurgie depuis plus de 150 ans. Si la mortalité associée directement au risque anesthésique est aujourd'hui inférieure à 1 pour 10 000, les anesthésiques restent parmi les composés les plus dangereux de la pharmacopée ; ils peuvent entraîner des effets secondaires cognitifs à long terme. Paradoxalement leur mécanisme d'action demeure mal connu. Les recherches modernes ont montré que leurs cibles principales sont les récepteurs-canaux de type GABAA. Ceux-ci assurent la majorité de la transmission inhibitrice dans notre cerveau, et leur activité est potentiée de façon allostérique par les anesthésiques. C'est donc un renforcement de l'inhibition qui provoque l'anesthésie. À l'Institut Pasteur, nous étudions un homologue bactérien des récepteurs GABAA, dénommé GLIC, qui présente l'avantage d'être accessible aux expériences de cristallographie. Nous avons obtenu la structure atomique de GLIC par diffraction des rayons X, seul et en complexe avec les deux anesthésiques généraux les plus couramment utilisés en clinique : le desflurane (un anesthésique gazeux) et le propofol (un anesthésique injectable). Grâce au dialogue entre les structures et les études d'électrophysiologie, nous avons montré que le site identifié est bien celui qui est responsable de la modulation allostérique du canal. Ainsi, ce travail révèle la structure à haute résolution du site d'action des anesthésiques généraux, et ouvre la voie à la conception de nouvelles classes d'agents anesthésiques, ou plus généralement de modulateurs de cette famille importante de récepteurs aux neurotransmetteurs.

Hugues Nury, Catherine Van Renterghem, Yun Weng, Alphonso Tran, Marc Baaden, Virginie Dufresne, Jean-Pierre Changeux, James M. Sonner, Marc Delarue & Pierre-Jean Corringer, Nature 2011, 469(7330):428-31

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chercheur CNRS, Institut de Biologie Structurale UMR5075, Grenoble

Thème de recherche :

Après les années passées à l'Institut Pasteur dans les labos de PJ Corringer et M Delarue (au cours desquelles j'avais obtenu le prix), j'ai effectué un deuxième post-doctorat en Suisse dans le laboratoire du professeur Vogel. Je me suis intéressé au récepteur à la sérotonine de type 3, via une approche de biologie structurale. Nous avons fini par obtenir la structure cristallographique de ce récepteur peu après mon retour en France au CNRS. Je poursuis à présent l'étude du mécanisme moléculaire de ce récepteur et de ses proches cousins.

Publication majeure :

Hassaine G, Deluz C, Grasso L, Wyss R, Tol MB, Hovius R, Graff A, Stalhberg H, Tomizaki T, Desmyter A, Moreau C, Li XD, Poitevin F, Vogel H and Nury H (2014) X-ray structure of the mouse serotonin 5-HT3 receptor. Nature 512:276-281

Distinction :

2014 : ERC Starting grant

Catherine PAPIN et son Directeur de recherche Martine SIMONELIG

Institut de Génétique Humaine, UPR 1142 CNRS, Montpellier



Contrôle du développement embryonnaire par des petits ARNs issus de transposons

Les éléments transposables sont des séquences d'ADN qui ont la capacité de se déplacer dans le génome et de provoquer des mutations. Pour maintenir l'intégrité du génome et le transmettre à la génération suivante, une voie spécifique impliquant des petits ARN non-codants, les piRNA, réprime la transposition des éléments transposables dans les cellules germinales. Nous avons découvert que cette voie régule aussi l'expression de gènes cellulaires. Elle participe à la dégradation d'ARNm maternels dans l'embryon précoce. Cette régulation est essentielle pour la mise en place de l'axe antéro-postérieur de l'embryon. Les piRNA impliqués dans cette régulation génique sont eux-mêmes générés à partir d'éléments transposables. Nos résultats proposent donc une fonction directe des éléments transposables dans le développement embryonnaire par l'intermédiaire de régulations géniques.

Ces données apportent un nouvel éclairage sur la fonction des éléments transposables, longtemps considérés comme des parasites du génome, et renforcent la notion d'une co-évolution étroite entre les éléments transposables et le génome hôte.

Rouget C, Papin C*, Boureux A, Meunier A-C, Franco B, Robine N, Lai E C, Pelisson A, Simonelig M. Maternal mRNA deadenylation and decay by the piRNA pathway in the early Drosophila embryo. Nature (2010) 467(7319): 1128-32.*

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

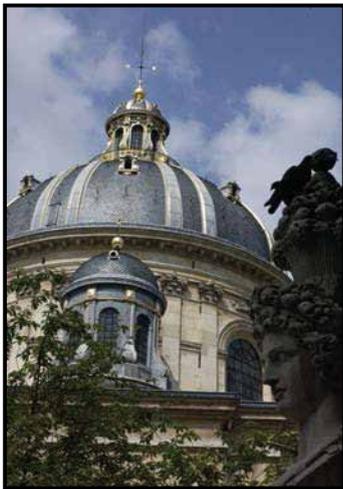
CR1 au CNRS, Institut de Génétique Humaine, Montpellier

Thème de recherche :

Nous avons montré que les petits ARN non-codants piRNAs (PIWI-interacting RNAs) sont impliqués dans le contrôle de l'expression génique et participent ainsi au développement embryonnaire chez la drosophile. Ceci révèle une co-évolution entre les éléments transposables et le génome hôte, puisque les piRNAs proviennent de séquences d'éléments transposables. Depuis, nous avons étendu la régulation par les piRNAs à des centaines d'ARNm. Ces régulations jouent un rôle clé dans la spécification de la lignée germinale dans l'embryon.

Présentation des lauréats 2012

« Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs »



Séance publique de
l'Académie des sciences
mardi 5 juin 2012 à 14h30

Grande salle des séances
23 quai de Conti – 75006 Paris

Les 6 premiers auteurs sont récompensés par 6 prix
AXA-Académie des Sciences

Séance publique consacrée à six avancées majeures en biologie (2011-2012) présentées par leurs auteurs*

Programme

- 14h30 **Sara Al Rawi et son Directeur de Recherche Vincent Galy,**
Laboratoire de Biologie du Développement, UMR7622, CNRS, Université Pierre et Marie Curie, Paris
Comment les mitochondries des spermatozoïdes sont éliminées lors de la fécondation des ovocytes
- 15h **Chunlong Chen et son Directeur de Recherche Antonin Morillon,**
Centre de Génétique Moléculaire, CNRS UPR 3404, Gif-sur-Yvette
«Illumination» de la matière noire des génomes: une nouvelle classe d'ARN non codants régulateurs chez la levure
- 15h30 **Nadine Laguette et son Directeur de Recherche Monsef Benkirane,**
Laboratoire de Virologie Moléculaire UPR1142, Institut de Génétique Humaine, Montpellier
Découverte de la protéine anti-VIH SAMHD1
- 16h **Joanne Canonne et son Directeur de Recherche Susana Rivas,**
Laboratoire des Interactions Plantes-Microorganismes, CNRS/INRA 2594/441, Castanet Tolosan
Une nouvelle stratégie de virulence bactérienne pour inhiber les mécanismes de défense de la plante
- 16h30 **Hélène Botella et son Directeur de Recherche Olivier Neyrolles,**
Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale CNRS, Université de Toulouse, Toulouse
Comment le bacille de la tuberculose est empoisonné par le zinc dans les macrophages
- 17h **Marat Minlebaev et son Directeur de recherche Roustem Khazipov,**
Inmed INSERM U901, Marseille
Les Oscillations Gamma Précoces synchronisent le Thalamus et le Cortex au cours du développement

** Entrée libre*

Informations : Service des Colloques de l'Académie des sciences - 01 44 41 43 87

colloques@academie-sciences.fr

<http://www.academie-sciences.fr>

Sara AL RAWI et son Directeur de recherche Vincent GALY

Laboratoire de Biologie du Développement, UMR7622, CNRS,
Université Pierre et Marie Curie, Paris



Comment les mitochondries des spermatozoïdes sont éliminées lors de la fécondation des ovocytes

Le patrimoine génétique d'un individu est principalement constitué de l'information codée par le génome du noyau des cellules auquel s'ajoute celui de compartiments cellulaires spécialisés dans la production d'énergie : les mitochondries. Alors que la reproduction sexuée conduit au brassage de l'information génétique en combinant dans l'embryon, le génome des noyaux de l'ovocyte et du spermatozoïde des parents, la transmission du génome des mitochondries quand à elle ne se fait que par voie maternelle : par l'ovocyte. Paradoxalement, lors de la fécondation, le spermatozoïde entier entre dans l'ovocyte en apportant ses mitochondries et leurs génomes, impliquant qu'il existe un mécanisme d'élimination de ces composants paternels pour qu'ils ne perdurent pas dans l'embryon. C'est en utilisant un petit ver comme modèle d'étude que nous avons découvert le mécanisme embryonnaire qui permet la digestion des composants indésirables du spermatozoïde et qui garantit la transmission exclusivement maternelle du génome mitochondrial.

