



ACADÉMIE
DES SCIENCES
INSTITUT DE FRANCE

Les grandes avancées françaises en biologie

20^{ème} anniversaire
2006 - 2025



PRÉFACE

Lancé en 2006, 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 célébrons aujourd'hui la 20^e édition est donc de mettre en valeur les premiers auteurs - pratiquement toujours des 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.

Pour l'édition 2025, nous avons reçu 66 candidatures, toutes de qualité 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.

Pascale Cossart et Daniel Choquet
co-présidents du jury des Grandes avancées



SOMMAIRE

Lauréats 2006	p. 4
Lauréats 2007	p. 11
Lauréats 2008	p. 18
Lauréats 2009	p. 25
Lauréats 2010	p. 32
Lauréats 2011	p. 39
Lauréats 2012	p. 46
Lauréats 2013	p. 53
Lauréats 2014	p. 60
Lauréats 2015	p. 67
Lauréats 2016	p. 74
Lauréats 2017	p. 81
Lauréats 2018	p. 88
Lauréats 2019	p. 95
Lauréats 2020	p. 102
Lauréats 2021	p. 109
Lauréats 2022	p. 116
Lauréats 2023	p. 123
Lauréats 2024	p. 130
Lauréats 2025	p. 137

Lauréats 2006

Emmanuel Boucrot

directeur de recherche : Stéphane Méresse

Frédéric Coin

directeur de recherche : Jean-Marc Egly

Julien Colombani

directeur de recherche : Pierre Léopold

Jérôme Gros

directeur de recherche : Christophe Marcelle

Chloë James

directeur de recherche : William Vainchenker

Claire Sergent

directeur de recherche : Stanislas Dehaene



Emmanuel BOUCROT

directeur de recherche : Stéphane MERESSE

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

Analyse moléculaire de SifA, une protéine de virulence de *Salmonella typhimurium*

Les bactéries du genre *Salmonella* responsables de gastroentérites et de la fièvre typhoïde sont à l'origine d'une forte mortalité dans les pays en voie de développement. Les souches de *Salmonella* multi-résistantes aux antibiotiques sont de plus en plus nombreuses et cela risque de devenir un réel problème de santé publique. Il est donc important d'augmenter nos connaissances sur ce pathogène afin d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques de lutte.

Après ingestion, *Salmonella* franchit la barrière intestinale et survit dans les macrophages de la rate et du foie. Sa virulence repose sur sa capacité à se multiplier intracellulairement dans un compartiment membranaire appelé la vacuole. *Salmonella* sécrète des protéines de virulence directement dans le cytoplasme de la cellule hôte pour modifier le métabolisme à son profit. SifA est une protéine bactérienne indispensable à la virulence de *Salmonella*. Au cours de ce travail, nous avons identifié que la cible cellulaire de SifA est SKIP, une nouvelle protéine de l'hôte.

Dans une cellule épuisée en SKIP, la souche sauvage de *Salmonella* se comporte comme la souche mutante sifA dans les cellules contrôle. Ces phénotypes sont: l'absence de Sifs et de localisation perinucléaire des vacuoles, une accumulation massive de kinesine sur les vacuoles entraînant la rupture de la membrane de celles-ci, et un défaut de réplication de la bactérie.

Nous avons conclu que SifA, via son interaction avec SKIP, régule la dynamique des échanges de membrane de la vacuole. Enfin, nous avons établi que SKIP interagit avec la kinésine. Ainsi, nous avons appelé cette nouvelle protéine humaine SKIP pour SifA and Kinesin Interacting Protein.

Boucrot E. et al. (2005) 'The intracellular fate of *Salmonella* depends on the recruitment of kinesin' *Science* 308(5725):1174-8.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Investisseur privé résidant à l'île Maurice et Professeur Adjoint en Sciences Chimiques à l'Université de Limerick (Irlande).

Thème de recherche :

Après avoir dirigé un groupe de recherche à University College London (Royaume-Unis) pendant 10 ans, je me suis retiré de la recherche académique active en 2021 pour devenir investisseur et gérer notre portefeuille familial.

Je continue néanmoins des activités de recherche à distance et pour le plaisir en tant que Professeur Adjoint en Sciences Chimiques à l'Université de Limerick (Irlande) en collaborant avec plusieurs groupes de recherche intéressés sur le rôle de la matrice extracellulaire dans la régulation de la dormance des cellules quiescentes, comme les cellules souches adultes de l'intestin.

Publication majeure :

Chan Wah Hak LJ et al. (2018) 'FBP17 and CIP4 recruit SHIP2 and Lamellipodin to prime the plasma membrane for Fast Endophilin-Mediated Endocytosis' *Nat Cell Biol* 20(9):1023-31.

Distinctions :

2005 : Prix de thèse de l'Université d'Aix-Marseille 2

2006 : Lauréat, 'Les Grandes avancées Françaises en Biologie'

2006 : Human Frontier Science Program Organization (HFSP) Long-Term Fellowship

2009 : Medical Research Council (MRC) Career Development Fellowship

2011 : Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) David Phillips Research Fellowship

2014 : Lister Institute Research Prize

2017 : Fellow of the Royal Society of Biology (FRSB)

Domaine d'activité :

Biologie cellulaire, Microbiologie cellulaire, *Salmonella*, Endocytose



Frédéric COIN

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.



Julien COLOMBANI

directeur de recherche : Pierre LEOPOLD

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

Effets de la nutrition sur le contrôle de la croissance chez *Drosophila melanogaster*

Au cours du développement, la croissance d'un organisme est étroitement contrôlée pour conférer la taille et les proportions harmonieuses qui caractérisent l'espèce en adaptation avec les conditions environnementales.

Au cours de ma thèse, je me suis intéressé, d'une part, aux effets de la nutrition sur le contrôle de la croissance et l'activité des homologues des insuline/IGFs chez la drosophile, les Dilps (pour *Drosophila Insulin-like Peptides*). Mes résultats permettent d'établir un nouveau modèle pour le contrôle de la croissance larvaire qui intègre, via un tissu senseur, le corps gras, le contrôle humoral par la voie des Dilps et le contrôle intrinsèque par la voie de la kinase TOR¹.

D'autre part, j'ai étudié le contrôle de la taille finale de l'organisme par l'ecdysone, une hormone stéroïdienne qui contrôle les transitions développementales conduisant à la formation de l'adulte. La voie de signalisation de l'insuline stimule la production d'ecdysone. Cette dernière en retour inhibe l'activité de la voie de signalisation de l'insuline et la croissance des tissus larvaires. Mes travaux, récompensés par l'Académie des sciences, révèlent des interactions entre les deux voies de signalisation qui permettent le couplage entre le taux de croissance et la durée du développement grâce à un effecteur commun, l'ecdysone².

¹ Colombani J., Raisin-Tani S., Pantalacci S., Radimerski T., Montagne J. & Léopold P. (2003). A nutrient sensor mechanism controls *Drosophila* growth. *Cell*. 2003 Sept 19; 114 (6): 739-49.

² Colombani J.[§], Bianchini L.[§], Layalle S.[§], Pondeville E., Dauphin-Villemant C., Antoniewski C., Carré C., Noselli S. & Léopold P. (2005). Antagonistic Actions of Ecdysone and Insulins Determine Final Size in *Drosophila*. *Science*. 2005 Oct 28; 310 (5748): 667-70. [§] Co-auteurs .

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Détaché du CNRS, Associate Professor à University of Copenhagen.

Thème de recherche :

Je suis titulaire d'un doctorat en biologie cellulaire et physiologie de l'Université de Nice, suivi d'études postdoctorales à Londres, au *Cancer Research UK, London Research Institute*. Ensuite, j'ai été recruté au CNRS, Institut de Biologie Valrose, Nice où j'ai développé des projets autour de la régénération tissulaire et de l'homéostasie. Actuellement, je suis en détachement de mes fonctions, je co-dirige un groupe de recherche dédié à l'étude de la biologie des cellules souches intestinales, de la plasticité intestinale et inflammation, au Département de Biologie de l'Université de Copenhague.

Publication majeure :

Loudhaief R., Jneid R., Christensen C.F., Mackay D.J., Andersen D.S.^{§*} & Colombani J.^{§*}. (2023) The *Drosophila* tumor necrosis factor receptor, *Wengen*, couples energy expenditure with gut immunity. *Sci Adv*. 2023 Jun 9;9(23):eadd4977.

* Corresponding authors [§] Co-last authors.

Distinctions :

2016 : Médaille de bronze du CNRS

Domaine d'activité :

Physiologie, cellules souches intestinales, régénération tissulaire, inflammation, drosophile



Jérôme GROS

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.



Chloë JAMES

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 thrombocytémie 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 thrombocytémie 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., Bennaceur-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.



Claire SERGENT

directeur de recherche : Stanislas DEHAENE

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

Dynamique des évènements cérébraux permettant la prise de conscience

Quel est le scénario des activités cérébrales qui nous amènent à voir consciemment ? Nous avons enregistré, par électroencéphalographie, 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.

Lauréats 2007

Maëlle Carraz

directeurs de recherche : Dominique Mazier et Akino Jossang

Christelle Durand

directeur de recherche : Thomas Bourgeron

Cécile Frolet

directeur de recherche : Elena Levashina

Yvon Jaillais

directeur de recherche : Thierry Gaude

Fanny Pilot-Storck

directeur de recherche : Thomas Lecuit

Pauline Spéder

directeur de recherche : Stéphane Noselli



Maëlle CARRAZ

directeurs de recherche : Dominique MAZIER et Akino JOSSANG

Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, Paris &
Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris

Isolement, structure et dérivation chimique de nouveaux alcaloïdes actifs sur le stade hépatique de *Plasmodium*

Le paludisme est la plus meurtrière des maladies parasitaires. Il résulte d'une infection par des protozoaires du genre *Plasmodium*, parmi lesquels *P. falciparum* est l'espèce la plus répandue et meurtrière. L'émergence des résistances de ces parasites aux médicaments classiques ciblant leur développement érythrocytaire, nécessite l'identification de nouvelles molécules de structure et de cible cellulaire originale.

Dans le cadre d'un criblage de plantes utilisées en médecine traditionnelle malgache, nous avons sélectionné *Strychnopsis thouarsii* (Menispermaceae), dont la préparation traditionnelle sous forme de décoction, présente l'originalité d'être active sur le développement hépatique de *Plasmodium*. Son fractionnement bio-guidé nous a permis d'isoler la tazopsine, un morphinane de structure originale, ainsi que deux analogues : la sinococuline et l'épi-tazopsine. Ces morphinanes inhibent totalement le développement de *P. yoelii* dans des cultures primaires d'hépatocytes de souris et l'activité de la tazopsine a également pu être validée *in vitro* dans le modèle *P. falciparum* /hépatocytes humains et *in vivo* chez la souris, prévenant à 70% l'infection par des sporozoïtes de *P. yoelii*. Des études complémentaires de relations structure – activité nous ont conduit à l'optimisation de la tazopsine en N-cyclopentyl-tazopsine, un dérivé hémisynthétique plus sélectif sur les modèles *in vitro* *P. yoelii* et *P. falciparum* ainsi que chez la souris, prévenant à 100% l'infection par des sporozoïtes de *P. yoelii*.

L'identification de nouvelles molécules telles la tazopsine et ses dérivés est une découverte majeure aussi bien dans une perspective prophylactique du paludisme que d'un point de vue fondamental pour la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués lors du stade hépatique de *Plasmodium*.

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, p. 2392-2402. doi:10.1371/journal.pmed.0030513.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chargée de recherche à l'IRD, UMR152 PharmaDEV & UMR5077 MCD, Université de Toulouse, France.

Thème de recherche :

Je m'intéresse à l'impact de métabolites secondaires de végétaux sur des pathologies (à l'échelle de la cellule) présents dans les pays en développement, particulièrement en Afrique de l'Ouest (paludisme, cancers, etc.) ; le but étant de trouver des pistes thérapeutiques ou prophylactiques adaptées à ces pays et en adéquation avec leurs sociétés, mais aussi de valoriser les plantes médicinales comme stratégie de protection de la biodiversité et des savoirs traditionnels. A l'interface de la chimie et de la biologie, j'identifie de nouvelles molécules inhibitrices de structure et/ou d'activité originale sur des modèles cellulaires de cancers, de fibrose et de sénescence et j'utilise ces molécules pour mieux comprendre ces pathologies.

Publication majeure :

Tibiri A, Boria S, Traoré TK, Ouédraogo N, Nikiéma A, Ganaba S, Compaoré JM, Ouédraogo I, Guissou IP, Carraz M. Countrywide Survey of Plants Used for Liver Disease Management by Traditional Healers in Burkina Faso. *Front Pharmacol*, 2020 Nov 30;11:563751, 1-16. doi: 10.3389/fphar.2020.563751.

Domaine d'activité :

Produits naturels, pharmacochimie, hépatocarcinome, sénescence cellulaire



Christelle DURAND

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.



