



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



**Séance publique de
l'Académie des sciences
Mardi 21 juin 2016 à 14h30**

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

Les 6 premiers auteurs sont récompensés par le prix Académie des sciences

Séance publique consacrée à six avancées majeures en biologie (2015-2016) présentées par leurs auteurs*

Programme

- 14h30 **Shashank Shekhar et son directeur de recherche Marie-France Carlier**
Biochimie, Biophysique et Biologie Structurale, I2BC, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette France
Le contrôle cinétique de l'assemblage de l'actine définit la taille des protrusions cellulaires
- 15h **Matteo Gentili et son directeur de Recherche Nicolas Manel**
Institut Curie, Inserm U932, Immunité et cancer, 75005 Paris
Un nouveau mécanisme immunitaire de type cheval de Troie : le transfert de cargo antiviral par les virus
- 15h30 **Jonathan Breton et son directeur de Recherche Serguei Fetissov**
Faculté Médecine/Pharmacie, INSERM UMR 1073, 76183 Rouen
Le rôle des bactéries intestinales dans la régulation du comportement alimentaire
- 16h **Gaetan De Lavilleon et son directeur de recherche Karim Benchenane**
ESPCI ParisTech, Laboratoire de Neurobiologie, UMR 8249, 75005 Paris
Création de souvenirs artificiels pendant le sommeil
- 16h30 **Abdelrahim Zoued et son directeur de Recherche Eric Cascales**
Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Macromoléculaires, CNRS / Aix-Marseille Université, 13009 Marseille
Guerre bactérienne : assemblage d'une nano-arbalète
- 17h **Vanessa Delfosse et son directeur de Recherche William Bourguet**
Centre de Biochimie Structurale, CNRS UMR5048, Inserm U1054, Université de Montpellier, 34090 Montpellier
L'effet cocktail des perturbateurs endocriniens : quand l'association fait le poison

*** Entrée libre – inscription obligatoire**

Informations : Service des Colloques de l'Académie des sciences - 01 44 41 45 76

colloques@academie-sciences.fr

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

Shashank Shekhar et son directeur de recherche **Marie-France Carlier**

Biochimie, Biophysique et Biologie Structurale, I2BC, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette France

Le contrôle cinétique de l'assemblage de l'actine définit la taille des protrusions cellulaires

Il est bien connu que les mouvements et changements de forme des cellules sont engendrés par la polymérisation dirigée et polarisée de filaments d'actine. Cependant, le mécanisme chimique de la régulation de la taille et de la géométrie des protrusions cellulaires liées à leur fonction n'est pas compris. Suivant l'enseignement de Descartes (1636) « Tous les problèmes de géométrie se peuvent facilement réduire à tels termes qu'il n'est besoin par après que de connaître la longueur de quelques lignes droites, pour les construire », nous avons analysé le mécanisme moléculaire de régulation de l'assemblage polarisé processif des filaments d'actine qui maintient la taille et la morphologie stationnaires des protrusions. Une analyse cinétique en microscopie à onde évanescente de filaments individuels dans un microflux et imagerie de molécules uniques met en évidence la formation et la dynamique de complexes protéiques avec l'extrémité en croissance des filaments. Ces réactions en contrôlent l'allongement et en maintiennent la taille dans les processus motiles et morphogénétiques.

Pernier J*, Shekhar S*, Jegou A, Guichard B, Carlier MF. (2016) Profilin Interaction with Actin Filament Barbed End Controls Dynamic Instability, Capping, Branching, and Motility. *Dev Cell*, 36(2):201-14

* Co-premiers auteurs

Matteo Gentili et son directeur de recherche **Nicolas Manel**

Institut Curie, Inserm U932, Immunité et cancer, 75005 Paris

Un nouveau mécanisme immunitaire de type cheval de Troie : le transfert de cargo antiviral par les virus