Al Rawi S, Louvet-Vallée S, Djeddi A, Sachse M, Culetto E, Hajjar C, Boyd L, Legouis R, Galy V (2011). Postfertilization autophagy of sperm organelles prevents paternal mitochondrial DNA transmission Science, 334:1144-7

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

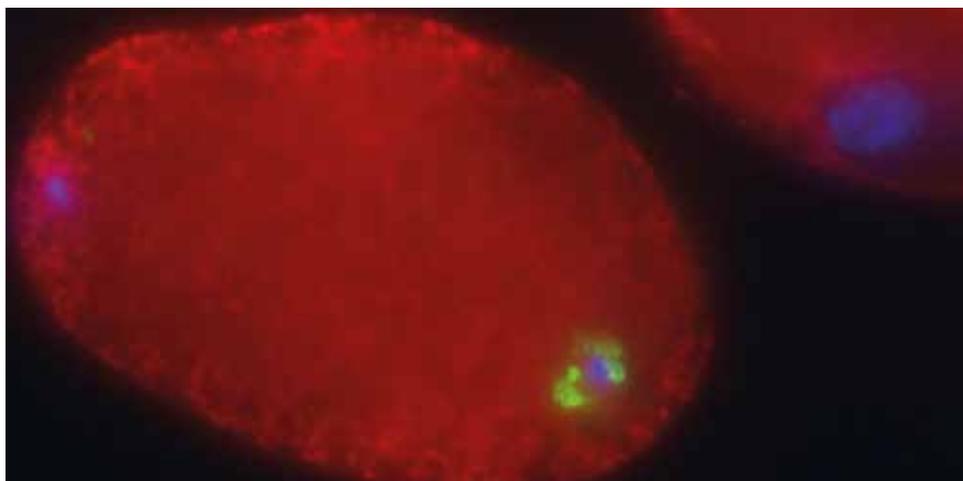
Je suis actuellement en 3eme année de thèse dans l'équipe C. elegans, Hérité et Développement du laboratoire de Biologie Du Développement, UMR7622, IBPS, à Paris

Thème de recherche :

Mon travail de thèse consiste à identifier les mécanismes permettant la reconnaissance spécifique, par la machinerie de l'autophagie, des mitochondries paternelles et de leur ADN après la fécondation. En identifiant ces mécanismes nous pourrions interférer avec cette reconnaissance et nous pourrions alors tester les conséquences du maintien des mitochondries et de leur ADN sur l'organisme et sa descendance et peut-être comprendre pourquoi la transmission uniparentale maternelle est largement répandue dans les organismes à reproduction sexuée.

Publication majeure :

Postfertilization autophagy of sperm organelles prevents paternal mitochondrial DNA transmission, Al Rawi S, Louvet-Vallée S, Djeddi A, Sachse M, Culetto E, Hajjar C, Boyd L, Legouis R, Galy V, Science. 2011 Oct 27



ALRAWI Autophagosomes (vert) dégradant les mitochondries spermatiques dans l'embryon de nématode

Hélène BOTELLA et son Directeur de recherche Olivier NEYROLLES

Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, CNRS,
Université de Toulouse 3



Comment le bacille de la tuberculose est empoisonné par le zinc dans les macrophages

Les macrophages sont des cellules du système immunitaire dont la fonction est d'ingérer les pathogènes par phagocytose et de les éliminer. Cette fonction de défense est assurée par un ensemble de mécanismes variés comprenant notamment l'acidification de la vacuole de phagocytose, appelée aussi phagosome, la production d'enzymes de dégradation des molécules microbiennes, et la génération de radicaux libres toxiques. Nous avons identifié ici un mécanisme nouveau utilisé par les macrophages pour détruire les microbes et basé sur l'accumulation massive de zinc dans les phagosomes. Ce métal, indispensable aux fonctions vitales, est toxique à fortes doses. Nous avons également montré que certains pathogènes comme le bacille de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, expriment des pompes d'efflux leur permettant de résister au stress métallique engendré par l'accumulation de zinc dans les phagosomes, et de parasiter les macrophages. Ces résultats permettent d'envisager des moyens nouveaux de lutte contre les pathogènes intracellulaires, incluant des cibles pour de nouveaux antibiotiques et des vaccins vivants atténués.

Botella H., Peyron P., Levillain F., Poincloux R., Poquet Y., Brandli I., Wang C., Tailleux L., Tilleul S., Charrière G.M., Waddell S.J., Foti M., Lugo-Villarino G., Gao Q., Maridonneau-Parini I., Butcher P.D., Castagnoli P.R., Gicquel B., de Chastellier C. & Neyrolles O. (2011). Mycobacterial p(1)-type ATPases mediate resistance to zinc poisoning in human macrophages. Cell Host & Microbe, 10:248-59

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Post-doctorant, Weill Cornell Medical College, New York

Thème de recherche :

Je travaille sur le rôle des protéines périplasmiques dans le maintien de l'homéostasie de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), agent étiologique de la tuberculose, face aux stress extracellulaires. Longtemps négligé, ce compartiment pourrait pourtant constituer une ligne de défense importante, offrant la capacité de percevoir rapidement les dangers et y répondre en relayant les signaux intracellulaires appropriés grâce aux protéines du périplasme. Interrompre ces événements devrait affaiblir la résistance de Mtb aux stress auxquelles il fait face durant l'infection.

Publication majeure :

Botella H, Peyron P, Levillain F, Poincloux R, Poquet Y, Brandli I, Wang C, Tailleux L, Tilleul S, Charrière GM, Waddell SJ, Foti M, Lugo-Villarino G, Gao Q, Maridonneau-Parini I, Butcher PD, Castagnoli PR, Gicquel B, de Chastellier C, Neyrolles O. Mycobacterial p(1)-type ATPases mediate resistance to zinc poisoning in human macrophages. Cell Host Microbe. 2011 Sep 15;10(3):248-59

Joanne CANONNE et son Directeur de recherche Susana RIVAS

Laboratoire des Interactions Plantes-Microorganismes,
CNRS/INRA 2594/441, Castanet Tolosan



Une nouvelle stratégie de virulence bactérienne pour inhiber les mécanismes de défense de la plante

Dans leur environnement, les plantes sont attaquées par divers microorganismes. Sans doute à cause de leur état sédentaire, elles ont développé un système de défense adapté et efficace. Cependant, au cours de l'évolution, certains agents parasitaires ont développé des stratégies leur permettant de contrer ces mécanismes de défense dans le but d'induire la maladie de la plante. À l'échelle moléculaire, certains agents pathogènes sont capables d'injecter des facteurs de virulence à l'intérieur de la cellule de l'hôte. Des travaux de recherche menés ces dernières années ont permis l'identification de protéines de virulence microbiennes, mais peu de données concernant leur cible chez l'hôte sont à ce jour disponibles. Nous avons identifié MYB30, un acteur clé de la mise en place de la défense chez la plante modèle *Arabidopsis*, comme étant une cible du facteur de virulence XopD de la bactérie *Xanthomonas campestris*. Ainsi, nous avons pu décrypter le mode d'action employé par XopD pour inhiber un régulateur positif de la résistance chez *Arabidopsis*, et de façon plus large, comprendre de quelle façon une bactérie peut contrer les mécanismes de défense de la plante.

Canonne J., Marino D., Jauneau A., Pouzet C., Brière C., Roby D., Rivas S. (2011). The Xanthomonas type III effector XopD targets the Arabidopsis transcription Factor MYB30 to suppress plant defense. The Plant Cell, 23:3498-511

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Je suis actuellement un Mastère spécialisé en Management de l'Innovation Technologique à Toulouse Business School (anciennement École Supérieure de Commerce) afin d'acquérir les outils permettant de valoriser la Science pour le monde de l'entreprise.

Thème de recherche :

J'ai participé à l'étude de la protéine MIEL1, un régulateur négatif de la réponse de défense de la plante. MIEL1 est en effet capable de conduire à la dégradation de MYB30, une protéine majeure pour la mise en place des mécanismes de résistance de la plante.

Publication majeure :

Marino, D., Froidure, S., Canonne, J., 2013, Nature Communications.

Chunlong CHEN et son Directeur de recherche Antonin MORILLON

Centre de Génétique Moléculaire, CNRS UPR 3404, Gif-sur-Yvette



«Illumination» de la matière noire des génomes : une nouvelle classe d'ARN non codants régulateurs chez la levure

Il est admis depuis longtemps qu'une partie seulement de chaque génome eucaryote est utilisée pour le codage des protéines (2% dans le cas du génome humain), le reste du génome étant assimilé à de la « matière noire ». Mais des travaux récents ont révélé que la quasi-totalité du génome produit en réalité un « transcriptome caché » constitué de très nombreux ARN non codants. Le rôle de certains de ces ARN dans la régulation de l'expression génétique et dans la stabilité des génomes commence à être compris, mais pour la majorité d'entre eux, leur fonction reste encore inconnue. Les travaux réalisés en collaboration par les équipes de Claude Thermes (CGM) et d'Antonin Morillon (CGM, Institut Curie) ont révélé une image inédite et spectaculaire de ce transcriptome caché, dans un organisme-modèle, la levure de boulanger *Saccharomyces cerevisiae*. En utilisant la technologie du séquençage à très haut-débit, nous avons mis en évidence une nouvelle famille de plus de 1600 ARN non codants, augmentant d'environ 30% la connaissance globale des gènes de la levure. Une fraction significative de ces ARN contrôle l'expression des gènes par le biais de modifications épigénétiques, renforçant ainsi l'idée que l'ARN non codant joue un rôle essentiel dans la régulation de l'expression génétique. Ces résultats posent les bases de futurs travaux, chez les eucaryotes supérieurs, sur la différenciation cellulaire ou sur des pathologies comme le cancer.