Cécile FROLET

directeur de recherche : Elena LEVASHINA

IBMC, Strasbourg

Rôle des voies de signalisation de type I κ B/NF- κ B dans la réponse immunitaire du moustique *Anopheles gambiae*

Le moustique *Anopheles gambiae* est le vecteur principal du paludisme dont l'agent *Plasmodium* tue chaque année un million d'enfants. L'objet de cette thèse a été d'étudier la régulation de la réponse immunitaire de ce moustique grâce aux données fournies par le séquençage du génome de l'anophèle en 2002. Nous avons pu démontrer que les cascades de type NF- κ B, connues pour être impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire de l'insecte modèle drosophile, sont conservées chez l'anophèle. Nous avons mis en évidence le rôle de la cascade Rel1 dans la réponse déclenchée suite à une infection fongique, et le rôle de la cascade Rel2 dans la production des peptides antimicrobiens. Nous avons démontré le rôle des facteurs de transcription de type NF- κ B Rel1 et Rel2 dans la régulation de la transcription basale d'un certain nombre de gènes aux propriétés antiparasitaires et nous avons établi le rôle crucial de cette expression basale lors de la défense contre l'infection par *Plasmodium berghei*. En effet, nous avons pu bloquer la progression de *P. Berghei* et ainsi rendre les anophèles réfractaires à ce parasite en augmentant cette immunité basale par l'invalidation du gène codant pour le répresseur de type I κ B, Cactus. C'est la première fois qu'un tel phénotype a pu être obtenu par l'invalidation d'un gène. L'invalidation de cactus est un outil puissant pour découvrir de nouveaux effecteurs impliqués dans la réponse immunitaire contre le *Plasmodium*.

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 :

Directeur Senior des Affaires Scientifiques et Médicales, BD Medical Pharmaceutical Systems, Le Pont De Claix, France.

Thème de recherche :

Aujourd'hui je travaille dans l'industrie, dans une entreprise américaine des technologies médicales plus que centenaire, historiquement implantée en France près de Grenoble. J'occupe un poste de direction et mes responsabilités m'amènent à participer au développement de systèmes d'administration de médicaments destinés à l'industrie pharmaceutique, avec la responsabilité des études précliniques, de la toxicologie, des études d'ergonomie (facteurs humains) et des études cliniques. L'équipe que j'encadre génère des données pour comprendre les besoins à venir des patients, des utilisateurs de nos produits (qu'ils soient professionnels de santé ou non) afin de concevoir les innovations de demain et s'assurer de la sécurité de leur utilisation. Ce domaine est en importante évolution du fait du basculement des traitements de l'hôpital vers la maison avec la nécessité de concevoir des dispositifs pouvant être utilisés par les patients eux-mêmes ou les membres de leur entourage alors qu'au même moment ces dispositifs ont tendance à être de plus en plus variés (seringues préremplies, mais aussi auto injecteurs, stylos injecteurs, dispositifs d'injection adhésifs...). Nous publions les résultats de nos recherches afin de faire progresser le monde de la santé sur ces questions.

Publication majeure :

Brunet-Manquat L, Combedazou A, Ahuja B, Maden A, Ramus C, Mardovina T, Frolet C., Pre-ANDA strategy and Human Factors activities to de-risk pharmaceutical companies ANDA submission of drug-device combination products: case study of a formative Comparative Use Human Factors study. Expert Opin Drug Deliv. 2024 May;21(5):767-778. doi: 10.1080/17425247.2024.2356678. Epub 2024 May 29. PMID: 38753579.

Domaine d'activité :

Développement et mise sur le marché de dispositifs d'administration de médicaments (injection, inhalation...) pour l'industrie pharmaceutique, toxicologie, études cliniques, facteurs humains, évaluation des risques médicaux; management et leadership.



Yvon JAILLAIS

directeur de recherche : Thierry GAUDE

Laboratoire de Reproduction et Développement des Plantes (RDP), Lyon

Fonctions du rétromère dans le trafic des protéines, la polarité cellulaire et le développement d'*Arabidopsis*

Dans ce travail, nous avons caractérisé la fonction de la protéine *Arabidopsis* SORTING NEXIN1 (SNX1), un membre présumé du complexe rétromère. Nous avons découvert que SNX1 se localise dans les endosomes, impliqués dans le trafic des transporteurs d'auxine PIN (Jaillais et al., *Nature* 2006). Nous avons également observé que les protéines PIN1 et PIN2 empruntent des voies endocytaires différentes pour leur localisation correcte. Ensuite, nous avons démontré que les endosomes contenant SNX1 se situent à l'interface entre les voies endocytaires et sécrétoires (Jaillais et al., *Plant Journal* 2007). Finalement, nous avons étudié la fonction de VACUOLAR PROTEIN SORTING29 (VPS29), un autre composant du rétromère. Nous avons montré que VPS29 module le transport polaire de l'auxine, la morphologie des endosomes SNX1 ainsi que le recyclage et la polarité de PIN1. Enfin, nous avons mis en évidence que VPS29 est essentiel à la repolarisation de PIN1 lors de l'initiation des organes (Jaillais et al., *Cell* 2007). Ensemble, nos données nous ont permis de proposer un nouveau modèle des voies de trafic des PIN et de leur rôle dans le développement des plantes.

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 :

DR1 CNRS, laboratoire de Reproduction et Développement des Plantes (RDP), Lyon, France.

Thème de recherche :

Yvon Jaillais étudie les mécanismes fondamentaux qui régissent la compartimentation cellulaire et la dynamique sous-cellulaire chez les plantes, ainsi que la manière dont ces processus orchestrent la communication intercellulaire au sein des tissus et avec l'environnement. Ses recherches portent sur le rôle crucial des membranes biologiques dans la signalisation cellulaire. En particulier, il explore la régulation de la composition et de la dynamique des membranes à différentes échelles, et comment ces régulations contribuent à la communication intra- et intercellulaire.

Publication majeure :

Jaillais Y., Fobis-Loisy I., Miège C., Rollin C., Gaudé T. *AtSNX1 defines an endosome for auxin-carrier trafficking in Arabidopsis*. *Nature*. 2006 Sep 7;443(7107):106-9. doi: 10.1038/nature05046. Epub 2006 Aug 27. PMID: 16936718.

Distinctions :

2007 : Prix de l'école doctorale « Biologie Moléculaire et Cellulaire » (BMIC)
2007 : Prix Axa-Académie des sciences : Les grandes avancées de la biologie française présentées par leurs auteurs (Académie des sciences, Paris, France, 2007), avec le Dr. Thierry Gaudé
2008 : Prix de la ville de Lyon : jeune chercheur de moins de 35 ans, catégorie sciences de la vie et santé humaine
2008 : Bourse postdoctorale long-terme EMBO
2010 : Lauréat de la F.M. Kirby Foundation, Inc. (bourse postdoctorale)
2014 : Subvention de démarrage ERC – FP7
2014 : Prix de l'Institut des sciences biologiques (INSB) du CNRS – Prix Claude Paoletti
2020 : Prix Axa-Académie des sciences : Les grandes avancées de la biologie française présentées par leurs auteurs (Académie des sciences, Paris, France, 2021), avec le Dr. Matthieu Platré
2021 : Subvention de consolidation ERC – H2020

Domaine d'activité :

Biologie cellulaire végétale, dynamique membranaire, lipides membranaires, polarité cellulaire, sites de contact membranaires, signalisation cellulaire et communication intercellulaire au cours du développement.



Fanny PILOT-STORCK

directeur de recherche : Thomas LECUIT

*Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM),
Marseille*

Etude de la morphogenèse épithéliale dans l'embryon de drosophile

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 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. 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

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Professeur de physiologie et pharmacologie, VetAgro Sup, campus vétérinaire (Marcy-l'Etoile). Recherche à l'Institut NeuroMyoGène (INMG), unité Pathophysiology and Genetics of Neuron and Muscle (PGNM), équipe Muscle Nuclear and Cytoskeleton Architecture (MNCA) dirigée par Vincent Gache (Lyon).

Thème de recherche :

Je poursuis actuellement l'étude de maladies mitochondriales liées à la composition lipidique des membranes mitochondriales à l'aide de modèles génétiques chez la souris, pour décrypter les mécanismes moléculaires responsables des atteintes observées à l'échelle des tissus et de l'organisme et pour élaborer des stratégies thérapeutiques adaptées à ces maladies ultra-rares de l'enfant.

Publication majeure :

Prola A, Blondelle J, Vandestienne A, Piquereau J, Denis RG, Guyot S, Chauvin H, Mourier A, Maurer M, Henry C, Khadhraoui N, Courtin G, Guillaud L, Gressette M, Solgadi A, Dumont F, Castel J, Ternacle J, Demarquoy J, Malgoyre A, Koulmann N, Derumeaux G, Giraud M-F, Joubert F, Veksler V, Luquet S, Relaix F, Tired L, Pilot-Storck F. (2021) Cardiolipin content controls mitochondrial coupling and energetic efficiency in muscle Science Advances 7(1):eabd6322

Distinctions :

- 2011 : Participation aux jumelages entre parlementaires, académiciens des sciences et jeunes chercheurs organisés par l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques.
- 2007 : Prix Nine Choucroun 2006 de l'Institut de Biologie Physico-Chimique de Paris, sur le travail de thèse universitaire, Paris.
- 2007 : Présentation en séance publique de l'Académie des Sciences « Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs », sur le travail de thèse universitaire, Paris.

Domaine d'activité :

Myopathies congénitales, maladies mitochondriales, respiration cellulaire, explorations fonctionnelles musculaires et métaboliques



Pauline SPÉDER

directeur de recherche : Stéphane NOSELLI

Institut Biologie Valrose, Université Côte d'Azur, Nice

Asymétrie droite-gauche chez la drosophile : étude d'un mutant *Situs inversus*

Établir une asymétrie Droite-Gauche (DG) invariante est crucial pour l'organisation structurale et fonctionnelle des organes, comme le cœur. Des études menées sur les Deutérostomes ont proposé des modèles élégants de brisure de la symétrie, fondés sur un flux nodal ou des flux ioniques. Cependant, l'identité des déterminants responsables de l'orientation DG (choix du situs) reste méconnue, de même que la conservation des mécanismes DG précoces au cours de l'évolution. Notre étude a identifié chez la *Drosophile* le gène codant pour une myosine non conventionnelle de type ID (Myo31DF) comme un gène *Situs inversus*, dont les mutations inversent la torsion dextrale du genitalia adulte, et la position de l'intestin embryonnaire. Une analyse génétique mosaïque identifie le segment A8 du disque génital larvaire comme un organisateur DG, et révèle une compartimentation antéro-postérieure de la fonction de Myo ID, qui dirige le développement dextral (A8p) et réprime une asymétrie sinistrale par défaut (A8a). Comme attendu d'un déterminant DG, Myo ID a une fonction d'initiateur, une expression endogène symétrique, et sa surexpression symétrique n'entraîne pas de défauts DG. De plus, Myo ID interagit et co-localise avec la β -caténine, comme le seul autre gène *Situs inversus* à avoir été moléculairement identifié, *Inversin* chez la souris, suggérant que les gènes *Situs inversus* pourraient établir l'axe DG via les jonctions adhérentes. Cette étude a établi l'existence d'un axe DG chez la *Drosophile*, et identifié un moteur moléculaire lié à l'actine, Myo ID, comme un déterminant DG contrôlant le choix du situs, et ainsi l'établissement d'une asymétrie invariante chez un protostome.

Spéder, P., Adám, G., & Noselli, S. (2006). Type ID unconventional myosin controls left-right asymmetry in *Drosophila*. *Nature*, 440(7085), 803-807. <https://doi.org/10.1038/nature04623>

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Directrice de Recherche, Institut Pasteur, Paris, France.

Thème de recherche :

Mon équipe s'intéresse au développement du cerveau en condition normale et pathologique. Nous nous concentrons sur les cellules souches neurales et leur régulation par leur microenvironnement cellulaire, ou niche. Nous explorons deux aspects :

- i) architecture de la niche : formation, mécanique et rôles sur les cellules souches à différentes échelles spatiales ;
- ii) réponse de la niche à des perturbations de différentes natures, couvrant local (tumeur issue de cellules souches dérégulées), systémique (stress oxydatif, alcoolique) et environnemental (infections).

Publication majeure :

Rujano, M. A., Briand, D., Đelić, B., Marc, J., & Spéder, P. (2022). An interplay between cellular growth and atypical fusion defines morphogenesis of a modular glial niche in *Drosophila*. *Nature communications*, 13(1), 4999. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32685-3>

Distinctions :

2024	PEPR Cell-ID (ANR) et Labellisation ARC
2022	Senior position at the Institut Pasteur
2022	Tremplin-ERC (ANR)
2017	ANR Jeunes Chercheurs Jeunes Chercheuses JCJC (national grant from CNRS, the State Research Agency)
2015	Junior group leader starting package (funded by Revive LabEx and Institut Pasteur)
2009 - 2012	Sir Henry Wellcome fellowship (post-doctoral fellowship, 4 years)

Domaine d'activité :

Cellules souches, Microenvironnement, Cerveau, Développement, *Drosophile*

Lauréats 2008

Cédric Auffray

directeur de recherche : Frédéric Geissmann

Luis Barreiro

directeur de recherche : Lluís Quintana-Murci

Gergely Katona

directeur de recherche : Dominique Bourgeois

Sergio Svistonoff

directeur de recherche : Thierry Desnos

Manuel Théry

directeur de recherche : Michel Bornens

Valérie Verhasselt

directeur de recherche : Nicolas Glaichenhaus



Cédric AUFRAY

directeur de recherche : Frédéric GEISSMANN

*Laboratory of Biology of the Mononuclear Phagocyte System,
Institut Fédératif de Recherche Necker-Enfants Malades, Paris,
France.*

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

Chez la souris, deux sous-populations de monocytes coexistent : les monocytes dits "inflammatoires" (Ly6C+, CCR2+) et les monocytes dits "résidents" (Ly6C-, CX3CR1hi). À l'aide d'un modèle murin transgénique et d'une analyse par microscopie intravitale, nous avons révélé que les monocytes Ly6C- ne circulent pas passivement dans le sang, mais adoptent un comportement actif de "patrolling" : ils rampent lentement le long de l'endothélium vasculaire, indépendamment du flux sanguin, permettant une surveillance constante des tissus à l'état basal. Ce comportement repose sur l'activité de l'intégrine LFA-1 et dépend du récepteur CX3CR1. En cas d'agression, ces monocytes extravasent rapidement et sont les premiers à atteindre le tissu cible. Ils produisent des cytokines pro-inflammatoires, participent à la phagocytose et se différencient en macrophages. Les monocytes Ly6C+, eux, suivent la voie classique de recrutement et se différencient en cellules dendritiques. Ces travaux révèlent une stratégie unique d'immunosurveillance vasculaire et une dichotomie fonctionnelle entre les deux sous-populations monocytaires.