Comprendre les interactions entre le système immunitaire et les virus est un défi majeur pour la recherche fondamentale et pour la santé humaine. Les cellules immunitaires possèdent des protéines capables de détecter la présence de virus, mais les virus, tels que le VIH, ont sélectionné des mécanismes d'échappement à ces détecteurs. Une de ces protéines, capable de reconnaître les acides nucléiques viraux mais contournée par le VIH, est la synthase de GMP-AMP cyclique, ou cGAS. Lorsqu'elle détecte la présence de virus, cette protéine produit une petite molécule, le GMP-AMP cyclique, ou cGAMP. Le cGAMP fonctionne comme un second messenger et déclenche une réponse immunitaire dans la cellule infectée. Nous avons découvert des particules virales bourgeonnant à partir d'une cellule infectée, qui embarquent le cGAMP. Les particules virales transportent ce second messenger et le libèrent dans la prochaine cellule qu'elles infectent. Ce transfert du cGAMP par les particules virales active dès lors efficacement une réponse immunitaire dans la prochaine cellule, sans passer par un détecteur. Le transfert de cGAMP par les particules virales constitue donc un mécanisme de type « Cheval de Troie » pour la transmission de l'activation du système immunitaire. Ce mécanisme de défense permettrait d'augmenter et d'accélérer les réponses immunitaires antivirales. Il constitue par ailleurs un nouveau paradigme pour le développement d'approches vaccinales, en particulier contre le VIH.

Gentili* M, Kowal* J, Tkach* M, Satoh T, Lahaye X, Conrad C, Boyron M, Lombard B, Durand S, Kroemer G, Loew D, Dalod M, Théry C, Manel N (2015). Transmission of innate immune signaling by packaging of cGAMP in viral particles. *Science*, 349(6253):1232-6.

* Co-premiers auteurs

Jonathan Breton et son directeur de recherche **Serguei Fetissov**

Faculté Médecine/Pharmacie, INSERM UMR 1073, 76183 Rouen

Le rôle des bactéries intestinales dans la régulation du comportement alimentaire

L'apport régulier de nutriments aux bactéries entraîne des cycles de croissance qui maintiennent la population bactérienne dans l'intestin. Lors des phases de croissance exponentielle et stationnaire, caractéristiques de l'état nutritionnel bactérien, le contenu protéique est modifié. Par exemple, la protéine ClpB produite par les entérobactéries (une protéine mimétique conformationnelle du neuropeptide anorexigène α -MSH), est augmentée en phase stationnaire. L'hypothèse de notre étude était d'établir un lien fonctionnel entre la croissance bactérienne et la régulation physiologique du comportement alimentaire. Nous avons démontré que la phase stationnaire des bactéries dans le colon commence 20 min après l'apport en nutriments et que les protéines des bactéries *Escherichia coli* en phase stationnaire activent les voies de la satiété au niveau intestinal et cérébral. Nous avons également montré que la ClpB, pouvait stimuler l'excitation de cellules hypothalamiques anorexigènes. Ces données montrent donc que les bactéries intestinales peuvent transmettre un signal satiétogène à l'hôte et participer à la régulation physiologique du comportement alimentaire.

Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, Goichon A, Guerin C, Peltier J, Pestel-Caron M, Chan P, Vaudry D, do Rego JC, Lienard F, Penicaud L, Fioramonti X, S. Ebenezer I, Hökfelt T, Dechelotte P, and O. Fetissov S (2015) Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. **Cell Metabolism**, 23:324-34

Gaetan De Lavilleon et son directeur de recherche **Karim Benchenane**

ESPCI ParisTech, Unité Plasticité du Cerveau, UMR 8249, 75005 Paris et Université Pierre et Marie Curie, Institut de Biologie Paris Seine, UMR8246, 75005 Paris France

Création de souvenirs artificiels pendant le sommeil

Gaetan De Lavilleon, Marie Lacroix et leur directeur de recherche Karim Benchenane

De nombreuses études ont mis en évidence un rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire. Cette consolidation serait due à une réactivation, pendant le sommeil, des informations dès l'éveil, agissant comme les répétitions lors d'un apprentissage classique. Il a notamment été montré chez le rongeur que des cellules de lieu, qui s'activent de façon spécifique selon notre localisation dans l'espace, étaient réactivées durant le sommeil, comme si l'animal rejouait les trajectoires qu'il avait faites durant l'éveil. Nous avons utilisé ces réactivations des cellules de lieu afin de créer un souvenir artificiel entre un lieu et une récompense durant le sommeil, au moyen d'une interface cerveau-machine. La création de ce nouveau souvenir a permis de démontrer l'importance d'un code neuronal dans la navigation spatiale. Aujourd'hui ce résultat permet de mieux comprendre la consolidation de notre mémoire pendant que nous dormons, et pourrait demain permettre de traiter les chocs posttraumatiques en changeant la valence émotionnelle de souvenirs lors de leur réactivation durant le sommeil.