Van Dijk E.L., CHEN Chun-Long (co-first authors), d'Aubenton-Carafa Y., Gourvennec S., Kwapisz M., Roche V., Bertrand C., Silvain M., Legoix-Né P., Leoillet S., Nicolas A., Thermes C. & Morillon A. (2011). XUT, a novel class of antisense regulatory ncRNA in yeast. *Nature*. 475, 114-117.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

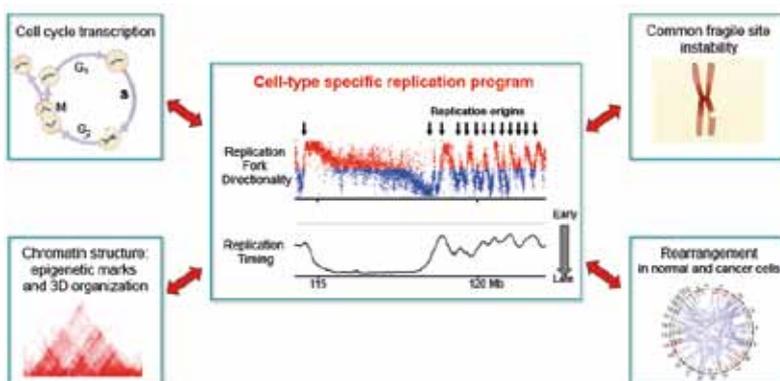
Chargé de recherche (CNRS), Institut de Biologie Intégrative de la Cellule - I2BC, CEA, CNRS, Université Paris-Sud, UMR 9198

Thème de recherche :

Avec une double expertise en biologie et en informatique, je continue à développer des approches de génomique pour étudier : (i) les liens entre les programmes de transcription et de réplication associés à l'organisation de la chromatine ; (ii) l'influence de ces programmes sur le paysage mutationnel des génomes ; (iii) l'impact de la dérégulation de ces programmes sur la stabilité des génomes ; (iv) l'implication de cette dérégulation dans des maladies chez l'homme.

Publication majeure :

Van Dijk E.L., CHEN C.L. (co-first authors), d'Aubenton-Carafa Y., Gourvennec S., Kwapisz M., Roche V., Bertrand C., Silvain M., Legoix-Né P., Leoillet S., Nicolas A., Thermes C. and Morrillon A. (2011) XUT, a novel class of antisense regulatory ncRNA in yeast. *Nature* 475, 114-117



Le programme de réplication régulation et impact sur la stabilité des génomes

Nadine LAGUETTE et son Directeur de recherche Monzel BENKIRANE

Laboratoire de Virologie Moléculaire UPR1142,
Institut de Génétique Humaine, Montpellier



Découverte de la protéine anti-VIH SAMHD1

Les facteurs de restriction sont des facteurs cellulaires qui bloquent l'infection virale à des étapes précises de sa réplication. Ces facteurs de restriction sont, dans la plupart des cas, contrecarrés par des protéines virales, ce qui permet aux virus de répliquer efficacement dans leurs cellules cibles. Il a été montré que le VIH-1 est incapable de répliquer dans les cellules de la lignée myéloïde et ceci est dû à l'expression par ces cellules d'un facteur de restriction. Parmi ces cellules, les cellules dendritiques (DCs) jouent un rôle clé dans l'initiation et la régulation de la réponse immunitaire antivirale (innée et spécifique). Le facteur de restriction présent dans ces cellules peut être ciblé par la protéine Vpx, présente dans le VIH-2 et les souches de SIV apparentées, mais absente du VIH-1. En isolant les protéines cellulaires interagissant avec Vpx, nous avons découvert que la protéine SAMHD1 est le facteur responsable de l'incapacité du VIH-1 à infecter les DCs. Grâce à son activité enzymatique ciblant les dNTPs, SAMHD1 inhibe la transcription inverse du génome viral, bloquant le cycle de réplication.

La découverte de SAMHD1 comme étant le facteur de restriction du VIH-1 dans les DCs, ouvre de nouvelles pistes de recherche, tant pour la compréhension de la biologie du VIH-1 et des réponses immunitaires antivirales que pour le développement de vaccins.

Laguette, N., Sobhian, B., Casartelli, N., Ringiard, M., Chable-Bessia, C., Segeral, E., Yatim, A., Emiliani, S., Schwartz, O., and Benkirane, M. (2011). SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. Nature 474, 654-657.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

CR2 CNRS, Equipe « Bases Moléculaires de l'Inflammation associée au Cancer », Institut de Génétique Humaine – CNRS UPR1142, Montpellier

Thème de recherche :

Nous avons identifié une nouvelle voie d'échappement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à la reconnaissance par le système immunitaire qui repose sur l'activation d'un complexe d'endonucléases à spécificité de structure (complexe SLX4) par la protéine accessoire Vpr du VIH. L'activation du complexe SLX4 permet d'éviter l'accumulation d'acides nucléiques viraux susceptibles d'activer la production d'interféron antiviral. Nous avons aussi pu montrer que le complexe SLX4 est impliqué dans la régulation de la production spontanée d'interféron.

Publication majeure :

"Premature activation of the SLX4 complex by Vpr promotes G2/M arrest and escape from innate immune sensing."
Laguette N, Brégnard C, Hue P, Basbous J, Yatim A, Larroque M, Kirchhoff F, Constantinou A, Sobhian B, Benkirane M. Cell. 2014 Jan 16;156(1-2):134-45. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.011. Epub 2014 Jan 9.

Distinctions :

2015 : ERC starting Grant

2012 : Sanofi-Pasteur Institute Young Investigator Award
SIDACTION "Prix jeune chercheur 2012"
Cold Spring Harbor RETROVIRUSES Meeting "Andy Kaplan Prize"

Marat MINLEBAEV et son **Directeur de recherche Roustem KHAZIPOV**

Inmed, INSERM U901, Marseille



Les Oscillations Gamma Précoces synchronisent le Thalamus et le Cortex au cours du développement

Au siècle dernier, Donald Hebb introduit sa célèbre théorie de plasticité synaptique en tant que base physiologique des processus d'apprentissage et mémoire. Cette théorie postule que les connections entre neurones sont renforcées si ces neurones déchargent de façon synchrone. Ces mécanismes Hebbiens sont considérés comme essentiels au développement des connections synaptiques durant l'ontogénèse. Cependant, les processus physiologiques à l'origine de cette plasticité développementale sont mal connus. Nous avons découvert que les patrons d'activité des réseaux immatures lors de l'oscillation gamma précoce (OGP) sont à l'origine de la plasticité Hebbienne des cartes sensorielles thalamo-corticales en développement. Les OGP facilitent la synchronisation, à la milliseconde près, de neurones thalamiques et corticaux alignés topographiquement. Lors des OGP, la réactivation répétée de l'activité, induite par une entrée sensorielle unique, facilite le renforcement à long terme des connections thalamo-corticales ("répétition mater studiorum est!"), aboutissant à des cartes corticales sensorielles hautement topographiques.

Minlebaev M., Colonnese M., Tsintsadze Timur, Sirota A., Khazipov R. (2001). Early Gamma Oscillations Synchronize Developing Thalamus and Cortex. Science, 334:226-229

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

CR1 à l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED/INSERM U901), Marseille

Thème de recherche :

Une carte corticale sensorielle se forme au cours de la période postnatale précoce. Nous avons montré que, pendant cette période, les neurones corticaux sont initialement raccordés à de multiples champs sensoriels. Et une ségrégation des champs récepteurs se produit quelques jours après la naissance. Nos résultats montrent que la carte sensorielle corticale subit une transition essentielle d'un état diffus vers un plus restreint et que son développement implique une compétition entre les entrées sensorielles pour leurs territoires corticales.

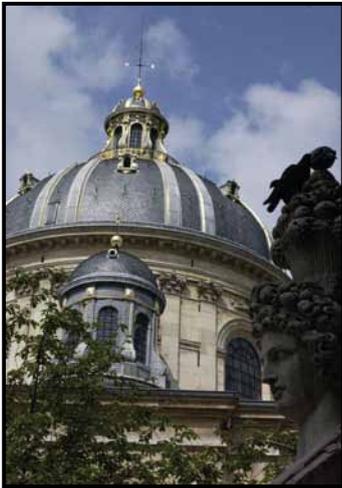
Publication majeure :

Mitrukhina O, Suchkov D, Khazipov R, Minlebaev M.//Imprecise Whisker Map in the Neonatal Rat Barrel Cortex, Cerebral Cortex. 2014

Présentation des lauréats 2013



« Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs »



Séance publique de
l'Académie des sciences
mardi 4 juin 2013 à 14h30

Grande salle des séances
23 quai de Conti – 75006 Paris

Les 6 premiers auteurs sont récompensés par 6 prix
AXA-Académie des sciences

Séance publique consacrée à six avancées majeures en biologie (2012-2013) présentées par leurs auteurs*

Programme

- 14h30 **Nicolas Garreau de Loubresse et son directeur de recherche Marat Yusupov,**
Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, CNRS UMR 7104 - Inserm U 964, Strasbourg
Le ribosome eucaryote dévoile sa structure à l'échelle atomique
- 15h **Elphège Nora et son directeur de recherche Edith Heard,**
Unité Génétique et Biologie du Développement, Institut Curie, CNRS UMR3215 - INSERM U934, Paris
Un nouveau principe fonctionnel de l'architecture des chromosomes
- 15h30 **Thomas Sexton et son directeur de recherche Giacomo Cavalli,**
Laboratoire de Chromatine et Biologie Cellulaire, Institut de Génétique Humaine, CNRS UPR 1142, Montpellier
Une carte tridimensionnelle du génome de la drosophile
- 16h **Monica Rolando et son directeur de recherche Carmen Buchrieser,**
Unité de Biologie des Bactéries intracellulaires, Institut Pasteur, CNRS UMR3525, Paris
Reprogrammation inédite des cellules hôtes par *Legionella pneumophila*
- 16h30 **Mariana Alonso et son directeur de recherche Pierre-Marie Lledo**
Unité de recherche de Perception et Mémoire, Institut Pasteur, CNRS UMR3571, Paris
Apprentissage et mémoire : le rôle des nouveaux neurones dévoilé
- 17h **Michael Lang et son directeur de recherche Virginie Orgogozo,**
Institut Jacques Monod, CNRS UMR7592, Université Paris Diderot, Paris
Comment une espèce de drosophile est devenue dépendante d'un cactus au cours de l'évolution

** Entrée libre*

Informations : Service des Colloques de l'Académie des sciences - 01 44 41 43 87

colloques@academie-sciences.fr

<http://www.academie-sciences.fr>

Mariana ALONSO et son Directeur de recherche Pierre-Marie LLEDO

Institut Pasteur, CNRS UMR3571, Paris



Apprentissage et mémoire : le rôle des nouveaux neurones dévoilé

Nombre de travaux ont démontré, dans les dernières années, que de nouveaux neurones peuvent être générés dans des structures très précises du cerveau adulte de tous les mammifères. Cependant la fonction de ces néo-neurones restait encore incertaine. Notre travail a mis en évidence le rôle exercé par les nouveaux neurones dans l'apprentissage et la mémoire des odeurs, chez la souris. Pour cela, nous avons mis au point un dispositif expérimental, résultant du mariage entre l'optique et la génétique, qui permet d'activer les neurones avec un simple faisceau de lumière bleue. De cette manière, nous avons montré que les néo-neurones activés facilitent l'apprentissage ainsi que la mémorisation de tâches olfactives difficiles. A l'inverse, les néo-neurones générés juste après la naissance du sujet ne confèrent aucun avantage cognitif. Ces résultats montrent que la technologie basée sur l'activation des neurones par la lumière permet d'étudier le devenir des cellules souches et la particularité des nouveaux neurones dans le cerveau adulte.