Auffray C, Fogg D, Garfa M, Elain G, Join-Lambert O, Kayal S, Sarnacki S, Cumano A, Lauvau G, Geissmann F. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. Science. 2007 Aug 3;317(5838):666-70. doi: 10.1126/science.1142883. PMID: 17673663.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

CR1 INSERM, Institut Cochin / U1016 / UMR8104, Paris, France.

Thème de recherche :

Mes travaux actuels visent à mieux comprendre l'ontogénie, l'hétérogénéité et la fonction des cellules T CD4 régulatrices, à l'état basal et dans des contextes pathologiques tels que l'autoimmunité ou l'immunosuppression tumorale. En combinant des approches in vivo chez la souris, des analyses fonctionnelles et transcriptomiques à l'échelle cellulaire, je m'attache aussi à disséquer les divers mécanismes moléculaires et cellulaires régissant leur différenciation.

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. Highly self-reactive naive CD4 T cells are prone to differentiate into regulatory T cells. Nat Commun. 2013;4:2209. doi: 10.1038/ncomms3209. PMID: 23900386

Guichard V, Bonilla N, Durand A, Audemard-Verger A, Guilbert T, Martin B, Lucas B, Auffray C. Calcium-mediated shaping of naive CD4 T-cell phenotype and function. Elife. 2017 Dec 14;6:e27215. doi: 10.7554/eLife.27215. PMID: 29239722.

Domaine d'activité :

Cellules T régulatrices, hétérogénéité, différenciation, cytométrie, transcriptomique



Luis BARREIRO

directeur de recherche : Lluís 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.



Gergely KATONA

directeur de recherche : Dominique BOURGEOIS

Institut de biologie structurale, 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.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Professor, Department of Chemistry and Molecular Biology, Gothenburg, Sweden.

Thème de recherche :

Nos connaissances sur les mouvements réels des protéines restent limitées aux structures statiques et aux simulations. Nous visualisons en temps réel ces mouvements grâce à la cristallographie aux rayons X, notamment pour la survivine impliquée dans le cancer. Nous utilisons l'IA, notamment les méthodes bayésiennes et réseaux neuronaux, pour analyser des données biomédicales, identifier des peptides anti-survivine et développer des traitements anticancéreux brevetés.

Publication majeure :

Katona, G., P. Carpentier, V. Niviere, P. Amara, V. Adam, J. Ohana, N. Tsanov, and D. Bourgeois. (2007) Raman-assisted crystallography reveals end-on peroxide intermediates in a nonheme iron enzyme. *Science* 316:449-453.

Distinctions :

2012 Science Breakthrough of the Year

2009 Swedish Research Council Special Research Position (rådsforskare)

2009 Young Scientist Award of the European Synchrotron Radiation Facility

Domaine d'activité :

Cristallographie aux rayons X, temps résolu, bioinformatique, apprentissage automatique, dynamique des protéines, interactions protéine-protéine



Sergio SVISTOONOFF

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.



Manuel THÉRY

directeur de recherche : Michel BORNENS

Biologie du cycle cellulaire et de la motilité, Institut Curie, Paris

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



Valérie VERHASSELT

directeur de recherche : Nicolas GLIACHENHAUS

*Institut national de la santé et de la recherche médicale,
Université de Nice-Sophia Antipolis, Valbonne, France*

Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma

Ce travail explore une hypothèse novatrice : la possibilité d'éduquer le système immunitaire du nouveau-né via le lait maternel afin de prévenir les allergies. Pour tester cette hypothèse, nous avons développé un modèle murin dans lequel des souris allaitantes ont été exposées à un allergène respiratoire. Nous avons ensuite analysé les réponses allergiques de leur descendance.

Nos résultats ont montré que :

- Un allergène respiratoire est transmis à la descendance par le lait maternel.
- Ce transfert induit un processus de tolérance et prévient l'asthme allergique, à condition que deux éléments soient présents : l'allergène dans le lait et un composé immunomodulateur du lait maternel, le TGF- β .

Ces découvertes ont inspiré les recommandations actuelles en matière de prévention des allergies chez l'enfant, en mettant en évidence l'importance essentielle des signaux transmis par le lait maternel dans le développement immunitaire du nourrisson. Plus largement, ce travail met en lumière l'unicité du système immunitaire du nouveau-né et souligne l'intérêt d'une approche préventive, spécifiquement adaptée à cette période cruciale de la vie

Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, Kanda A, Fleury S, Dombrowicz D, Glaichenhaus N, Julia V. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. Nat Med. 2008 Feb;14(2):170-5. doi: 10.1038/nm1718. Epub 2008 Jan 27. PMID: 18223654.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Professeur à l'Université de Western Australia (UWA) et Directrice du Larsson-Rosenquist Centre for Immunology and Breastfeeding, UWA et The Kids Institute research Australia, Perth, Australia.

Thème de recherche :

Notre recherche vise à comprendre comment le lait maternel influence le développement immunitaire et la santé à long terme. Nous étudions : (1) le rôle du colostrum dans la prévention des maladies infantiles ; (2) la transmission de l'exposome maternel via le lait et son impact sur le développement ; (3) des solutions adaptées aux besoins immunitaires du nourrisson, inspirées du lait maternel.

Publication majeure :

Colostrum is required for the postnatal ontogeny of small intestine innate lymphoid type 2 cells and successful anti-helminth defences, Rekima A, van den Elsen L, Isnard C, Smyth DJ, Lynn MA, Yee T, Stevens NE, Machado S, Divakara N, Bhasin M, Tjiam MC, Rowel C, Servant F, Burcelin R, Locksley R, Maizels R, Lynn DJ, Egwang T, Verhasselt V. Allergy. 2024 Feb 13. doi: 10.1111/all.16054. IF 14. Top 1%.

Distinctions :

2010 : Prime d'excellence scientifique de l'Inserm, Paris

2012 : Lauréate de l'Académie nationale de Médecine, Prix Prosper Veil, Paris

Domaine d'activité :

Immunité néo-natale, nutrition infantile, allergie, infections, vaccination

Lauréats 2009

Vilma Barroca

directeur de recherche : Pierre Fouchet

Thomas Blein

directeur de recherche : Patrick Laufs

Nabila Bouatia-Naji

directeur de recherche : Philippe Froguel

Laurent Groc

directeur de recherche : Daniel Choquet

Romain Mercier

directeur de recherche : Frédéric Boccard

Pablo Navarro

directeur de recherche : Philip Avner



Vilma BARROCA

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.



Thomas BLEIN

directeur de recherche : Patrick LAUFS

Laboratoire de Biologie Cellulaire, Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Versailles

Le rôle des gènes *NAM/CUC* dans le développement de la feuille

Les feuilles présentent une grande diversité de formes, allant de feuilles simples au bord lisse aux feuilles composées au bord très découpé. Malgré cette grande variabilité, toutes les feuilles sont formées suivant des mécanismes similaires à l'exception des feuilles composées qui nécessitent l'expression de gènes meristématiques pour former des folioles. Cependant les mécanismes impliqués dans la découpe de la feuille sont inconnus. Pendant le développement embryonnaire et post-embryonnaire, les séparations entre organes sont effectuées par l'action des gènes *NO APICAL MERISTEM (NAM)/CUP-SHAPED COTYLEDON (CUC)*. Nous avons montré que les gènes *NAM/CUC* jouent un rôle similaire lors du développement foliaire des Eudicotylédones puisqu'ils sont impliqués dans tous les niveaux de dissection de la feuille, de la séparation des folioles à la dentelure du bord. Cependant, les gènes *NAM/CUC* ne possèdent pas qu'un rôle de découpeur, ils favorisent également la croissance de la sous-unité foliaire (dent ou foliole). Réciproquement, nous avons généré et étudié différentes combinaisons de mutants convertissant la feuille simple en dentée d'*Arabidopsis* en une structure hautement ramifiée, initiant des unités ressemblant à des folioles. Ceci nous a permis d'élaborer un modèle général du développement du bord de la feuille rendant compte de la grande variabilité de la morphologie foliaire.

Blein T, Pulido A, Vialette-Guiraud A, Nikovics K, Morin H, Hay A, Johansen IE, Tsiantis M, Laufs P. A conserved molecular framework for compound leaf development. Science. 2008;322(5909):1835-9. doi: 10.1126/science.1166168.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chargé de recherche CNRS à l'Institut des sciences des plantes - Paris-Saclay (IPS2), Gif-sur-Yvette, France.

Thème de recherche :

La croissance et le développement des plantes sont régulés de manière complexe par de nombreux facteurs, dont les ARN non codants (ARNnc). Mes recherches utilisent des approches multidisciplinaires pour élucider leur rôle dans le développement des plantes, en particulier l'architecture des racines. En étudiant les ARNnc dans de multiples espèces et en intégrant divers types de données, j'espère élucider les principes fondamentaux régissant la fonction et l'évolution des ARNnc chez les plantes.

Publication majeure :

Roulé T, Christ A, Hussain N, Huang Y, Hartmann C, Benhamed M, Gutierrez-Marcos J, Ariel F, Crespi M, Blein T. The lncRNA MARS modulates the epigenetic reprogramming of the maternal cluster in response to ABA. Mol Plant. 2022;15(5):840-856. doi: 10.1016/j.molp.2022.02.007.

Domaine d'activité :

longs ARN non-codants, régulation de l'expression des gènes, développement racinaire, génomique fonctionnelle, phénotypage multi-échelle.



Nabila BOUATIA-NAJI

directeur de recherche : Philippe FROGUEL

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

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

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

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

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



Laurent GROC

directeur de recherche : Daniel CHOQUET

Institut Interdisciplinaire de Neurosciences, Bordeaux

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 de recherche CNRS, Directeur de l'Institut Interdisciplinaire de Neurosciences, Bordeaux.

Thème de recherche :

L'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la maturation et plasticité des synapses excitatrices glutamatergiques est un enjeu clé à la fois pour la compréhension du fonctionnement des réseaux neuronaux et capacités cognitives, mais aussi parce qu'une maturation dysfonctionnelle des synapses serait à la base de pathologies neurologiques et psychiatriques majeures. Parmi les acteurs moléculaires de la synapse glutamatergique excitatrice (80% des synapses), le récepteur glutamatergique NMDA joue un rôle essentiel dans des processus physiologiques fondamentaux comme, par exemple, le déclenchement de la plasticité synaptique, le développement des réseaux neuronaux, l'apprentissage et la mémoire. Depuis plus de 15 ans, mon équipe de recherche s'intéresse à ces grandes questions et à cet acteur moléculaire, et nous avons réussi à identifier un des mécanismes moléculaires impliqués dans la maturation physiopathologique de la synapse glutamatergique des neurones hippocampiques. Schématiquement, nous avons démontré que la dynamique de surface et l'organisation nanoscopique des récepteurs glutamatergiques NMDA est centrale dans l'induction de la synaptogenèse ainsi que dans la plasticité développementale des synapses excitatrices. Notre travail démontre aussi que ces fonctions sont en grande partie indépendante de la transmission ionotropique du récepteur, mettant en avant une nouvelle facette des fonctions de ce récepteur clé de la transmission cellulaire cérébrale. De plus, un dérèglement de la dynamique membranaire du récepteur NMDA par des molécules issues de patients souffrant de troubles neuropsychiatriques a permis de montrer le rôle instrumental de cette dimension cellulaire dans le déclenchement d'altérations majeures cognitives (mémoire), psychiatriques (psychose) et neurologiques (épilepsie). Notre travail ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques indépendantes de l'activité ionotropique du récepteur NMDA dans le traitement de maladies neurologiques et psychiatriques.

Publication majeure :



Romain MERCIER

directeur de recherche : Frédéric Boccard

Centre de Génétique Moléculaire (I2BC), Gif-sur-Yvette

Organisation du chromosome d'*Escherichia coli* en macrodomaines : identification et rôle du système site spécifique matS/MatP

L'organisation du chromosome d'*Escherichia coli* en quatre larges domaines (macrodomaines) influence la ségrégation des chromosomes ainsi que la mobilité de l'ADN chromosomique dans la cellule. Lors de ma thèse, nous avons rapporté que l'organisation en un macrodomaine de la région dite Terminus (Ter), où a lieu la fin de la réplication du chromosome, repose sur la présence d'un motif de 13 paires de bases appelé matS, répété 23 fois dans cette région de 800 kb. Les sites matS constituent les cibles principales de liaison d'une protéine nouvellement identifiée, nommée MatP. MatP s'accumule dans la cellule sous la forme d'un foyer discret qui se localise avec le macrodomaine Ter. Les effets de l'inactivation de MatP révèlent son rôle de principal organisateur du macrodomaine Ter. En son absence, l'ADN est moins compacté, la mobilité du chromosome est amplifiée, et la ségrégation du macrodomaine Ter se produit plus tôt dans le cycle cellulaire. Nos résultats indiquent ainsi qu'un système d'organisation spécifique est requis dans la région Terminal pour assurer une gestion adéquate du chromosome bactérien au cours du cycle cellulaire.