De Lavilleon G*, Lacroix MM*, Rondi-Reig L†, Benchenane K†. (2015). Explicit memory creation during sleep demonstrates a causal role of place cell in navigation. *Nat. Neurosci.*, 18:493-5. * These authors contributed equally to this work. † These authors jointly directed this work.

Abdelrahim Zoued et son directeur de recherche **Eric Cascales**

Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Macromoléculaires, Institut de Microbiologie de la Méditerranée, CNRS / Aix-Marseille Université, 13009 Marseille

Assemblage d'une arbalète anti-bactérienne

Dans l'environnement, les bactéries ne vivent pas seules mais forment des communautés. Comme dans toute communauté, il existe des échanges de matériel, d'information, mais également des tensions et des comportements belliqueux. En effet, en éliminant les autres microorganismes, les bactéries ont un accès privilégié à une niche et aux ressources disponibles. Dans le cas des bactéries pathogènes, cette augmentation des capacités de colonisation contribue au processus infectieux. Nous avons récemment montré que la bactérie *Escherichia coli* entéro-agrégatif, une bactérie pathogène de l'appareil digestif de l'homme, tue d'autres bactéries. Cette capacité à cibler et tuer les cellules proie s'appuie sur le système de sécrétion de type VI, une nano-arbalète composée d'une "flèche" ancrée à l'enveloppe par un complexe qui sert également de meurtrière pour le passage de la "flèche". Ce travail a permis de mieux comprendre le fonctionnement de ce système en déterminant comment la flèche s'assemble et dans quel ordre les composants de l'arbalète sont recrutés.

Zoued A*, Durand E*, Nguyen VS*, Logger L, Péhau-Arnaudet G, Aschtgen MS, Spinelli S, Desmyter A, Bardiaux B, Dujeancourt A, Roussel A, Cambillau C, Cascales E, Fronzes R. (2015). Biogenesis and structure of a type VI secretion membrane core complex. *Nature*, 523:555-60.

* Co-premiers auteurs

Vanessa Delfosse et son directeur de recherche **William Bourguet**

Centre de Biochimie Structurale, CNRS UMR5048, Inserm U1054, Université de Montpellier, 34090 Montpellier

L'effet cocktail des perturbateurs endocriniens : quand l'association fait le poison

Parmi les multiples composés chimiques exogènes auxquels les organismes vivants sont exposés, nombre d'entre eux sont très fortement soupçonnés de favoriser l'apparition de troubles du développement, de la reproduction ou du métabolisme. Connus sous le nom de perturbateurs endocriniens, ils sont capables d'altérer le fonctionnement normal du système hormonal en mimant l'action des hormones naturelles, principalement au niveau de récepteurs localisés dans le noyau des cellules. Mais au-delà de leurs effets individuels, il était également pressenti que l'activité biologique de ces molécules pouvait être différente selon qu'elles sont isolées ou en mélanges. Nos récents travaux décrivent pour la première fois un mécanisme permettant d'expliquer ce phénomène connu sous le nom « d'effet cocktail ». Celui-là implique la liaison coopérative de deux composés à un récepteur, formant ainsi un ligand supramoléculaire beaucoup plus actif que ses composants individuels. Ce nouveau concept permet non seulement d'expliquer une partie des effets à faible dose des perturbateurs endocriniens, mais possède également un fort potentiel d'applications en biologie, notamment pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Delfosse V*, Dendele B*, Huet T*, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin S, Beucher B, Roecklin D, Muller C, Rahmani R, Cavailles V, Daujat-Chavanieu M, Vivat V, Pascussi JM, Balaguer P, Bourguet W (2015). Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat Commun.* 6:8089

* Co-premiers auteurs