Alonso M., Lepousez G., Sebastien W., Bardy C., Gabellec MM., Torquet N., Lledo PM. (2012). Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. Nature Neuroscience, 15: 897-904.

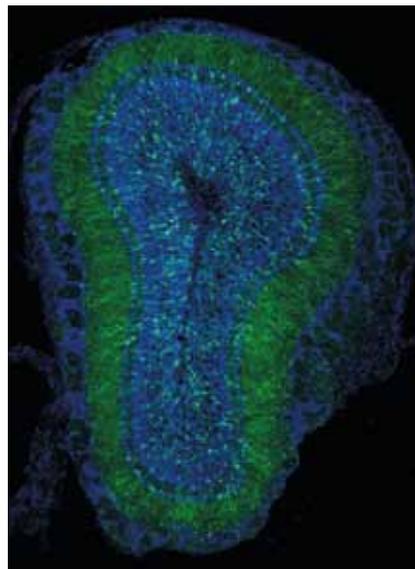
AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chargée de Recherche, Laboratoire de Perception et Mémoire, Département de Neurosciences, Institut Pasteur- Paris

Thème de recherche :

Depuis 2013, je continue mes recherches sur la fonction des nouveaux neurones générés dans le cerveau adulte. Notre travail a démontré, chez la souris, que ces nouveaux neurones facilitent l'apprentissage ainsi que la mémorisation de tâches complexes. Actuellement, mon projet de recherche vise à comprendre les mécanismes d'action de ces cellules sur le codage de la valeur des odeurs en utilisant l'optogénétique, une technique qui permet de contrôler l'activité des neurones grâce à la lumière.



La jouvence du cerveau adulte
Crédit M Alonso PM Lledo Institut Pasteur

Publication majeure :

2012- Alonso M, Lepousez G, Wagner S, Bardy C, Gabellec M-M, Torquet N, Lledo P-M. Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. Nat. Neurosci. 15, 897–904.

Nicolas GARREAU DE LOUBRESSE et son Directeur de recherche Yusupov MARAT

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire,
CNRS UMR7104 - Inserm U964, Strasbourg



Présent au sein de toutes les cellules, le ribosome est une machine moléculaire essentielle assurant le décodage de l'information génétique. Composé de plusieurs centaines de milliers d'atomes, le ribosome des organismes eucaryotes est 40% plus volumineux que son homologue bactérien. De ce fait, sa taille et sa complexité ont longtemps constitué un frein majeur à son étude structurale détaillée. Récemment, notre équipe a résolu la première structure cristallographique à haute résolution du ribosome eucaryote, provenant de la levure *Saccharomyces cerevisiae*, un organisme modèle en biologie. L'analyse de cette structure facilite la compréhension des relations structure/fonction à l'échelle atomique et fournit les bases moléculaires pour l'étude des caractéristiques uniques de la machinerie traductionnelle des eucaryotes, conservée au cours de l'évolution de la levure à l'Homme. Le degré de précision atteint aujourd'hui offre de précieuses informations pour le développement de nouveaux médicaments pour le traitement des maladies infectieuses causées par des parasites et des champignons pathogènes, des maladies génétiques et celui de certains cancers.

Ben-Shem A., Garreau de Loubresse N., Melnikov S., Jenner L., Yusupova G., Yusupov M. (2011) The structure of the eukaryotic ribosome at 3.0 Å resolution. Science, 334: 1524-29

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

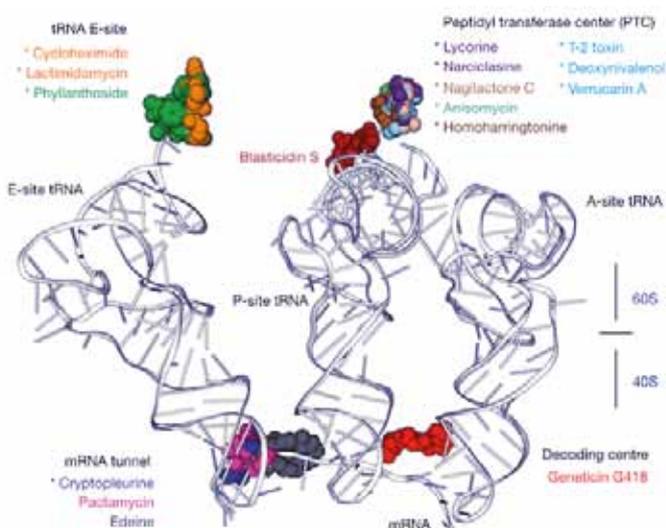
post-doctorant dans l'équipe du Prof. Peng YIN à Harvard Medical School et au Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering à Boston (MA, USA).

Thème de recherche :

Depuis l'obtention du prix, j'ai poursuivi l'étude structurale du ribosome eucaryote afin d'étudier une série d'inhibiteurs qui présentent un intérêt thérapeutique pour le traitement de certains cancers, de maladies infectieuses et génétiques. Je développe en ce moment de nouvelles technologies à l'interface de la biologie structurale et des nanotechnologies afin de repousser les limites de la cryo-microscopie électronique et de pouvoir utiliser cette technique pour le développement de nouveaux composés thérapeutiques et d'améliorer notre compréhension des mécanismes biologiques.

Publication majeure :

Garreau de Loubresse N., Prokhorova I., Holtkamp W., Rodnina M., Yusupova G., and Yusupov M. (2014) Structural basis for the inhibition of the eukaryotic ribosome. Nature.



Michael LANG et son Directeur de recherche Virginie ORGOGOZO

Institut Jacques Monod, CNRS UMR7592, Université Paris Diderot, Paris



Comment une espèce de drosophile est devenue dépendante d'un cactus au cours de l'évolution

La mouche *Drosophila pachea* ne peut pas survivre sans son cactus hôte. Ce cactus est une plante menacée, qui, si elle est amenée à disparaître, entraînera donc probablement avec elle l'extinction de l'espèce *Drosophila pachea*. Nous avons identifié plusieurs mutations qui ont rendu la mouche *Drosophila pachea* incapable de produire des molécules essentielles à sa croissance et à sa reproduction, et qui l'ont ainsi étroitement liée au cactus, seule plante du désert à produire les substances dont elle a besoin. Même si ces mutations rendent *Drosophila pachea* tributaire de son hôte, elles permettent aussi un meilleur taux de survie sur le cactus. Nos travaux montrent donc que l'évolution peut sélectionner des mutations qui confèrent un avantage à court terme – ici une meilleure survie sur le cactus – même si à long terme ces mutations peuvent conduire à la disparition de l'espèce.

Lang M, Murat S, Clark AG, Gouppil G, Blais C, Matzkin LM, Guittard E, Yoshiyama-Yanagawa T, Kataoka H, Niwa R, Lafont R, Dauphin-Villemant C and Orgogozo V. (2012). Mutations in the neverland gene turned Drosophila pachea into an obligate specialist species. Science, 337: 1658-61

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chercheur CR2 (CNRS), Institut Jacques Monod UMR7592, Paris, équipe de Virginie Orgogozo „Evolution des Drosophiles“, depuis d'Octobre 2014

Thème de recherche :

Je travaille sur l'évolution de la morphologie des pièces génitales de *Drosophila pachea* et d'espèces proches, particulièrement sur le développement d'une asymétrie droite-gauche chez le mâle. J'essaye de mieux comprendre l'effet du comportement des animaux sur le changement morphologique.

Publication majeure :

Lang M, Murat S, Clark AG, Gouppil G, Blais C, Matzkin LM, Guittard E, Yoshiyama-Yanagawa T, Kataoka H, Niwa R, Lafont R, Dauphin-Villemant C and Orgogozo V, Mutations in the neverland gene turned Drosophila pachea into an obligate specialist species. Science 2012 Sep 28;337(6102):1658-61



Région de Vizcaino, le désert de Sonora au Mexique, où vit l'espèce *Drosophila pachea*.

Elphège NORA et son Directeur de recherche Edith HEARD

Institut Curie, CNRS UMR3215 - INSERM U934, Paris



Un nouveau principe fonctionnel de l'architecture des chromosomes

Nos travaux ont démontré l'existence d'un principe architectural des chromosomes jusqu'alors inconnu, qui repose sur leur segmentation en une série de larges domaines successifs. En combinant des techniques moléculaires et cytologiques de pointe nous avons établi que les régions chromosomiques appartenant au même domaine se contactent physiquement dans le noyau de la cellule, alors que les régions n'appartenant pas au même domaine sont spatialement ségréguées les unes des autres. Des analyses complémentaires basées sur la génétique expérimentale et la bio-informatique nous ont en outre permis de comprendre les mécanismes contrôlant cette organisation, et de prouver qu'elle est cruciale pour la régulation des gènes présents dans ces différents domaines chromosomiques. Nous poursuivons actuellement la dissection des mécanismes moléculaires à l'origine de ce phénomène et caractérisons leur importance dans le contrôle de l'activité génique au cours du développement.