Mercier R, Petit M-A, Schbath S, Elkaraoui M, Boccard F. and Espeli O. (2008) The MatP/matS site-specific system organizes the Terminus region of the *E. coli* chromosome into a macrodomain. *Cell*; 135(3): 475-485.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chargé de Recherche CNRS, Molecular Microbiology and Structural Biology (MMSB) – UMR5086, Lyon, France.

Thème de recherche :

L'enveloppe qui entoure les cellules bactériennes est toujours constituée d'au moins une couche de peptidoglycane (PG). Le PG forme une structure rigide essentielle à la bactérie pour maintenir sa pression osmotique interne tout en la protégeant des agressions du milieu extracellulaire. C'est en raison de son importance pour la survie bactérienne que de nombreux antibiotiques utilisés en médecine humaine ciblent directement sa synthèse. Je cherche ainsi à mieux comprendre les mécanismes responsables de la synthèse de l'enveloppe bactérienne.

Publication majeure :

Mercier R, Bautista S, Delannoy M, Gibert M, Guiseppi A, Herrou J, Mauriello EMF, Mignot T. (2020) The polar Ras-like GTPase MglA activates type IV pilus via SgmX to enable twitching motility in *Myxococcus xanthus*. *PNAS*; Nov 2020, 117 (45) 28366-28373.

Domaine d'activité :

Cycle cellulaire, Génétique bactérienne, Biologie moléculaire et cellulaire.



Pablo NAVARRO

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

Lauréats 2010

Mathieu Coureuil

directeur de recherche : Xavier Nassif

Isabelle d'Erfurth

directeur de recherche : Raphael Mercier

François Ghiringhelli

directeur de recherche : Laurence Zitvogel

Gabrielle Girardeau

directeur de recherche : Michaël Zugaro

Jan-Hendrik Hehemann

directeur de recherche : Gurvan Michel

Sandrine Sarrazin

directeur de recherche : Michael Sieweke



Mathieu COUREUIL

directeur de recherche : Xavier NASSIF

*Laboratory of Gametogenesis, Apoptosis and Genotoxicity,
Fontenay-aux-roses*

Caractérisation *in vivo* des voies de mort induites par la p53, dans les cellules germinales mâles

Les cellules germinales mâles forment une population cellulaire hétérogène comprenant des cellules pré-méiotiques proliférante (spermatogonies) et des cellules méiotiques et postméiotiques en différenciation (spermatocytes et spermatides). Nous étudions l'implication *in vivo* de la protéine p53 dans la mort de ces cellules grâce à deux modèles (i) un modèle transgénique de stérilité, MTp53, dans lequel la p53 est surexprimée dans les cellules différenciées et induit leur mort (ii) La réponse de ces cellules à l'irradiation gamma, où seules les spermatogonies meurent par apoptose dépendante de p53. Nous avons montré que les caspases sont impliquées dans la différenciation terminale des cellules germinales normales. Mais dans le modèle MTp53, la p53 induit la mort des cellules différenciées via l'activation des calpaïnes et non des caspases.

Nous avons étudié la réponse des spermatogonies, à l'irradiation gamma, par une approche transcriptomique, par puces à ADN et RT-PCR semi-quantitative. Nous avons montré que les gènes puma et dr5 sont induits par la p53 après irradiation. De plus, l'étude des souris invalidées pour trail (le ligand de Dr5) ou pour puma, a permis de démontrer que ces deux effecteurs sont essentiels à l'activation des voies extrinsèques et intrinsèques de l'apoptose.

Mathieu Coureuil, Guillain Mikaty, Florence Miller, Hervé Lécuyer, Christine Bernard, Sandrine Bourdoulous, Guillaume Duménil, Réné-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 :

Directeur de Recherche INSERM, Institut Necker Enfants Malades, Paris, France.

Thème de recherche :

Mathieu Coureuil étudie l'interaction entre *Neisseria meningitidis* et les cellules endothéliales humaines. Il a démontré le rôle de la signalisation des cellules endothéliales induite par le méningocoque lors de l'invasion des vaisseaux humains. Ses recherches actuelles se concentrent sur la détermination des mécanismes moléculaires impliqués dans les interactions hôte-pathogènes. Actuellement, Mathieu Coureuil s'intéresse aux infections invasives à méningocoques, de la porte d'entrée à la septicémie, ainsi qu'au caractère invasif des gonocoques.

Publication majeure :

Coureuil M, Mikaty G, Miller F, Lécuyer H, Bernard C, Bourdoulous S, Duménil G, Mège RM, Weksler BB, Romero IA, Couraud PO, Nassif X. Meningococcal type IV pili recruit the polarity complex to cross the brain endothelium. Science. 2009 Jul 3;325(5936):83-7. doi: 10.1126/science.1173196.*

Distinctions :

2011 : Prix Emergence de la ville de Paris

2013 : Prix Jacques Monod, Fondation Jacques Monod, France

Domaine d'activité :

Recherche fondamentale, *Neisseria meningitidis*, interaction hôte pathogène, *Staphylococcus aureus*.



Isabelle d'ERFURTH

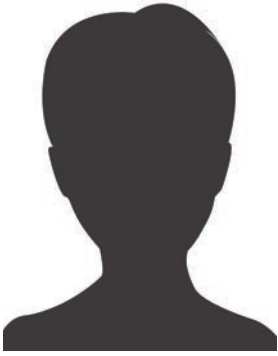
directeur de recherche : Raphaël MERCIER

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



François GHIRINGHELLI

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, Theodor 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-dependent adaptive immunity against tumors. Nature Medicine, 15, 1170-8.



Gabrielle GIRARDEAU

directeur de recherche : Michaël ZUGARO

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

Bases neurales de la consolidation mnésique chez le rat : rôle et physiologie des oscillations hippocampiques rapides

La formation de la mémoire à long terme implique l'acquisition de nouvelles informations pendant l'éveil puis leur stabilisation par un processus appelé «consolidation» qui a lieu pendant les phases de sommeil et de repos. L'hippocampe joue un rôle central dans la consolidation mnésique, notamment à travers des ondulations du sommeil (oscillations à 200 Hz), pendant lesquelles l'activité neuronale de l'éveil est répétée. Nous avons testé l'hypothèse que les ondulations hippocampiques sont le support de la consolidation de la mémoire pendant le sommeil. Pour cela, nous avons développé un protocole dit « en boucle fermée » permettant d'enregistrer l'activité hippocampique pour détecter et supprimer ces ondulations en temps réel par stimulation électrique. Appliqué pendant le sommeil après un apprentissage spatial chez le rat, ce protocole entraîne un déficit d'apprentissage significatif, établissant pour la première fois un lien causal entre les ondulations et la consolidation mnésique. La suppression des ondulations induit également une augmentation compensatoire, dépendante des récepteurs NMDA, impliqués dans la plasticité synaptique. Nos travaux ont donc montré que les ondulations hippocampiques du sommeil sont cruciales pour la consolidation, et dynamiquement régulées par l'apprentissage, soulignant leur rôle fondamental dans la mémoire.

G. Girardeau, K. Benchenane, S.I. Wiener, G. Buzsáki & M.B. Zugaro, Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory, Nature Neuroscience 2009 ; 12, 1222-3.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Responsable d'équipe, chargée de recherche INSERM à l'Institut de biologie Paris-Seine, Centre de Neurosciences de Sorbonne Université, Paris, France.

Thème de recherche :

Nous étudions l'activité neuronale qui sous-tend le traitement de la mémoire et des émotions pendant le sommeil et l'impact de facteurs tels que le traumatisme, le stress ou l'anxiété à l'aide de technologies de pointe qui nous permettent de sonder et de manipuler l'activité du cerveau en temps réel sur des modèles rongeurs. Notre recherche fondamentale permettra à terme de mieux comprendre les troubles psychiatriques tels que l'anxiété et le syndrome de stress post-traumatique.

Publication majeure :

G. Girardeau, I. Inema, G. Buzsaki. Reactivations of emotional memory in the hippocampus-amygdala system during sleep. Nature Neuroscience (2017) 20, 1634-1642.

Distinctions :

2020 : Dotation de la Fondation Schlumberger pour l'Education et la Recherche
2020 : Brain & Behavior Research Foundation Young Investigator Grant (US)
2019 : ATIP-Avenir
2019 : Subventions de recherche, Fondation Fyssen
2015 : Charles H. Revson Senior Fellowship in Biomedical Science
2012 : Prix de thèse, Société des Neurosciences Françaises

Domaine d'activité :

Neurosciences, électrophysiologie *in vivo*, sommeil, mémoire, émotions



Jan-Hendrik HEHEMANN

directeur de recherche : prénom NOM

*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.*



Sandrine SARRAZIN

directeur de recherche : Michaël SIEWEKE

Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy - CIML, 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" 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 être utilisés dans 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

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chargée de Recherche Inserm au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML) à Marseille.

Thème de recherche :

Ma recherche se situe à l'interface entre l'immunologie et l'étude des cellules souches. D'une part je j'étudie comment sont produites, à partir des cellules souches situées dans la moelle osseuse, les différents types cellulaires du sang dont les cellules immunitaires. Parallèlement, j'examine les fonctions nouvellement découvertes des cellules souches du sang dans la réponse immunitaire. Enfin, je m'intéresse aux rôles des macrophages, un type particulier de globule blanc, dans les processus de réparation et régénération tissulaire. L'ensemble de mes travaux ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses

Publication majeure :

de Laval B, Maurizio J, Kandalla PK, Brisou G, Simonnet L, Huber C, Gimenez G, Matcovitch-Natan O, Reinhardt S, David E, Mildner A, Leutz A, Nadel B, Bordini C, Amit I, Sarrazin S^{}, Sieweke MH[#]. C/EBP β -Dependent Epigenetic Memory Induces Trained Immunity in Hematopoietic Stem Cells. Cell Stem Cell. 2020 May 7;26(5):793.*

**: co-last author, #:co-corresponding author*

Distinctions :

2010 : Prix Recherche Fondamentale de la Fondation Laurette Fugain

2009 : Prix Jeune Chercheur, du 8ème Festival des Sciences et Techniques de Marseille

Domaine d'activité :

Immunologie, cellule souche hématopoïétique, macrophages, mémoire immunitaire innée, facteurs de transcription, macrophages associés aux tumeurs, régénération tissulaire et vieillissement, transcriptomique, épigénomique, cytométrie spectrale

Lauréats 2011

Frédéric Baudat

directeur de recherche : Bernard De Massy

Gabriel Krouk

directeur de recherche : Alain Gojon

Edith Lesburguères

directeur de recherche : Bruno Bontempi

Jérôme Lecoq

directeur de recherche : Serge Charpak

Hugues Nury

directeur de recherche : Pierre-Jean Corringer

Catherine Papin

directeur de recherche : Martine Simonelig



Frédéric BAUDAT

directeur de recherche : Bernard De MASSY

Institut de Génétique Humaine, UPR 1142, 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.



Gabriel KROUK

directeur de recherche : Alain GOJON

Biochimie et Physiologie Moléculaire des Plantes, Montpellier

Approche post-génomique du contrôle de l'absorption de l'azote minéral chez *Arabidopsis thaliana*

Ce travail visait à identifier des gènes régulant l'absorption racinaire de nitrate chez *Arabidopsis thaliana*. Une analyse transcriptomique a permis de sélectionner une quinzaine de gènes candidats parmi plusieurs centaines initialement identifiés. Le phénotypage de mutants a révélé qu'une protéine de type Récepteur Like Kinase (RLK) est impliquée dans la croissance des racines latérales sous carence azotée.

Par ailleurs, le gène NRT1.1, codant un transporteur de nitrate, a été montré comme jouant un double rôle : transport et signalisation. Il régule l'expression de NRT2.1, un autre transporteur clé, en réponse au nitrate et aux métabolites azotés. La répression de NRT2.1 nécessite la combinaison de deux signaux : l'un dépendant des métabolites azotés et l'autre du nitrate lui-même, ce dernier étant spécifiquement contrôlé par NRT1.1.

Ce système permet à la plante d'ajuster son absorption de nitrate en cas de déséquilibre nutritionnel, notamment en condition de forte concentration en ammonium. Enfin, la signalisation via NRT1.1 semble impliquer une modification des flux d'auxine, en interaction avec les cytokinines, soulignant un lien entre signalisation hormonale et nutrition azotée.

Krouk G, Lacombe B, Bielach A, Perrine-Walker F, Malinska K, Mounier E, Hoyerova K, Tillard P, Leon S, Ljung K, Zazimalova 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 :

DR1, CNRS, Montpellier, France.

Thème de recherche :

Je développe des modèles intégratifs pour comprendre comment les plantes réagissent aux signaux nutritionnels, en particulier ceux liés à l'azote et au phosphore. Ces modèles, combinant biologie des systèmes et intelligence artificielle, ont permis de décrypter des interactions génétiques complexes et ont conduit à la création de la start-up BionomeeX. Certains de ces outils de modélisation ont même été adaptés à la génétique humaine, montrant leur puissance pour explorer les réseaux de régulation dans des systèmes biologiques variés.

Publication majeure :

Carré C, Carluer JB, Chaux C, Estoup-Streiff C, Roche N, Hosy E, Mas A, Krouk G., Next-Gen GWAS: full 2D epistatic interaction maps retrieve part of missing heritability and improve phenotypic prediction. *Genome Biol*. 2024 Mar 25;25(1):76. doi: 10.1186/s13059-024-03202-0.

Distinctions :

Highly Cited Researcher 2021, 2022, 2023, 2025

Domaine d'activité :

Physiologie moléculaire, Plantes, Nutrition, Machine Learning, AI



Edith LESBURGUÈRES

directeur de recherche : Bruno BONTEMPI

Centre de Neurosciences Intégratives et Cognitives, Bordeaux

Implication fonctionnelle de l'interface hippocampo-corticale dans le processus de consolidation systémique de la mémoire associative non spatiale chez le rat : contribution du mécanisme d'étiquetage neuronal

Cette étude met en évidence un mécanisme clé dans la formation des souvenirs durables : le dialogue transitoire mais structurant entre l'hippocampe et le néocortex, rendu possible par un étiquetage précoce des neurones corticaux. À partir d'un modèle de mémoire olfactive associative chez le rat, nous avons démontré que l'hippocampe est indispensable dans les jours suivant l'apprentissage, mais que le souvenir, une fois consolidé, dépend uniquement du néocortex, en particulier du cortex orbitofrontal. Ce transfert s'appuie sur un processus d'étiquetage neuronal : au moment de l'encodage, certaines assemblées neuronales corticales sont marquées de manière spécifique, permettant leur réactivation ciblée par l'hippocampe lors de phases de sommeil ou de repos. Ces réactivations répétées favorisent le renforcement des connexions cortico-corticales, assurant une stabilisation autonome de la trace mnésique. Ce marquage repose sur des mécanismes moléculaires identifiés (récepteurs NMDA/AMPA, voie MAPK, acétylation des histones) et constitue une condition essentielle à la consolidation. Nos résultats proposent un modèle intégré où le néocortex joue un rôle actif dès l'encodage dans la structuration des souvenirs à long terme.

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

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Consultante en organisation, Paris, France.

Thème de recherche :

N'est plus dans le domaine de la recherche

Distinctions :

2012-2015 : Lauréate Human Frontier Science Program

Domaine d'activité :

Conseil et formation : transformation numérique des organisations, évolutions du management, évolution du travail et cognition collective, compétences cognitives et usage de l'IA



Jérôme LECOQ

directeur de recherche : Serge CHARPAK

*Laboratoire de Neurophysiologie et Nouvelles Microscopies -
INSERM U603 - CNRS UMR 8154, Paris*

Métabolisme cérébral et olfaction : étude des réponses olfactives et leur consommation d'énergie dans le bulbe olfactif du rat anesthésié

Les techniques modernes d'imagerie fonctionnelle du cerveau utilisent le métabolisme cérébral comme marqueur d'activité neuronale. En effet le cerveau dépend intimement des apports sanguins en métabolites pour son fonctionnement. Cependant les mécanismes de régulation du métabolisme sont encore mal connus. Dans cette étude nous avons utilisé le modèle du bulbe olfactif chez le rat anesthésié pour caractériser la consommation d'oxygène en réponse stimulation physiologique. La quantification précise de la vascularisation du bulbe olfactif a pu mettre en évidence que la couche glomérulaire, très dense en synapses, est l'une des zones intense consommation d'oxygène lors du traitement de l'information olfactive. Par contraste, la couche du nerf, de ces réponses métaboliques nous a permis de montrer que le compartiment post-synaptique du glomérule est le siège de cette intense activité métabolique. Cette dernière est aussi dépendante du traitement de l'information olfactive qui est effectué à la fois dans le bulbe olfactif et à la périphérie, dans la cavité nasale. Ceci nous a permis de caractériser l'effet de l'adaptation périphérique sur la consommation d'oxygène et le traitement local de l'information olfactive. Enfin, nous avons décrit en détail l'importance des phénomènes de diffusion au niveau du réseau microvasculaire dans le rééquilibrage transitoire du taux d'oxygène local.

Lecoq J, Parpaleix A, Roussakis E, Ducros M, Goulam Houssen Y, Vinogradov SA, Charpak S. Simultaneous two-photon imaging of oxygen and blood flow in deep cerebral vessels. Nat Med. 2011 Jun 5;17(7):893-8. doi: 10.1038/nm.2394. PMID: 21642977; PMCID: PMC3291110.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Associate Investigator, Allen Institute, Seattle, USA.

Thème de recherche :

Pour comprendre la complexité du cortex, il faut explorer ses principes computationnels et construire des modèles à grande échelle. Tester ces modèles exige des jeux de données capturant fidèlement les représentations neuronales à l'échelle du cerveau entier. Avec OpenScope, un observatoire cérébral inspiré de l'astronomie, nous avons établi une plateforme unique pour enregistrer les réseaux neuronaux à travers tout le cerveau. Aujourd'hui, nous utilisons cette plateforme pour comprendre comment le cerveau crée un modèle du monde qui nous entoure.

Publication majeure :

de Vries SEJ, Lecoq JA, Buice MA, Groblewski PA, Ocker GK, Oliver M, Feng D, Cain N, Ledochowitsch P, Millman D, Roll K, Garrett M, Keenan T, Kuan L, Mihalas S, Olsen S, Thompson C, Wakeman W, Waters J, Williams D, Barber C, Berbesque N, Blanchard B, Bowles N, Caldejon SD, Casal L, Cho A, Cross S, Dang C, Dolbeare T, Edwards M, Galbraith J, Gaudreault N, Gilbert TL, Griffin F, Hargrave P, Howard R, Huang L, Jewell S, Keller N, Knoblich U, Larkin JD, Larsen R, Lau C, Lee E, Lee F, Leon A, Li L, Long F, Luviano J, Mace K, Nguyen T, Perkins J, Robertson M, Seid S, Shea-Brown E, Shi J, Sjoquist N, Slaughterbeck C, Sullivan D, Valenza R, White C, Williford A, Witten DM, Zhuang J, Zeng H, Farrell C, Ng L, Bernard A, Phillips JW, Reid RC, Koch C. A large-scale standardized physiological survey reveals functional organization of the mouse visual cortex. Nat Neurosci. 2020 Jan;23(1):138-151. doi: 10.1038/s41593-019-0550-9. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31844315; PMCID: PMC6948932.

Domaine d'activité :

Imagerie biphotonique, cortex visuel, traitement sensoriel, enregistrement neuronaux, représentations corticales



Hugues NURY

directeur de recherche : Pierre-Jean CORRINGER

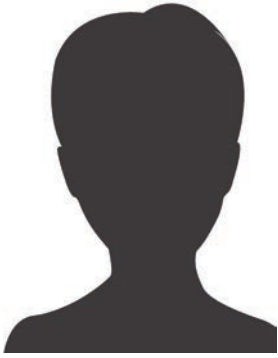
CNRS URA 2182 & CNRS URA 2185, Institut Pasteur, Paris

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.



Catherine PAPIN

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.*

Lauréats 2012

Sara Al Rawi

directeur de recherche : Vincent Galy

Hélène Botella

directeur de recherche : Olivier Neyrolles

Joanne Canonne

directeur de recherche : Susana Rivas

Chunlong Chen

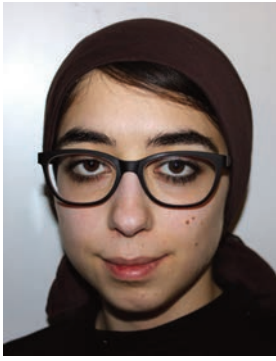
directeurs de recherche : Antonin Morillon et Claude Thermes

Nadine Laguette

directeur de recherche : Monsef Benkirane

Marat Minlebaev

directeur de recherche : Roustem Khazipov



Sara AL RAWI

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.



Hélène BOTELLA

directeur de recherche : Olivier NEYROLLES

Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Toulouse

Etude du zinc et des ATPases de type P dans l'interaction entre *Mycobacterium tuberculosis* et les cellules hôtes

Après infection d'une cellule hôte, telle qu'un macrophage, *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) réside à l'intérieur d'un phagosome et est soumis aux actions cellulaires visant à l'éliminer. Afin de survivre et se multiplier, le bacille a développé des stratégies pour combattre ou contourner ces mécanismes bactéricides. Une étude portant sur l'interaction entre *M. tuberculosis* et les cellules-hôtes, cellules dendritiques et macrophages, a révélé l'existence d'une famille de gènes mycobactériens fortement exprimés au cours de l'infection. Ces gènes codent pour des Ctp, protéines appartenant à la famille des ATPases de type PIB et prédites pour transporter des métaux de transition tels que Zn^{2+} , Cd^{2+} ou Cu^{+} . De façon complémentaire, la modulation de gènes cellulaires impliqués dans l'homéostasie du zinc a été mise en évidence. A partir de ces résultats, nous avons pu montrer qu'après infection par *M. tuberculosis* se produit une libération massive de zinc à l'intérieur du macrophage, et qu'une partie de ce zinc s'accumule dans le phagosome. En réaction cet afflux massif de zinc, le bacille active les systèmes d'export du métal, dont l'ATPase de type P CtpC. En effet, un mutant inactivé dans le gène codant pour CtpC et très sensible au zinc et est atténué dans sa capacité à parasiter les macrophages. L'ensemble de ces résultats a pu être reproduit avec une souche sauvage et un mutant inactivé dans le gène codant pour l'ATPase de type P ZntA responsable de l'efflux du zinc chez *Escherichia coli*, suggérant que l'utilisation du zinc par les cellules immunitaires pour empoisonner les microorganismes est un mécanisme général de l'immunité innée antimicrobienne.

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.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Maitre de conférence, Université Paul Sabatier Toulouse 3, Toulouse, France.

Thème de recherche :

Etude des mécanismes de tolérance et de persistance aux antibiotiques chez *Mycobacterium tuberculosis*.

Publication majeure :

Schrader SM, Botella H, Jansen R, Ehrt S, Rhee K, Nathan C, Vaubourgeix J. Multiform antimicrobial resistance from a metabolic mutation. *Sci Adv* 2021 Aug 27;7(35):eabh2037.

Domaine d'activité :

Maladies infectieuses, microbiologie, résistance aux antibiotiques, tuberculose



Joanne CANONNE

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 parasites 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.



Chunlong CHEN

directeurs de recherche : Antonin MORILLON et Claude THERMES

CNRS - Centre de Génétique Moléculaire, 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 du 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 (ARNnc). 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. Ces travaux interdisciplinaires 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 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. <https://doi.org/10.1038/nature10118>.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Directeur de recherche (CNRS) et Chef d'équipe (Institut Curie), Paris, France.

Thème de recherche :

Son équipe adopte une approche multidisciplinaire, combinant la biologie cellulaire, la génomique et la bio-informatique, pour étudier la dynamique spatio-temporelle du programme de réplication de l'ADN et son impact sur l'instabilité génomique. Ses recherches fondamentales dévoilent les mécanismes sous-jacents à la fonction du génome et à sa dérégulation, exposant des vulnérabilités qui peuvent être ciblées pour introduire des stratégies thérapeutiques pour des pathologies complexes telles que le cancer et les troubles neurologiques.

Publication majeure :

Li J.*, Dong J.*, Wang W.* (*co-first authors), Yu D., Lee C.S.K., Lam W.H., Alary N., Fan X., Yang Y., Hui Y.C., Zhang Y., Zhao Q., Chen C.L.# (#co-last authors), Bik-Kwoon Tye B.K.#, Dang S.# and Zhai Y.# (2023) The Human Pre-replication Complex is an Open Complex. *Cell*. 186:98-111.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.008>.

Distinctions :

2024 : JSPS pour chercheurs exceptionnels (Japan)

2023 : Article classé parmi les « 10 meilleures avancées scientifiques pour 2023 » (NSF, Chine)

2023 : Impulscience de la Fondation Bettencourt Schueller

2018 : ATIP/Avenir du CNRS/Plan Cancer

2017 : Programme Jeunes Talents France-Chine

Domaine d'activité :

Réplication d'ADN, instabilité génomique, bio-informatique, cellule unique, cancers



Nadine LAGUETTE

directeur de recherche : Monsef BENKIRANE

*Virologue Moléculaire, Institut de Génétique Humaine (IGH),
UMR9002, Montpellier*

SAMHD1 est le facteur de restriction du VIH-1 spécifique aux cellules dendritiques et myéloïdes, contrecarré par Vpx

La protéine auxiliaire Vpx des lentivirus primates neutralise un facteur de restriction inconnu qui empêche l'infection des cellules myéloïdes humaines par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). Nous avons identifié SAMHD1 comme étant ce facteur de restriction. SAMHD1 est une protéine impliquée dans le syndrome d'Aicardi-Goutières, une maladie génétique qui présente les caractéristiques d'une infection virale congénitale de par la production chronique d'interférons de type I. Nos travaux montrent que Vpx provoque la dégradation de SAMHD1 par le protéasome. En supprimant SAMHD1 dans des cellules non permissives, la restriction du VIH-1 disparaît, et on observe une accumulation importante d'ADN viral dans les cellules infectées. À l'inverse, une surexpression de SAMHD1 dans des cellules sensibles bloque l'infection par le VIH-1. De plus, nous montrons que l'effet de Vpx disparaît dans les cellules dépourvues de SAMHD1. Enfin, en inhibant SAMHD1, les cellules dendritiques dérivées de monocytes deviennent beaucoup plus vulnérables à l'infection. Ainsi, nos résultats montrent que SAMHD1 est une protéine antivirale, exprimée dans les cellules myéloïdes, qui bloque une étape précoce du cycle de vie du virus.