Nora E.P., Lajoie B.R., Schulz E.G., Giorgetti L., Okamoto I., Servant N., Piolot T., van Berkum N.L., Meisig J., Sedat J., Gribnau J., Barillot E., Blüthgen N., Dekker J. & Heard E. (2012). Spatial Partitioning of the Regulatory Landscape of the X-inactivation Centre. Nature, 485: 381-5

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Post-doc au Gladstone Institute dans le laboratoire de Dr Benoit Bruneau, San Francisco

Thème de recherche :

Je continue à étudier le rôle de l'architecture des chromosomes ainsi que les mécanismes qui leur permettent d'adopter cette organisation au sein de la cellule. En particulier je développe des outils cellulaires pour comprendre le comment l'ADN non codant module l'activité des gènes codants.

Publication majeure :

Nora et al., Spatial partitioning of the regulatory landscape of the X-inactivation center, Nature (2012)

Monica ROLANDO et son Directeur de recherche Carmen BUCHRIESER

Institut Pasteur, CNRS UMR 3525, Paris



Reprogrammation inédite des cellules hôtes par *Legionella pneumophila*

Legionella pneumophila est l'agent principal de la maladie du légionnaire ou légionellose, une pneumonie atypique souvent fatale si elle n'est pas traitée rapidement. Les légionnelles sont des bactéries vivant en milieu aquatique et affectionnant particulièrement les eaux tièdes. Elles parasitent habituellement les amibes, protozoaires qui prolifèrent dans l'eau, mais sont également capables d'infecter l'homme par le biais d'aérosols. Cette bactérie est capable de détourner les fonctions de la cellule hôte à son profit, causant la mort de cette cellule. Nous avons mis en évidence un mécanisme qui permet à la bactérie de « reprogrammer » l'expression des gènes des cellules qu'elle infecte. Ce mécanisme, jamais observé auparavant en remodelant la chromatine, facilite la survie et la prolifération de *Legionella pneumophila* pendant l'infection. Ces travaux apportent un éclairage inédit sur les tactiques employées par les bactéries pour manipuler les cellules hôtes et fournissent de nouveaux outils pour modifier l'expression génétique dans les cellules de mammifère.

Rolando M., Sanulli S., Rusniok C., Gomez-Valero L., Bertholet C., Sahr T., Margueron R., and Buchrieser C. (2013). Legionella pneumophila Effector RomA Uniquely Modifies Host Chromatin to Repress Gene Expression and Promote Intracellular Bacterial Replication. Cell Host & Microbe, 13: 1–11.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chercheur contractuel, Institut Pasteur, Unité de Biologie des Bactéries Intracellulaires, Paris

Thème de recherche :

Depuis l'obtention du prix je travaille toujours à l'Institut Pasteur sur le modèle de *Legionella pneumophila*. Le travail qui m'a permis d'obtenir ce prix portait sur l'étude des modifications épigénétiques induites par *L. pneumophila* au cours de l'infection. Or, nous avons identifié d'autres facteurs et mécanismes qui contribuent à ces modifications de la cellule hôte, je poursuis donc dans ce domaine très passionnant de la microbiologie nucléaire.

Publication majeure :

Rolando, M. & Buchrieser, C. Legionella pneumophila type IV effectors hijack the transcription and translation machinery of the host cell. Trends in Cell Biology (2014). doi:10.1016/j.tcb.2014.06.002



Thomas SEXTON et son Directeur de recherche Giacomo CAVALLI

Institut de Génétique Humaine, CNRS UPR 1142, Montpellier



Une carte tridimensionnelle du génome de la drosophile

Le génome se replie à l'intérieur du noyau, mais les gènes qui doivent être accessibles, pour que les facteurs les activent, ne sont pas les mêmes dans chaque type cellulaire. Depuis des années, les preuves que l'arrangement spatial des chromosomes contrôle l'activité de certains gènes s'accumulent : par exemple, les gènes activés par le même facteur de transcription peuvent co-localiser, uniquement dans les cellules où les gènes sont co- exprimés. Néanmoins, jusqu'à récemment, nous ne pouvions étudier que la topologie de quelques gènes à la fois. Récemment, nous avons cartographié la structure tridimensionnelle du génome des embryons de drosophile, mettant en évidence quelques principes majeurs du repliement des chromosomes qui ont d'importantes implications concernant le contrôle des gènes. En particulier, nous avons découvert, comme l'étude réalisée par Elphege Nora et Edith Heard, que le génome est organisé par modules regroupés ou domaines topologiques qui contiennent des gènes partageant la même activité et profils de régulation. Nous avons aussi découvert des réseaux d'interaction entre des domaines topologiques de même type, indiquant que le repliement des chromosomes est un mécanisme fondamental contrôlant l'activation des gènes.

Sexton T., Yaffe E., Kenigsberg E., Bantignies F., Leblanc B., Hoichman M., Parrinello H., Tanay A. and Cavalli G. (2012). Three-dimensional folding and functional organization principles of the Drosophila genome. Cell, 148 : 458-472

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Je suis chef d'équipe a l'IGBMC, Illkirch/Strasbourg, depuis janvier 2014

Thème de recherche :

Les recherches menées dans notre équipe visent à comprendre la relation entre la conformation tridimensionnelle du génome et ses fonctions comme la transcription des gènes.. Nos travaux vont montrer comment des réseaux de gènes peuvent être régulés de manière coordonnée, mais permettront également de mieux connaître les pathologies liées aux cellules T comme la leucémie. Enfin, la conception de domaines chromatiniens autonomes, pourrait permettre le développement de nouveaux outils pour la thérapie génique.

Publication majeure :

T. Sexton and G. Cavalli. The role of chromosome domains in shaping the functional genome. Cell, 160

Distinction :

Lauréat ATIP-Avenir

Présentation des lauréats 2014



« Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs »



Séance publique de
l'Académie des sciences
mardi 10 juin 2014 à 14h30

Grande salle des séances
23 quai de Conti – 75006 Paris

Les 6 premiers auteurs sont récompensés par 6 prix AXA-Académie des sciences

Séance publique consacrée à six avancées majeures en biologie (2013-2014) présentées par leurs auteurs*

Programme

- 14h30 **Benjamin Ezraty et son directeur de recherche Frédéric Barras**
Laboratoire Chimie Bactérienne, CNRS-Aix Marseille Université-UMR7283, Institut Microbiologie Méditerranée, Marseille
Le rôle du fer dans la résistance des bactéries aux antibiotiques
- 15h **Irene Dang et son directeur de recherche Alexis Gautreau**
Laboratoire d'Enzymologie et Biochimie Structurales, CNRS UPR3082, Gif-sur-Yvette
Migration cellulaire: découverte d'Arpin, un frein qui permet à la cellule de tourner
- 15h30 **Ana Jimenez et son directeur de recherche Franck Perez**
Institut Curie – Compartimentation et Dynamique Cellulaire, CNRS UMR144, Paris
Des ESCRTs au secours des membranes plasmiques endommagées
- 16h **Marianne Bjordal et son directeur de recherche Pierre Leopold**
Institut de Biologie Valrose, Université Nice Sophia Antipolis, CNRS UMR7277, Inserm U1091, Nice
La perception des nutriments par le cerveau et le contrôle de la prise alimentaire
- 16h30 **Filipe De Vadder et son directeur de recherche Gilles Mithieux**
Université Claude Bernard, Nutrition et Cerveau, Inserm U855, Lyon
Dialogue neuronal intestin-cerveau initié par le microbiote intestinal
- 17h **Céline Bellard et son directeur de recherche Franck Courchamp**
Laboratoire d'Ecologie Systématique et Evolution, Université Paris Sud, CNRS UMR8079, Orsay
Conséquences du changement climatique sur les invasions biologiques

** Entrée libre*

Informations : Service des Colloques de l'Académie des sciences - 01 44 41 43 87

colloques@academie-sciences.fr

<http://www.academie-sciences.fr>



Céline BELLARD et son Directeur de recherche Franck COURCHAMP

Laboratoire d'Ecologie Systématique et Evolution, université Paris Sud,
CNRS UMR8079, Orsay

Conséquences du changement climatique sur les invasions biologiques

Les invasions biologiques sont reconnues comme l'une des plus grandes menaces qui pèsent sur la biodiversité. Il s'agit d'espèces introduites par l'Homme dans des écosystèmes où elles n'ont pas évolué, et où elles ont un impact écologique et/ou économique significatif. Le changement climatique pourrait avoir des conséquences importantes sur les invasions biologiques. Nous avons modélisé les réponses aux effets du changement climatique de 100 espèces envahissantes considérées comme les plus dangereuses au monde. Ce travail a permis de montrer que des modifications importantes de répartitions spatiales des espèces invasives allaient avoir lieu, en particulier chez les plantes, les invertébrés et les amphibiens. Ainsi, nous avons mis en évidence que le changement climatique ne causera pas nécessairement d'augmentation de l'aire envahie pour toutes les espèces. Cependant, les invasions biologiques deviendront ou resteront particulièrement préoccupantes pour certaines espèces et dans certaines régions du monde, en particulier en Europe, dans le nord-est américain et l'Océanie. Outre les implications fondamentales pour une meilleure compréhension des synergies entre les processus majeurs à l'origine de la perte de la biodiversité, ces résultats ont des implications essentielles pour l'écologie appliquée, notamment pour la conservation des écosystèmes.

Bellard C., Thuiller W., Leroy B., Genovesi P., Bakkenes M. and Courchamp F (2013). Will climate change promote future invasions? Global Change Biology. 19/12 : 3740–3748.