Laguette N, Sobhian B, Casartelli N, Ringiard M, Chable-Bessia C, Segéral E, Yatim A, Emiliani S, Schwartz O, Benkirane M*. SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. Nature. 2011 May 25;474(7353):654-7. doi: 10.1038/nature10117.* Corresponding authors.*

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Cheffe d'équipe (DR2 CNRS), Equipe Bases Moléculaires de l'Inflammation, Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (UMR5535), Montpellier, France.

Thème de recherche :

L'objectif de l'équipe est de caractériser les mécanismes moléculaires à l'origine des réponses inflammatoires dans les pathologies humaines (ex : maladies auto-inflammatoires, infections virales, cancer). Pour atteindre cet objectif, nous :

- Identifions et caractérisons de nouvelles voies inflammatoires,
- Étudions les interactions entre la réparation de l'ADN, la stabilité génomique et les réponses inflammatoires,
- Analysons comment l'hétérogénéité cellulaire au sein des tissus dans la communication entre inflammation et métabolisme.

Publication majeure :

*Vila IK *, Chamma H, Steer A, Saccas M, Taffoni C, Turtoi E, Reinert LS, Hussain S, Marines J, Jin L, Bonnefont X, Hubert M, Schwartz O, Paludan SR, Van Simaëys G, Doumont G, Sobhian B, Vlachakis D, Turtoi A, Laguette N *. STING orchestrates the crosstalk between polyunsaturated fatty acid metabolism and inflammatory responses. Cell Metab. 2022 Jan 4;34(1):125-139.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2021.12.007. (Journal Cover of the January edition).*

Distinctions :

2012 : Prix jeune chercheur 2012 de SIDACTION
2012 : Cold Spring Harbor RETROVIRUSES Meeting "Andy Kaplan Prize"
2014 : Prix jeune chercheur de l'Institut Sanofi-Pasteur
2015 : Prix « Georges Frêche - Université Sud de France
2021 : Médaille de bronze du CNRS
2022 : Prix de Cancérologie Del Duca

Domaine d'activité :

Inflammation, réparation de l'ADN, métabolisme, interféronopathies, virologie, biologie du cancer



Marat MINLEBAEV

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 a long terme des connections thalamo-corticales ("répétition mater studiorum est!"), aboutissant a 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.

Lauréats 2013

Mariana Alonso

directeur de recherche : Pierre-Marie Lledo

Nicolas Garreau de Louvresse

directeur de recherche : Marat Yusupov

Michael Lang

directeur de recherche : Virginie Orgogozo

Elphège Nora

directeur de recherche : Edith Heard

Monica Rolando

directeur de recherche : Carmen Buchrieser

Thomas Sexton

directeur de recherche : Giacomo Cavalli



Mariana ALONSO

directeur de recherche : Pierre-Marie LLEDO

Laboratoire de Perception et Mémoire, Institut Pasteur, 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, Wagner S, Bardy C, Gabellec M-M, Torquet N, Lledo P-M. Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. Nat. Neurosci. 2012. 15, 897-904.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chargé de recherche, cheffe du groupe « Circuits émotionnels », département de neuroscience, Institut Pasteur, Paris, France.

Thème de recherche :

Comprendre comment le cerveau traite les stimuli émotionnels est l'un des principaux défis des neurosciences modernes. L'expression des émotions est considérée comme une fenêtre sur l'état affectif interne d'un individu dans toutes les espèces. En particulier, les dysfonctionnements des circuits émotionnels seraient impliqués dans de nombreuses maladies psychiatriques chez l'humain, y compris la dépression, l'anxiété et les troubles bipolaires.

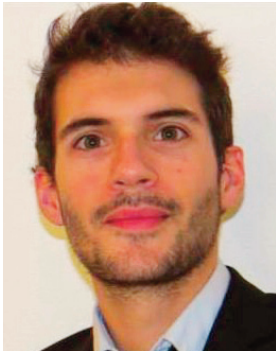
Notre groupe vise à étudier les circuits neuronaux des émotions en utilisant une approche multi-échelle et inter-espèces, fondamentale pour comprendre comment les émotions sont traitées et régulées par le cerveau en lien avec notre corps, dans un contexte normal ainsi que dans des états pathologiques.

Publication majeure :

2024. Bigot M, De Badts C-H, Benchetrit A, Vicq E, Moigneu C, Meyrel M, Wagner S, Houenou J, Lledo P-M, Henry C, Alonso M. Disrupted basolateral amygdala circuits supports negative valence bias in depressive states. Transl Psychiatry 14 : 382.

Domaine d'activité :

Troubles de l'humeur, traitement des émotions, recherche translationnel, comportement animal, olfaction, neurogénèse adulte, imagerie neuronale, optogénétique et chemogénétique



Nicolas GARREAU DE LOUVRESSE

directeur de recherche : Marat YUSUPOV

*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 Louvresse 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.



Michael LANG

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 packia* 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 packia*. Nous avons identifié plusieurs mutations qui ont rendu la mouche *Drosophila packia* 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 packia* 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 packia* into an obligate specialist species. Science, 337: 1658-61.*



Elphège NORA

directeur de recherche : Edith HEARD

Institut Curie, Paris

Architecture chromosomique du locus *Xic* : implications pour la régulation de l'inactivation du chromosome X

Mes travaux de thèse 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 j'ai 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 ségrégées les unes des autres. Des analyses complémentaires basées sur la génétique expérimentale et la bio-informatique m'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.

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 :

Assistant Professor, University of California San Francisco, États-Unis d'Amérique.

Thème de recherche :

Nous étudions les mécanismes moléculaires qui édifient la structure des chromosomes et confèrent aux éléments régulateurs non-codant leurs fonctions génomiques.

Publication majeure :

Karissa L. Hansen, Annie S. Adachi, Luca Braccioli, Smit Kadvani, Ryan M. Boileau, Bozhena Pokorny, Rini Shah, Erika C. Anderson, Moreno Martinovic, Kaite Zhang, Irié Carel, Kenya Bonitto, Robert Blelloch, Geoffrey Fudenberg, Elzo de Wit, Elphège P. Nora. *Synergy between cis-regulatory elements can render cohesin dispensable for distal enhancer function*, 2024, *bioRxiv* 2024.10.04.615095; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.10.04.615095>.

Domaine d'activité :

Génétique moléculaire, ADN non-codant, biologie des chromosomes, manipulation du génome et de l'épigénome, cellules souches pluripotentes embryonnaires



Monica ROLANDO

directeur de recherche : Carmen BUCHRIESER

Unité « Biologie des Bactéries Intracellulaires », Institut Pasteur, Paris

***Legionella pneumophila* induit des régulations épigénétiques chez l'hôte au cours de l'infection**

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, 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. *Legionella pneumophila* Effector RomA Uniquely Modifies Host Chromatin to Repress Gene Expression and Promote Intracellular Bacterial Replication. *Cell Host & Microbe*. 2013. [PMID] – 23601102 .

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chargé de Recherche Expert, Institut Pasteur, Paris, France.

Thème de recherche :

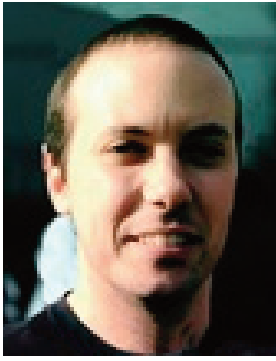
Depuis que j'ai obtenu un poste permanent à l'Institut Pasteur, j'ai fait progresser mon projet visant à investiguer les effecteurs de *Legionella* qui ciblent spécifiquement le noyau de l'hôte. Mon objectif principal est de caractériser biologiquement et fonctionnellement ces effecteurs pour comprendre comment ce pathogène bactérien modifie l'organisation nucléaire, y compris la chromatine et d'autres structures spatiales au sein du noyau. En étudiant les réponses de la cellule hôte à ces modifications, qu'elles résultent directement de l'action des effecteurs bactériens ou soient des changements adaptatifs, je cherche à obtenir une vue d'ensemble de la réorganisation nucléaire en réponse à l'infection. Ce travail me permettra de définir les divers mécanismes de défense de la cellule hôte et d'identifier les facteurs nucléaires clés impliqués dans la lutte contre l'infection.

Publication majeure :

Schator D, Mondino S, Berthelet J, Di Silvestre C, Assaya MB, Rusniok C, Rodrigues-Lima F, Wehenkel AM, Buchrieser C* and Rolando M*. *Legionella* para-effectors target chromatin and promote bacterial replication. *Nat Commun* 14, 2154. (2023) [PMID] – 37059817 .

Domaine d'activité :

Microbiologie cellulaire, bactéries pathogènes, épigénétique, nucleomodulines



Thomas SEXTON

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.

Lauréats 2014

Céline Bellard

directeur de recherche : Franck Courchamp

Marianne Bjordal

directeur de recherche : Pierre Léopold

Irène Dang

directeur de recherche : Alexis Gautreau

Filipe de Vadder

directeur de recherche : Gilles Mithieux

Benjamin Ezraty

directeur de recherche : Frédéric Barras

Ana Joaquina Jimenez

directeur de recherche : Franck Perez



Céline BELLARD

directeur de recherche : Franck COURCHAMP

Ecologie Systématique et Evolution, Orsay

Impacts des changements climatiques sur la biodiversité

Nous traversons actuellement une crise de perte de la biodiversité sans précédent. La dégradation des sols et la perte d'habitat, la pollution, la surexploitation et les invasions biologiques contribuent à cette perte de biodiversité. Par ailleurs, le changement climatique et ses interactions avec les autres menaces, sont probablement l'un des défis majeurs des prochaines décennies pour la biodiversité. L'objectif de ce travail de thèse a été d'améliorer la caractérisation et la quantification des différents impacts des changements climatiques sur la biodiversité, à l'échelle mondiale par des approches de modélisations et de méta-analyses. Une partie de mes travaux a ainsi porté sur les conséquences de la hausse du niveau des mers sur les hotspots insulaires. Je me suis ensuite intéressée à l'étude des effets conjugués des changements climatiques et des changements d'usage des sols sur les invasions biologiques. Cette partie a permis de mettre en évidence des déplacements potentielles d'espèces à des latitudes plus élevées pour certains taxons et les régions tempérées. En outre, cette partie a mis en évidence que les hotspots majoritairement composés d'îles étaient particulièrement favorables à la présence de ces espèces invasives. Finalement, j'ai étudié les conséquences des menaces futures pour les hotspots de biodiversité dans une perspective de conservation. Cette partie a permis d'établir des priorités de recherche et de conservation entre les hotspots de biodiversité. Cependant, la mise en œuvre de plans de gestion de sauvegarde d'habitats ou d'espèces ne pourra se faire qu'en intensifiant les collaborations avec l'ensemble des acteurs impliqués et ne pourra pas avoir lieu sans un soutien du grand public.

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 :

Chargée de recherche CNRS, Laboratoire Ecologie, Société et Evolution, Université Paris Saclay, Gif sur Yvette, France.

Thème de recherche :

Céline Bellard est connue pour ses travaux en écologie et pour ses recherches sur les impacts du changement climatique sur la biodiversité. Son domaine d'expertise inclut entre autres l'étude des invasions biologiques, la biogéographie et la vulnérabilité des îles aux changements globaux à travers l'analyse de grands jeux de données et des approches de modélisation. Elle a contribué à plusieurs études scientifiques visant à comprendre comment les écosystèmes réagissent aux changements climatiques, notamment en analysant les impacts des variations de température sur la distribution de la biodiversité. Ses recherches portent également sur les stratégies de conservation et sur les moyens de protéger les espèces menacées face aux pressions environnementales.

Publication majeure :

C Marino, L Journiac, C Liu, JM Jeschke, C Bellard, The anthropocene biogeography of alien birds on islands: Drivers of their functional and phylogenetic diversities, Ecology Letters 27 (6), e14465 (2024).

Distinctions :

2024 Médaille de Bronze du CNRS

2022 Prix Irène Joliot Curie, prix spécial de l'engagement pour les recherches en biodiversité

Domaine d'activité :

Invasions biologiques, changements globaux, biologie de la conservation, modélisation, biodiversité insulaire



Marianne BJORDAL

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.

Bjordan 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.



Irène DANG

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 A., Ermilova V.D., Vacher S., Campanacci V., Herrada I., Planson A.G., Fetis 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.*



Filipe DE VADDER

directeur de recherche : Gilles MITHIEUX

Nutrition, diabète et cerveau, Lyon

Détection portale des nutriments et contrôle de l'homéostasie énergétique par l'axe nerveux intestin-cerveau

La production endogène de glucose est une fonction cruciale permettant de maintenir l'homéostasie glycémique. Alors que la production accrue de glucose par le foie a des effets délétères, la néoglucogenèse intestinale (NGI) exerce des effets bénéfiques sur l'équilibre métabolique. Les régimes hyperprotéiques sont connus pour leurs effets de satiété. Grâce à des travaux physiologiques et moléculaires chez le rat et la souris, nous montrons que l'effet bénéfique de ces régimes passe par une induction de la NGI. Lors de la digestion des protéines, des di- et tripeptides sont libérés dans la veine porte. Ces molécules agissent comme des antagonistes des récepteurs μ -opioïdes portaux, initiant un arc réflexe intestin-cerveau induisant la NGI et la satiété. Ensuite, nous proposons un modèle expliquant les effets bénéfiques des régimes riches en fibres, comme l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et l'induction de la dépense énergétique. Les fibres solubles sont fermentées par le microbiote, produisant des acides gras à chaîne courte (AGCC) – acétate, propionate et butyrate – à l'origine des effets métaboliques. Nous montrons que le butyrate active directement les gènes de la NGI dans les entérocytes, et que le propionate agit via les récepteurs FFAR3 du système nerveux périportal, initiant une communication intestin-cerveau induisant la NGI. Enfin, nous montrons que la modification du microbiote par les fibres n'est pas suffisante sans NGI.

De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. 2014. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. Cell 156:84–96. doi:10.1016/j.cell.2013.12.016.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

CRCN CNRS, Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon, Lyon, France.

Thème de recherche :

Le déficit protéique post-sevrage affecte différemment mâles et femelles. Chez la souris, les mâles présentent un retard de croissance et des altérations métaboliques, tandis que les femelles préservent leur métabolisme au prix d'un retard pubertaire. La thématique de recherche aborde les stratégies adaptatives sexuées et inclut l'analyse du système nerveux entérique dans ce contexte nutritionnel.

Publication majeure :

De Vadder F, Grasset E, Mannerås Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, Bäckhed F. 2018. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. Proc Natl Acad Sci U S A 115:6458–6463. doi:10.1073/pnas.1720017115.

Distinctions :

2019 : Prix du Jeune Chercheur, Fondation des Treilles

2018 : Prix du Jeune Chercheur, Société Européenne de Neurogastroentérologie

Domaine d'activité :

Nutrition développementale, dimorphisme sexuel, système nerveux entérique, microbiote intestinal, modèles murins



Benjamin EZRATY

directeur de recherche : Frédéric BARRAS

Laboratoire de Chimie Bactérienne, CNRS-Aix Marseille Université, Marseille

Le rôle du fer dans la résistance des bactéries aux antibiotiques

L'apparition et l'extension du phénomène de résistance aux antibiotiques, combinée à la raréfaction de nouveaux antibiotiques, représentent une menace majeure pour la santé publique. La compréhension du mode d'action des antibiotiques permet une meilleure connaissance des mécanismes de résistance mis en place par les bactéries, ce qui permettra l'élaboration de nouveaux moyens pour combattre les infections.

Dans notre étude, nous montrons que la bactérie *Escherichia coli* devient résistante à certains antibiotiques si elle se développe dans un environnement pauvre en fer. Nous montrons et expliquons au niveau moléculaire, que la concentration en fer influe directement sur la perméabilité des bactéries aux antibiotiques. Ceci laisse envisager de nouvelles stratégies antibactériennes combinant l'utilisation de drogues et la manipulation du milieu environnant la bactérie ciblée.

Ezraty B, Vergnes A, Banzhaf M, Duverger Y, Huguenot A, Brochado AR, Su SY, Espinosa L, Loiseau L, Py B, Typas A, Barras F. (2013) Fe-S cluster biosynthesis controls uptake of aminoglycosides in a ROS-less death pathway. Science. 340(6140):1583-7.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

DR-CNRS, Laboratoire de Chimie Bactérienne, CNRS-Aix Marseille Université, Marseille, France.

Thème de recherche :

Le stress oxydant produit par le système immunitaire aide à combattre les pathogènes. L'étude de l'adaptation des bactéries aux oxydants a permis d'identifier un système antioxydant de réparation des protéines oxydées. Cette découverte majeure a ensuite servi de fondement à d'autres avancées, plaçant ce système de réparation au cœur du contrôle qualité des protéines. Actuellement, nous étudions l'impact d'entités hautement oxydantes produites par les neutrophiles lors d'une infection bactérienne.

Publications majeures :

Gennaris A, et al. Repairing oxidized proteins in the bacterial envelope using respiratory chain electrons. (2015) Nature. 528: 409-12 doi: 10.1038/nature15764.

Andrieu C, et al. Salmonella Typhimurium uses the Cpx stress response to detect N-chlorotaurine and promote the repair of oxidized proteins. (2023) Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 120(14):e2215997120 doi:10.1073/pnas.2215997120.

Distinctions :

2015 : Prix de l'Institut de Microbiologie de la Méditerranée

Domaine d'activité :

Microbiologie, génétique bactérienne, stress oxydant, interaction hôte-pathogène, oxydation des protéines



Ana Joaquina JIMENEZ

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.

Lauréats 2015

Adel Al Jord

directeur de recherche : Alice Meunier

Aurore Fleurie

directeur de recherche : Christophe Grangeasse

Karim Majzoub

directeur de recherche : Jean-Luc Imler

Raphael Méheust

directeur de recherche : Sylvain Billiard

Bérangère Pinan-Lucarré

directeur de recherche : Jean-Louis Bessereau

Mathieu Pinot

directeurs de recherche : Bruno Antonny et Bruno Goud



Adel AL JORD

directeur de recherche : Alice MEUNIER

Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure (IBENS), Paris

Amplification de centrioles dans les cellules multiciliées du cerveau : dynamique spatiotemporelle à haute résolution et identification des mécanismes régulateurs

Les cellules multiciliées jouent un rôle essentiel dans la propulsion des fluides physiologiques. Leur dysfonctionnement provoque des maladies chroniques. Contrairement à la plupart des cellules de mammifères qui possèdent un centrosome composé de deux centrioles, les cellules multiciliées possèdent une centaine de centrioles qui servent de base à la nucléation des cils motiles. Les mécanismes d'amplification de centrioles ou de régulation du nombre de centrioles dans ce type cellulaire étaient jusque-là inconnus. Les centrioles nouvellement formés étaient considérés comme apparaissant *de novo*. Une approche de vidéomicroscopie et de microscopie de super-résolution corrélative nous a d'abord permis de déterminer que tous les procentrioles sont générés à partir du centrosome préexistant. Nous démontrons que le centriole fils du centrosome est le site principal de nucléation de 95% de centrioles nouvellement formés dans les cellules multiciliées. Ces résultats réfutent par conséquent l'origine *de novo* des centrioles dans ce type cellulaire. Puis, nous montrons que la machinerie mitotique orchestre la progression spatio-temporelle de la dynamique centriolaire dans ces cellules post-mitotiques et en phase terminale de différenciation. L'amortissement de l'activité de Cdk1 empêche la rentrée en mitose tout en permettant la coordination du nombre de centrioles, leur croissance, et leur désengagement par des transitions phasiques nécessaires à la nucléation de cils motiles. Cette thèse aide à mieux comprendre la différenciation des cellules multiciliées, les ciliopathies, ainsi que l'amplification centriolaire pathologique associée avec le cancer et la microcéphalie.

Al Jord A, Lemaître AI, Delgehyr N, Faucourt M, Spassky N*, Meunier A*. Centriole amplification by mother and daughter centrioles differs in multiciliated cells. *Nature*. 2014 Dec 4;516(7529):104-7.

Al Jord A, Shihavuddin A, Servignat d'Aout R, Faucourt M, Genovesio A, Karaïskou A, Sobczak-Thépot J, Spassky N, Meunier A*. Calibrated mitotic oscillator drives motile ciliogenesis. *Science*. 2017 Nov 10;358(6364):803-806.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Directeur de recherche au Centre for Genomic Regulation (CRG) de Barcelone, Espagne

Thème de recherche :

Comment les forces physiques au sein des cellules influencent-elles les messages génétiques, à savoir l'ARN ? Cette question, aux implications majeures pour la santé et les thérapies innovantes, reste mal comprise et constitue un axe de recherche majeur de mon laboratoire. Nos travaux pourraient permettre de décrypter de nouveaux mécanismes du contrôle des messages génétiques dans divers types cellulaires, en conditions physiologiques et pathologiques, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans le domaine de la mécanobiologie.

Publication majeure :

Al Jord A*, Letort G, Chanet S, Tsai FC, Antoniewski C, Eichmuller A, Da Silva C, Huynh JR, Gov NS, Voituriez R, Terret MÉ, Verlhac MH. Cytoplasmic forces functionally reorganize nuclear condensates in oocytes. *Nature Communications*. 2022 Aug 29;13(1):5070.

Distinctions :

2023 : Prix Européen d'Eppendorf « Finalist Award for Young European Investigators »

2023 : Prix Jeune Chercheur de la Fondation des Treilles

2018 : Prix « La Recherche » (Mention Biologie) du Magazine La Recherche

2017 : Prix de Thèse de la Société Française de Biologie Cellulaire (SBCF)

Domaine d'activité :

Mécanobiologie, cytosquelette, noyau, ARN, condensats biomoléculaires



Aurore FLEURIE

directeur de recherche : Christophe GRANGEASSE

*MMSB lab - Molecular Microbiology and Structural Biochemistry,
B3P team - Bacterial Pathogens and Protein Phosphorylation*

Rôle de la sérine-thréonine kinase StkP dans la division et la morphogénèse du pneumocoque

La bactérie *Streptococcus pneumoniae* peut provoquer de sérieuses pathologies chez l'homme telles que des pneumonies, méningites ou septicémies. L'étude de cette bactérie constitue donc un enjeu de santé publique international. Ces dernières années, il a été mis en évidence que les bactéries exprimaient des Sérine/Thréonine Protéine Kinases de type eucaryote (STPKs) et que ces dernières intervenaient dans la régulation de nombreux processus cellulaires. Une approche prometteuse serait donc de cibler les mécanismes de régulation contrôlés par les STPKs pour lutter contre les infections à pneumocoque. L'analyse du génome de *S. pneumoniae* a montré que cette bactérie possède un seul gène codant pour une STPK, la protéine StkP. Mes travaux de thèse ont montré que StkP est un acteur majeur de la division cellulaire et de la morphogénèse du pneumocoque. J'ai montré que son activité kinase est dépendante de la protéine GpsB et qu'elle phosphoryle spécifiquement plusieurs protéines dont la protéine de division DivIVA. L'ensemble de mes travaux permet de proposer un modèle dans lequel la triade StkP/GpsB/DivIVA régulerait finement la division et l'élongation cellulaire du pneumocoque. À plus long terme, ces travaux pourront servir de base à des études plus structurales pour développer des molécules bloquant les processus dépendants de la phosphorylation assurée par StkP, et générer ainsi de nouvelles molécules affectant le pouvoir pathogène du pneumocoque.

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. MapZ marks the division sites and positions FtsZ rings in *Streptococcus pneumoniae*, *Nature*. 2014 Dec 11;516(7530):259-262. doi: 10.1038/nature13966. Epub 2014 Nov 26.

Fleurie A, Manuse S, Zhao C, Campo N, Cluzel C, Lavergne JP, Freton C, Combet C, Guiral S, Soufi B, Macek B, Kuru E, VanNieuwenhze MS, Brun YV, Di Guilmi AM, Claverys JP, Galinier A, Grangeasse C. Interplay of the serine/threonine-kinase StkP and the paralogs DivIVA and GpsB in pneumococcal cell elongation and division. *PLoS Genet*. 2014 Apr 10;10(4):e1004275. doi: 10.1371/journal.pgen.1004275. eCollection 2014 Apr.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Directrice de programme innovation en microbiologie, bioMérieux, Marcy-l'Etoile.

Thème de recherche :

Gestion d'un portefeuille de projets en innovation en microbiologie dans le domaine du diagnostic *in vitro*.

Publication majeure :

Mommert-Tripon M, Parraud D, Grosbois C, Gaymard A, Cheynet V, Lina B, Oriol G, Laurent F, Dupré C, Semanas Q, Bal A, Generenaz L, Pons S, Brengel-Pesce K, Guichard A, Mouton W, Morfin F, Fleurie A, Trouillet-Assant S. Advancing respiratory virus diagnostics: integrating the nasal IFN-I score for improved viral detection. *EBioMedicine*. 2024 Dec;110:105450. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105450. Epub 2024 Nov 21.

Domaine d'activité :

Microbiologie, innovation, diagnostic *in vitro*, marqueurs de la réponse de l'hôte, identification des pathogènes



Karim MAJZOUB

directeur de recherche : Jean-Luc Imler

Institut de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg

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

La lutte contre les infections virales est freinée par la rareté des cibles virales et leur variabilité, qui entraînent le développement de résistances. Les virus dépendent de molécules cellulaires pour accomplir leur cycle de vie, ce qui en fait des cibles alternatives intéressantes, à condition qu'elles ne soient pas indispensables aux fonctions normales des cellules. En utilisant l'organisme modèle *Drosophila melanogaster*, nous identifions la protéine ribosomale RACK1 comme un facteur cellulaire requis pour l'infection par le virus DCV (*Drosophila C virus*), qui contient un site d'entrée interne du ribosome (IRES). Nous démontrons également que l'inhibition de RACK1 dans des cellules hépatiques humaines compromet la traduction médiée par l'IRES du virus de l'hépatite C (VHC) ainsi que l'infection. L'inhibition de RACK1 dans les cellules de *Drosophila* et humaines n'affecte ni la viabilité ni la prolifération cellulaire, et les mouches adultes chez lesquelles RACK1 est silencée restent viables, ce qui indique que cette protéine n'est pas essentielle pour la traduction globale. Nos résultats révèlent une fonction spécifique de la protéine ribosomale RACK1 dans la traduction sélective des ARNm et mettent en lumière une cible prometteuse pour le développement d'interventions antivirales à large spectre.