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Post doc au CBER (Center for biodiversity and environment research), University College of London, United Kingdom

Thème de recherche :

Je poursuis mon travail de thèse en cherchant à identifier les traits d'histoire de vie qui confèrent un avantage aux espèces invasives. Mon travail porte également sur la détermination des propriétés des écosystèmes qui les rendent vulnérables ou résistants aux invasions biologiques. Ces travaux permettront notamment d'évaluer à court et moyen termes les espèces qui risquent de devenir problématiques et de mettre en place des mesures de prévention efficace.

Publication majeure :

Bellard, C., Bertelsmeier, C., Leadley, P., Thuiller, W., & Courchamp, F. (2012). Impacts of climate change on the future of biodiversity. Ecology Letters, 15(4), 365–377. doi:10.1111/j.1461-0248.2011.01736.x

Distinctions :

2012 : Lauréate de la bourse l'Oreal France-Unesco

Marianne BJORDAL et son **Directeur de recherche Pierre LEOPOLD**

Institut de Biologie Valrose, université Nice Sophia Antipolis,
CNRS UMR7277, Inserm U1091, Nice



La perception des nutriments par le cerveau et le contrôle de la prise alimentaire

Une nourriture équilibrée est la condition requise pour une croissance harmonieuse, un état de santé satisfaisant et une reproduction efficace. Pour assurer un équilibre en composés essentiels, les espèces animales ont développé un système de reconnaissance très sensible permettant le rejet d'une nourriture incomplète. Ainsi, l'absence d'un seul acide aminé essentiel dans la nourriture induit un arrêt de la prise alimentaire suivi de la recherche d'une nourriture plus équilibrée. Nous avons entrepris l'étude des bases neuronales de ce comportement en utilisant le modèle simple de la drosophile. Nous avons identifié trois neurones dans le cerveau de la drosophile capables de détecter une carence en acides aminés essentiels et de déclencher un comportement de rejet. Ces neurones dopaminergiques utilisent l'activité d'une protéine kinase conservée de la levure à l'homme appelée GCN2 dont l'activation par la carence induit la libération de dopamine par un processus que nous avons en partie décrypté. Les régulations moléculaires mises en jeu sont conservées de la drosophile à l'homme, apportant une démonstration supplémentaire du rôle majeur joué par les circuits dopaminergiques dans le contrôle de la prise alimentaire.

Bjordal M., Arquier N., Kniazeff J., Philippe Pin J. and Léopold P. (2014) Sensing of Amino Acids in a Dopaminergic Circuitry Promotes Rejection of an Incomplete Diet in Drosophila. Cell, 156(3) : 510-521

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Chercheur postdoctoral , Equipe Pierre Léopold, institut de Biologie Valrose (iBV), CNRS UMR 7277 / INSERM UMR 1091 / UNS, Nice

Thème de recherche :

Nous nous intéressons au rôle du cerveau comme organe senseur capable d'intégrer l'information nutritionnelle. Nous avons précédemment identifié un groupe de trois neurones dopaminergiques qui détectent les déséquilibres en acides aminés essentiels et déclenchent un arrêt de la prise alimentaire. Nous poursuivons la caractérisation d'autres circuits neuronaux qui intègrent les valeurs nutritionnelles et modifient la prise alimentaire et l'homéostasie métabolique. SLX4) par la protéine accessoire Vpr du VIH. L'activation du complexe SLX4 permet d'éviter l'accumulation d'acides nucléiques viraux susceptibles d'activer la production d'interféron antiviral. Nous avons aussi pu montrer que le complexe SLX4 est impliqué dans la régulation de la production spontanée d'interféron.

Publication majeure :

Bjordal M, Arquier N, Kniazeff J, Pin JP, Leopold P, Cell. 2014; 156: 510–521

Irene DANG

et son **Directeur de recherche Alexis GAUTREAU**

Laboratoire d'Enzymologie et Biochimie Structurales, CNRS UPR3082,
Gif-sur-Yvette



Migration cellulaire : découverte d'Arpin, un frein qui permet à la cellule de tourner

La migration cellulaire requiert la projection de la membrane cellulaire sous l'action d'une force fournie par la polymérisation d'actine. Le complexe Arp2/3 est la machine moléculaire qui polymérise l'actine sous forme de réseaux branchés rigides. L'interrupteur moléculaire, appelé Rac, active l'activateur du complexe Arp2/3. Nous avons découvert une nouvelle protéine que nous avons appelée Arpin, qui inhibe Arp2/3. De manière surprenante, Rac active aussi Arpin, l'inhibiteur du complexe Arp2/3. Nous avons montré que cette signalisation contradictoire permet à la cellule de contrôler finement sa vitesse et sa direction de migration. Sous certains régimes, elle permet de générer des comportements oscillants, caractérisés par des cycles de protrusion et de rétraction de la membrane. De manière générale, Arpin inhibe la migration cellulaire. Dans le cancer du sein, les cellules tumorales invasives, capables de générer des métastases, perdent l'expression de cette protéine inhibitrice et cette perte d'expression est associée à un mauvais pronostic pour les patientes.

*Dang I., Gorelik R., Sousa-Blin C., Derivery E., Guérin C., Linkner J., Nemethova M., Dumortier J.G., Giger F.A., Chipysheva T.A., Ermilova V.D., Vacher S., Campanacci V., Herrada I., Planson A.G., Fetics S., Henriot V., David V., Oguievetskaia K., Lakisic G., Pierre F., Steffen A., Boyreau A., Peyriéras N., Rottner K., Zinn-Justin S., Cherfils J., Bièche I., Alexandrova A.Y., David N.B., Small J.V., Faix J., Blanchoin L. and Gautreau A. (2013). Inhibitory signalling to the Arp2/3 complex steers cell migration. *Nature*, 503(7475):281-4*

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Post Doctorat, Laboratoire de Biochimie CNRS - Ecole Polytechnique UMR 7654 – 0181, Gif-Sur-Yvette

Thème de recherche :

Les travaux de recherches menés au cours de ma thèse ont abouti à la découverte d'une nouvelle protéine appelée Arpin, qui inhibe la formation de lamellipodes, protrusions de membranes essentielles à la migration des cellules. La migration cellulaire est un mécanisme complexe et finement régulé. Aujourd'hui, je m'intéresse à son mode de régulation: nous avons identifié une protéine partenaire avec laquelle Arpin interagit. Ainsi, les travaux préliminaires montrent que ce partenaire inhiberait l'activité d'Arpin dans le cytosol.

Publication majeure :

"Inhibitory signalling to the Arp2/3 complex steers cell migration" I.Dang, R.Gorelik, C.Sousa-Blin, & al., Nature, 2013

Distinction :

2013 : Lauréate Bourse L'Oréal France-Unesco « Pour les femmes et la science »

Filipe DE VADDER

et son **Directeur de recherche Gilles MITHIEUX**

Université Claude Bernard, Nutrition et Cerveau, Inserm U855, Lyon



Dialogue neuronal intestin-cerveau initié par le microbiote intestinal

L'obésité et ses pathologies associées telles que le diabète gras sont liées à une alimentation de mauvaise qualité, souvent trop riche en graisse et en sucre et déficiente en certains nutriments. Parmi ces nutriments, les fibres alimentaires solubles (qu'on trouve dans les fruits et les légumes) sont connues pour leurs effets anti-diabète et anti-obésité, bien que les mécanismes de ces effets étaient largement méconnus. Les fibres solubles sont fermentées par le microbiote intestinal, produisant des acides gras à courte chaîne (AGCC). On pensait généralement que des modifications induites de la composition du microbiote intestinal pouvaient avoir un rôle dans les effets bénéfiques des fibres.

En fait, nous avons démontré que les bénéfices des fibres dépendaient d'une fonction intestinale spécifique : la production de novo de glucose, aussi appelée néoglucogenèse. Cette fonction instaure un dialogue nerveux intestin-cerveau qui induit des bénéfices métaboliques. En utilisant des modèles de rongeurs, nous avons démontré que ce n'est pas la modification de la composition du microbiote, mais bien l'induction de la néoglucogenèse intestinale par les AGCC, qui est le lien causal entre les régimes riches en fibres et les effets anti-diabète et anti-obésité observés.

De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchamp, A., Bäckhed, F., and Mithieux, G. (2014). Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. Cell 156, 84-96

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Post-Doctorant dans le laboratoire de Fredrik Bäckhed (Wallenberg Laboratory, University of Gothenburg) à Göteborg, Suède.

Thème de recherche :

Mon projet actuel consiste à étudier les interactions entre le microbiote intestinal et le système nerveux périphérique. Particulièrement, ma thématique de recherche s'articule autour de deux axes majeurs:

1. Comment les bactéries intestinales influencent-elles le système nerveux entérique?
2. Comment les bactéries intestinales influencent-elles les systèmes centraux de régulation de l'homéostasie énergétique via le système nerveux périphérique?

Publication majeure :

De Vadder F et al., Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. Cell 156, 84-96 (2014).

Benjamin EZRATY

et son Directeur de recherche Frédéric BARRAS

Laboratoire de Chimie Bactérienne, Institut de Microbiologie de la Méditerranée, CNRS- université Aix-Marseille



Le rôle du fer dans la résistance des bactéries aux antibiotiques

En 2007, le laboratoire du Prof. J.J. Collins proposait que les antibiotiques tuent les bactéries en dérégulant la chaîne respiratoire et la biosynthèse des co-facteurs fer-soufre (Fe-S), l'ensemble aboutissant à la production d'un stress oxydatif fatal. Ce modèle fut reçu avec surprise et scepticisme puisque les antibiotiques exercent leur pouvoir létal en absence d'oxygène. De fait, nous n'avons pas observé de lien entre stress oxydatif et antibiotiques. De plus, nous montrons que la chaîne respiratoire et les centres Fe-S sont effectivement au coeur de l'action de certains antibiotiques, mais pour des raisons indépendantes du stress oxydatif. Les centres Fe-S sont essentiels au fonctionnement de la chaîne respiratoire et celle-ci est essentielle pour l'import des antibiotiques. Ainsi nous montrons que tout dysfonctionnement dans l'un ou l'autre de ces processus conduit à une résistance accrue aux antibiotiques. Nous validons ce modèle en montrant que la limitation en fer, donc en co-facteurs Fe-S, diminue l'efficacité des antibiotiques en diminuant leur import.

Ezraty B., Vergnes A., Banzhaf M., Duverger Y., Huguenot A., Brochado A.R., Su SY., Espinosa L., Loiseau L., Py B., Typas A. and Barras F. (2013). Fe-S cluster biosynthesis controls uptake of aminoglycosides in a ROS- less death pathway. Science, 340:1583-7

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

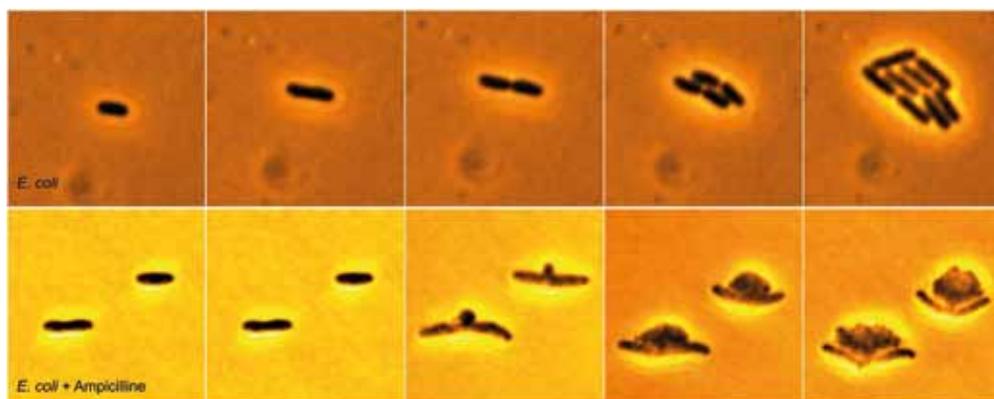
Chercheur CNRS, Laboratoire de Chimie Bactérienne, Institut de Microbiologie de la Méditerranée, Marseille

Thème de recherche :

Mes travaux portent sur l'impact du stress oxydant sur les organismes vivants. En utilisant la bactérie modèle *Escherichia coli*, j'étudie les systèmes de réparation des protéines oxydées ainsi que l'importance de l'homéostasie du fer lors d'un stress oxydant. Récemment, mes travaux m'ont amené à m'intéresser aux antibiotiques et à leur efficacité en fonction de la teneur en fer dans l'environnement.

Publication majeure :

Benjamin Ezraty, Alexandra Vergnes, Manuel Banzhaf, Yohann Duverger, Allison Huguenot, Ana Rita Brochado, Shu-Yi Su, Leon Espinosa, Laurent Loiseau, Béatrice Py, Athanasios Typas, Frédéric Barras (2013) Fe-S Cluster Biosynthesis Controls Uptake of Aminoglycosides in a ROS- Less Death Pathway. Science, 340, 1583-7.



Observation microscopique au cours du temps du traitement d *E. coli* par l'ampicilline

Ana JIMENEZ

et son Directeur de recherche Franck PEREZ

Institut Curie - Compartimentation et Dynamique Cellulaire,
CNRS UMR144, Paris



Des ESCRTs au secours des membranes plasmiques endommagées

Les cellules vivantes sont délimitées par une membrane, nommée «membrane plasmique », qui leur permet d'interagir de façon contrôlée avec leur environnement. Cependant, de nombreux facteurs, mécaniques, chimiques, ou biologiques (comme des toxines bactériennes) peuvent compromettre l'intégrité et donc le rôle protecteur de cette membrane. La réparation rapide de ces dommages est essentielle pour assurer la survie des cellules. Nous avons montré que les cellules sont capables de se débarrasser de ces dommages grâce à l'activation d'un complexe de protéines appelé ESCRT. Les protéines ESCRTs sont connues pour leur rôle dans la scission du pont reliant les deux cellules filles à la fin de la division cellulaire et dans le bourgeonnement du virus VIH à la surface de cellules. Alliant l'imagerie de cellules vivantes, l'observation à haute résolution et des approches de modélisation quantitatives, nos expériences montrent que les protéines ESCRTs sont également capables de séparer des portions de membrane plasmique endommagée du reste de la membrane et d'assurer ainsi la survie cellulaire.

Jimenez, A.J., Maiuri P., Lafaurie-Janvore J., Divoux S., Piel M. and Perez F. (2014) ESCRT machinery is required for plasma membrane repair. Science, 343(6174) : 1247136

AUJOURD'HUI :

Fonction actuelle :

Post-doc au laboratoire "Physics of Cytoskeleton and Morphogenesis", dirigé par Laurent Blanchoin et Manuel Théry.

Thème de recherche :

Depuis l'obtention du prix Axa-Académie des Sciences j'ai démarré un projet post-doctoral pendant lequel je cherche à comprendre les mécanismes du positionnement du centrosome dans les cellules humaines et notamment de quantifier les contributions des différents types de cytosquelette ainsi que la contribution des interactions du centrosome avec d'autres composants cellulaires comme le noyau.

Publication majeure :

ESCRT machinery is required for plasma membrane repair.
Jimenez AJ, Maiuri P, Lafaurie-Janvore J, Divoux S, Piel M, Perez F.

Présentation des lauréats 2015



« Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs »



Séance publique de
l'Académie des sciences
Mardi 26 mai 2015 à 14h30

Grande salle des séances
23 quai de Conti – 75006 Paris

Les 6 premiers auteurs sont récompensés par 6 prix
AXA-Académie des sciences

Séance publique consacrée à six avancées majeures en biologie (2014-2015) présentées par leurs auteurs*

Programme

- 14h30 **Bérangère Pinan-Lucarré et son directeur de recherche Jean-Louis Bessereau**
Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5534, 69622 Villeurbanne
Organiser la synapse et déterminer son identité grâce à la Punctine
- 15h **Raphaël Méheust et son directeur de Recherche Sylvain Billiard**
Unité Evo-Eco-Paléo, Université Lille 1, CNRS UMR8198, F-59655 Villeneuve d'Ascq cedex
Contrôle d'une hiérarchie de dominance par des petits ARNs non codants chez *Arabidopsis*
- 15h30 **Aurore Fleurie et son directeur de Recherche Christophe Grangeasse**
Bases moléculaires et structurales des systèmes infectieux, CNRS UMR5086, Université de Lyon 1, 69007 LYON
Division de la cellule bactérienne : au commencement était une balise moléculaire
- 16h **Karim Majzoub et son directeur de recherche Jean-Luc Imler**
Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS UPR9022, 67084 Strasbourg Cedex
Découverte d'une protéine impliquée dans la traduction sélective: des virus d'insectes à l'hépatite C
- 16h30 **Adel Al Jord et son directeur de Recherche Alice Meunier**
Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure, Inserm U1024, CNRS UMR8197, 75005 Paris
De 2 à 100: Comment une cellule amplifie ses centrioles pour nucléer des cils motiles
- 17h **Mathieu Pinot et son directeur de Recherche Bruno Antony**
Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS UMR7275, Université de Nice, 06560 Valbonne
Voyage au coeur de la biomécanique des Oméga-3

* *Entrée libre*

Informations : Service des Colloques de l'Académie des sciences - 01 44 41 43 87

colloques@academie-sciences.fr

<http://www.academie-sciences.fr>

Adel AL JORD

et son Directeur de recherche Alice MEUNIER

Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure, Inserm U1024,
CNRS UMR8197, 75005 Paris



De 2 à 100: Comment une cellule amplifie ses centrioles pour nucléer des cils motiles

Le centrosome, composé d'un centriole père et d'un centriole fils, est le centre organisateur du squelette de la cellule. La duplication symétrique de ces deux centrioles est cruciale pour le partage équilibré du matériel génétique au cours de la division cellulaire. Contrairement aux cellules en division, les cellules multiciliées produisent une centaine de centrioles pour nucléer le même nombre de cils motiles et propulser les liquides physiologiques. L'origine de ces centrioles n'était pas connue jusque-là. En couplant la vidéomicroscopie à des microscopies hautement résolutes, nous avons montré que les centrioles sont massivement amplifiés par le centrosome préexistant. Nous avons par ailleurs établi que 90% de ces nouveaux centrioles bourgeonnent séquentiellement à partir du centriole fils, le désignant ainsi comme le centre amplificateur des centrioles. La découverte de cette nouvelle asymétrie du centrosome permet d'appréhender avec un nouvel angle, les ciliopathies ainsi que l'amplification pathologique de centrioles associée aux microcéphalies et aux tumeurs.

Al Jord A, Lemaitre AI, Delgehyr N, Faucourt M, Spassky N, Meunier A* (2014). Centriole amplification by mother and daughter centrioles differs in multiciliated cells. Nature, 516:104-7*

* Co-corresponding auteurs

Aurore FLEURIE

et son Directeur de recherche Christophe GRANGEASSE

Bases moléculaires et structurales des systèmes infectieux, CNRS UMR5086,
Université de Lyon 1, 69007 LYON



Division de la cellule bactérienne : au commencement était une balise moléculaire...

La multiplication de la plupart des bactéries se fait par division binaire d'une cellule mère en deux cellules filles, avec un partage équivalent du matériel génétique. La mise en place du site de division au centre de la bactérie est donc une étape critique dans ce processus. Dans cette étude, nous avons caractérisé un nouveau système de positionnement de la machinerie de division au centre de la cellule. Ce processus repose sur une protéine que nous avons appelé MapZ et qui joue le rôle d'une balise moléculaire marquant de manière permanente le milieu de la cellule. Le gène codant la protéine MapZ est retrouvé dans le génome de nombreuses bactéries suggérant que ce processus de positionnement du site de division serait largement répandu. Ces travaux ouvrent ainsi la voie à de nouvelles approches dans la lutte contre les infections bactériennes. En bloquant la fonction de la protéine MapZ, il sera possible d'altérer la capacité des bactéries à se diviser, et ainsi de limiter leur multiplication et leur capacité d'infection.

Fleurie A, Lesterlin C*, Manuse S*, Zhao C, Cluzel C, Lavergne JP, Franz-Wachtel M, Macek B, Combet C, Kuru E, VanNieuwenhze MS, Brun YV, Sherratt D, Grangeasse C (2014). MapZ marks the division sites and positions FtsZ rings in Streptococcus pneumoniae Nature, 516:259-62*

* Co-premiers auteurs

Karim MAJZOUB

et son Directeur de recherche Jean-Luc IMLER

Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS UPR9022, 67084 Strasbourg Cedex



Découverte d'une protéine impliquée dans la traduction sélective: d'insectes à l'hépatite C

Chez les eucaryotes, l'initiation de la traduction des protéines implique le recrutement de la sous-unité 40S du ribosome sur l'ARN messager (ARNm) par les facteurs d'initiation de la traduction (eIF). Il est admis que le contrôle de la traduction est assuré par la modulation de l'activité de certains facteurs eIF, le ribosome lui-même ayant un rôle constitutif plus que régulateur. Nous venons de découvrir que l'infection de drosophiles par certains virus à ARN requiert la protéine RACK1 au sein de la sous-unité 40S du ribosome. Ces virus utilisent des séquences internes d'entrée du ribosome, dites IRES, et court-circuitent ainsi les facteurs eIF. Alors que RACK1 est requis pour la traduction dépendant des IRES de virus, il n'est pas indispensable pour la traduction classique des ARNm cellulaires et son inhibition n'affecte pas la viabilité des cellules. Nos travaux, étendus aux cellules humaines en collaboration avec le groupe du Pr. T. Baumert, désignent RACK1 comme cible pour le développement d'antiviraux agissant sur les virus à IRES, en particulier le virus de l'hépatite C.

Majzoub K, Lamine Hafirassou M, Meignin C, Goto A, Marzi S, Fedorova A, Verdier Y, Vinh J, Hoffmann JA, Martin F, Baumert TF, Schuster C, Imler JL* (2014). RACK1 controls IRES-mediated translation of viruses. Cell, 159:1086-95. Co-corresponding auteurs*

Raphael MEHEUST

et son Directeur de recherche Sylvain BILLIARD

Unité Evo-Eco-Paléo, Université Lille 1, CNRS UMR8198, F-59655 Villeneuve d'Ascq cedex



Contrôle d'une hiérarchie de dominance par des petits ARNs non codants chez Arabidopsis

La dominance est le phénomène génétique connu depuis les travaux fondateurs de Gregor Mendel et qui survient lorsque l'effet d'un des deux allèles au sein d'un locus diploïde est masqué au niveau phénotypique. Malgré l'ubiquité des relations de dominance entre allèles dans un grand nombre de systèmes génétiques distincts, les mécanismes moléculaires en jeu restent généralement peu documentés. Des études récentes chez la plante *Brassica rapa* ont permis de dévoiler en partie les bases génétiques de la dominance d'un gène (SCR) impliqué dans le contrôle de la fécondation croisée. Chez cette espèce, un petit ARN non codant, génétiquement lié à l'allèle dominant, est capable d'inhiber l'expression de l'allèle récessif. Mais que se passe-t-il lorsqu'il existe non pas deux mais plusieurs dizaines d'allèles organisés hiérarchiquement par niveaux de dominance, ce qui est couramment observé dans de nombreuses espèces? Nos travaux chez *Arabidopsis* ont révélé l'existence d'une batterie de petits ARNs non codants et de leurs cibles, qui agissent de concert pour maintenir la hiérarchie de dominance des allèles du gène SCR. Cette étude fournit un exemple frappant de la coévolution d'un répertoire de petits ARNs non codants et de leurs cibles aboutissant à un réseau de régulation complexe de la hiérarchie de dominance d'un système multiallélique.

Durand E, Meheust R*, Soucaze M, Goubet PM, Gallina S, Poux C, Fobis-Loisy I, Guillon E, Gaude T, Sarazin A, Figeac M, Prat E, Marande W, Bergès H, Vekemans X, Billiard S, Castric V (2014). Dominance hierarchy arising from the evolution of a complex small RNA regulatory network. Science, 346: 1200–1205*

* Co-premiers auteurs

Bérangère PINAN-LUCARRÉ et son Directeur de recherche Jean-Louis BESSEREAU

Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5534, 69622 Villeurbanne



Organiser la synapse et déterminer son identité grâce à la Punctine

Les synapses sont des nanomachines extrêmement sophistiquées qui permettent le transfert et le traitement de l'information entre les neurones. Leurs propriétés fonctionnelles émergent de la combinatoire et de l'organisation spatiale de plusieurs milliers de molécules différentes. En utilisant la puissance des outils génétiques disponibles chez le ver *Caenorhabditis elegans*, nous avons identifié un nouvel organisateur synaptique, la Punctine. Cette protéine coordonne l'organisation des domaines synaptiques de part et d'autre de la synapse. La combinaison des différentes formes de Punctine sécrétées par les neurones recrute différents récepteurs de neurotransmetteurs sur la cellule cible et contrôle ainsi l'identité excitatrice ou inhibitrice des synapses. Le mode d'action de la Punctine représente un nouveau principe d'organisation de la synapse. Il existe un homologue de la Punctine exprimé dans le cerveau des mammifères mais sa fonction reste à élucider.

Pinan-Lucarré B, Tu H*, Pierron M, Cruceyra PI, Zhan H, Stigloher C, Richmond JE, Bessereau JL (2014). C.elegans Punctin specifies cholinergic versus GABAergic identity of postsynaptic domains, Nature 511:466-70*

* Co-premiers auteurs

Mathieu PINOT et son Directeur de recherche Bruno ANTONNY

Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS UMR7275,
Université de Nice, 06560 Valbonne



Voyage au coeur de la biomécanique des Oméga-3

Les acides gras polyinsaturés, de type 'oméga 3' et 'oméga 6', interviennent dans de nombreux processus biologiques. Par exemple, la membrane des vésicules synaptiques, impliquées dans la neurotransmission, est composée majoritairement de phospholipides polyinsaturés. Cependant leur rôle dans les mécanismes cellulaires est encore mal compris. En combinant des approches de biologie cellulaire, biochimie et biophysique, nous avons pu montrer que des membranes riches en oméga 3 sont beaucoup plus sensibles à l'action mécanique de deux protéines clés permettant de découper la membrane, la dynamine et l'endophiline. Les simulations de dynamiques moléculaires montrent que les phospholipides polyinsaturés permettent une augmentation de la déformabilité membranaire en adaptant leur conformation aux contraintes imposées aux membranes ce qui a pour effet une diminution de l'énergie nécessaire à la fission. Ce mécanisme pourrait ainsi expliquer la rapidité du recyclage des vésicules synaptiques.

Pinot M, Vanni S, Pagnotta S, Lacas-Gervais S, Payet LA, Ferreira T, Gautier R, Goud B, Antonny B, Barelli H (2014). Polyunsaturated phospholipids facilitate membrane deformation and fission by endocytic proteins. Science. 345:693-7*

* Corresponding auteurs

Directeurs de recherche des lauréats élus membres de l'Académie des sciences

Grandes avancées françaises en biologie 2005 - 2006 :

Stanislas DEHAENE est élu membre en 2005

Jean-Marc EGLY est élu membre en 2005

et William VAINCHENKER est élu membre en 2013

Grandes avancées françaises en biologie 2006 - 2007 :

Thomas BOURGERON est élu membre en 2014

et Thomas LECUIT est élu membre en 2014

Grandes avancées françaises en biologie 2008 - 2009 :

Daniel CHOQUET est élu membre en 2010



REMERCIEMENTS

Nous remercions particulièrement **Jean-Francois Bach, Secrétaire Perpétuel de l'Académie des Sciences**, pour son soutien permanent pour cette initiative.

Nous tenons à remercier tous ceux et celles qui ont contribué au cours de ces années au succès des **Grandes Avancées Française en Biologie** :

Marie Thérèse Vicente, Dominique Meyer, Sandrine Chermet, Eric Postaire, Marie-Laure Moinet et Fathia Lemhemdi.

Nos remerciements vont bien sûr à tous les Académiciens qui ont siégé dans le jury :

Yves Agid, Christian Amatore, Sebastian Amigorena, Jean-François Bach, Joël Bockaert, Margaret Buckingham, Michel Caboche, Patrick Charnay, Daniel Choquet, Pierre Corvol, Pascale Cossart, François Cuzin, Jean Dénarié, Roland Douce, Christian Dumas, Jean-Marc Egly, Anne Ephrussi, Alain Fischer, Alain Israel, Patrick Lavelle, Yvon Le Maho, Jean-Antoine Lepasant, Jacques Mallet, Eva Pebay-Peyroula, Georges Pelletier, Jacques Pouyssegur, Alain Prochiantz, Daniel Ricquier, Jean-Charles Schwartz, André Sentenac, Alain Jacques Valleron, Jean-Claude Weill, Eric Westhof.

Nos remerciements vont aussi à **Godefroy Beauvallet** pour la collaboration avec **AXA** et la création du Prix.

Nous remercions **Médecine et Sciences** pour leur intérêt constant.

Enfin nous sommes très redevables à **Claire Herzog** pour l'élaboration et la coordination de la production de cette plaquette.

Pascale COSSART et Daniel CHOQUET