Majzoub K, Hafirassou ML, Meignin C, Goto A, Marzi S, Fedorova A, Verdier Y, Vinh J, Hoffmann JA, Martin F, Baumert TF, Schuster C, Imler JL. RACK1 controls IRES-mediated translation of viruses. *Cell*. 2014 Nov 20;159(5):1086-1095. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.041. PMID: 25416947; PMCID: PMC4243054.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chef d'équipe (CRCN), Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, France.

Thème de recherche :

Les deltavirus, étant les plus petits virus connus (en termes de taille du génome) à infecter les animaux, dépendent presque exclusivement des facteurs de l'hôte pour accomplir leur cycle de réplication. En utilisant les deltavirus comme modèles de virus à ARN simples, notre groupe vise à identifier et caractériser les facteurs de l'hôte essentiels à la réplication des virus à ARN chez les animaux, ainsi que leur potentiel zoonotique à franchir la barrière d'espèce pour se répliquer chez l'homme.

Publication majeure :

Khalfi P, Denis Z, McKellar J, Merolla G, Chavey C, Ursic-Bedoya J, Soppa L, Szivovics L, Hetzel U, Dufourt J, Leyrat C, Goldmann N, Goto K, Verrier E, Baumert TF, Glebe D, Courgnaud V, Gregoire D, Hepojoki J, Majzoub K. Comparative analysis of human, rodent and snake deltavirus replication. *PLoS Pathog*. 2024 Mar 5;20(3):e1012060. doi: 10.1371/journal.ppat.1012060. PMID: 38442126; PMCID: PMC10942263.

Distinctions :

2019 : Marie Skłodowska Curie fellowship (reintegration panel)- Horizon 2020

2018 : Fondation de la Recherche Médicale (FRM) fellowship

2016 : Stanford Child Health Research Institute Postdoctoral Award

2015 : Prix La Recherche Magazine- Discipline : Biologie

Domaine d'activité :

Virolgie, immunité Innée, cribles génétiques, protéomique, microscopie à haute résolution



Raphael MÉHEUST

directeur de recherche : Sylvain BILLIARD

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

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

directeur de recherche : Jean-Louis BESSEREAU

Université Claude Bernard Lyon 1, 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

directeurs de recherche : Bruno ANTONNY et Bruno GOUD

*Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, Nice Sophia Antipolis
et Institut, Paris*

Les phospholipides polyinsaturés facilitent la déformation et la fission des membranes par les protéines endocytaires

Les phospholipides à chaîne polyinsaturée sont extrêmement abondants dans quelques organites cellulaires spécialisés tels que les vésicules synaptiques et les disques des photorécepteurs, mais leur effet sur les propriétés des membranes est mal compris. Nous avons découvert, *in-vitro*, que les phospholipides polyinsaturés augmentaient la capacité de la dynamine et de l'endophiline à déformer et à engendrer la fission des membranes synthétiques. D'un point de vue cellulaires, lorsque les cellules incorporent des acides gras polyinsaturés, la membrane plasmique se déforme plus facilement sous l'effet d'une force de traction et le taux d'endocytose est accéléré, en particulier dans des conditions où le cholestérol est limité. Des simulations de dynamique moléculaire et des mesures biochimiques ont indiqué que les PL polyinsaturés adaptaient leur conformation à la courbure de la membrane. Ainsi, en réduisant le coût énergétique de la flexion et de la fission de la membrane, nous avons pu montrer que les phospholipides polyinsaturés peuvent contribuer à une endocytose rapide.

Science. 2014 Aug 8;345(6197):693-7. doi: 10.1126/science.1255288.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

CRCN-CNRS, Rennes, France.

Thème de recherche :

Ma recherche actuelle porte sur des problématiques fondamentales de biologie du développement. J'utilise des approches multidisciplinaires à l'interface physique chimie biologie combinées à du développement méthodologique pour comprendre des processus d'auto-organisation, de transport et de réorganisation membranaire dans les systèmes cellulaires et multicellulaires présents au sein d'un épithélium. Actuellement, je travaille sur le rôle des forces mécaniques de tension sur l'acquisition d'identité cellulaire au sein de l'épithélium de *Drosophile*.

Publication majeure :

Par3 cooperates with Sanpodo for the assembly of Notch clusters following asymmetric division of Drosophila sensory organ precursor cells. Elife. 2021 Oct 1;10:e66659. doi: 10.7554/eLife.66659.

Domaine d'activité :

Biologie du développement, biophysique, *Drosophila melanogaster*, mécanique cellulaire

Lauréats 2016

Jonathan Breton

directeur de recherche : Serguei Fetissov

Vanessa Delfosse

directeur de recherche : William Bourguet

Matteo Gentili

directeur de recherche : Nicolas Manel

Gaetan de Lavilleon

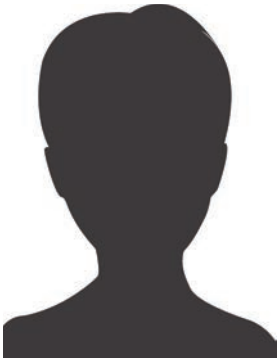
directeur de recherche : Karim Benchenane

Shashank Shekhar

directeur de recherche : Marie-France Carlier

Abdelrahim Zoued

directeur de recherche : Eric Cascales



Jonathan BRETON

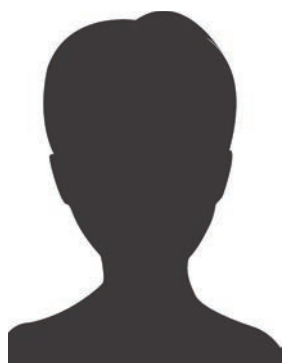
directeur de recherche : Serguei FETISSOV

Faculté Médecine/Pharmacie, INSERM UMR 1073, Rouen

Le rôle des bactéries intestinales dans la régulation du comportement alimentaire

Nous avons montré que la disponibilité en nutriments stabilise la croissance exponentielle d'*E. coli* en 20 minutes, accompagnée de modifications du protéome, telles que l'expression de la protéine bactérienne ClpB, un mimétique de l' α -MSH, qui induit la satiété chez l'hôte. L'administration *in vivo* de protéines d'*E. coli* a modifié la prise alimentaire chez les rongeurs, en fonction des phases de croissance bactérienne.

Cell Metabolism. 2015 Nov. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.017>.



Vanessa DELFOSSE

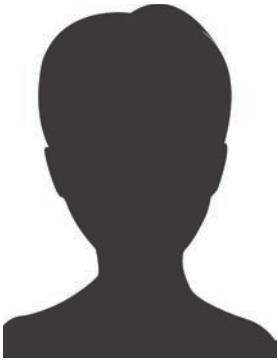
directeur de recherche : William BOURGUET

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

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

Les humains sont exposés à divers composés exogènes dont les effets peuvent s'aggraver en mélange. Un œstrogène pharmaceutique et un pesticide organochloré se lient ensemble au récepteur PXR, provoquant une activation synergique. Chaque molécule renforce l'affinité de l'autre, induisant une réponse biologique à faibles doses. Des structures cristallines révèlent la base de cette coopérativité. Cela souligne le rôle des mélanges chimiques dans la toxicité et la perturbation endocrinienne.

Vanessa Delfosse^{1,2,3,}, Beatrice Dendele^{3,4,5,6,*}, Tiphaine Huet^{1,2,3,*}, Marina Grimaldi^{3,4,5,6}, Abdelhay Boulahtouf^{3,4,5,6}, Sabine Gerbal-Chaloin^{3,7}, Bertrand Beucher^{3,8,9}, Dominique Roecklin¹⁰, Christina Muller¹⁰, Roger Rahmani¹¹, Vincent Cavaille^{s3,4,5,6}, Martine Dujat-Chavanieu^{3,7,12}, Valerie Vivat¹⁰, Jean-Marc Pascussi^{3,8,9}, Patrick Balaguer^{3,4,5,6,**} & William Bourguet^{1,2,3,**} *Nature Communications*, 2015 Sep 3;6:8089.*



Matteo GENTILI

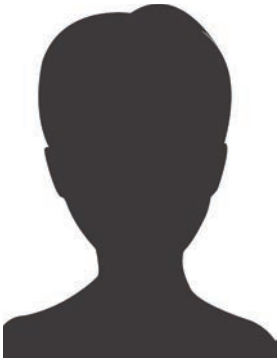
directeur de recherche : Nicolas MANEL

Institut Curie, Inserm U932, Immunité et cancer, Paris

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

Les cellules infectées détectent les virus via des récepteurs déclenchant des réponses immunitaires innées. Le capteur cytosolique cGAS reconnaît l'ADN viral et produit du cGAMP, un messenger activant les défenses antivirales. Ce cGAMP peut être incorporé dans les particules virales et vésicules extracellulaires. Transféré à d'autres cellules, il active l'immunité innée, notamment dans les cellules dendritiques. Ainsi, les virus peuvent propager la réponse immunitaire via le transfert de cGAMP.

Référence article : 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. *Science*. 2015 Sep 11;349(6253):1232-6. doi: 10.1126/science.aab3628. Epub 2015 Jul 30.



Gaetan DE LAVILLEON

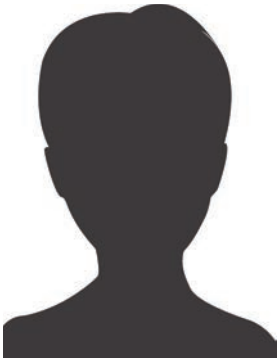
directeur de recherche : Karim BENCHENANE

ESPCI ParisTech, Laboratoire de Neurobiologie, Paris

Création de souvenirs artificiels pendant le sommeil

On pense que les assemblages de cellules de lieu de l'hippocampe soutiennent la carte cognitive, et que leurs réactivations pendant le sommeil sont impliquées dans la consolidation de la mémoire spatiale. En déclenchant des stimulations intracrâniennes gratifiantes par des pics de cellules de lieu pendant le sommeil, nous avons induit une trace mnésique explicite, conduisant à un comportement orienté vers le champ de lieu. Cela démontre que l'activité des cellules de lieu pendant le sommeil transmet toujours des informations spatiales pertinentes et que cette activité est fonctionnellement significative pour la navigation.

De Lavilleon G, Lacroix MM, Rondi-Reig L, Benchenane K. Nat. Neurosci, 2015 Apr; 18(4):493-5. doi: 10.1038/nn.3970.



Shashank SHEKHAR

directeur de recherche : Marie-France CARLIER

Biochimie, Biophysique et Biologie Structurale, Gif-sur-Yvette

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

Nous avons montré que la profiline, en se liant aux extrémités barbées des filaments d'actine, régule l'homéostasie de l'actine lors de la migration cellulaire. Elle entre en compétition et coordonne l'action de régulateurs tels que la Capping Protein, les polymérases comme formin ou VASP, et les complexes de ramification WASP-Arp2/3.

Shekhar S, Kerleau M, Kühn S, Pernier J, Romet-Lemonne G, Jégou A, Carlier MF. (2015) Formin and capping protein together embrace the actin filament in a ménage à trois. Nat Commun. 6:8730. •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. (*:equal contribution).*



Abdelrahim ZOUED

directeur de recherche : Eric CASCALES

*Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Macromoléculaires,
Marseille*

Biogenèse et ancrage membranaire de la queue contractile du système de sécrétion de type VI

Parmi l'arsenal très diversifié des bactéries, le système de sécrétion de type VI (T6SS), identifié récemment, émerge comme un acteur clé dans la compétition bactérienne. Le T6SS est une machinerie polyvalente capable de cibler à la fois des cellules eucaryotes et procaryotes. Cette arme moléculaire s'assemble en deux sous-ensembles d'origines évolutives distinctes. Un premier complexe ancre la machinerie à l'enveloppe cellulaire, tandis que le second agit comme une arbalète moléculaire. Son mécanisme d'action est similaire à celui d'autres systèmes contractiles connus, tels que les bactériophages : la contraction d'une gaine propulse une flèche – composée d'un tube de queue coiffé d'un dispositif perforant – directement dans la cellule cible afin d'y injecter des toxines effectrices.

Mon projet de thèse visait à élucider les mécanismes de la structure et de la biogenèse de ces deux sous-complexes du T6SS, ainsi qu'à comprendre comment ils s'articulent, en utilisant *Escherichia coli* entéro-agrégative comme bactérie modèle. J'ai démontré que le complexe membranaire s'assemble en premier, débutant par le positionnement de la lipoprotéine TssJ dans la membrane externe, puis se poursuivant vers l'intérieur, jusqu'à la membrane interne, par le recrutement séquentiel des sous-unités TssM et TssL. Une fois assemblé, le complexe membranaire recrute une plateforme d'assemblage appelée baseplate. Nous avons identifié et caractérisé les composants de cette baseplate, qui sert de socle à l'assemblage de la queue.

Nous avons par ailleurs démontré que l'interaction fonctionnelle et physique entre le complexe membranaire du T6SS et la baseplate est assurée par de multiples contacts. Enfin, nous avons identifié la protéine TssA et élucidé son rôle essentiel dans la coordination de la polymérisation du tube de queue et de la gaine.

Zoued A, Durand E, Cascales E. Priming and polymerization of a bacterial contractile tail structure. Nature. 2016 Mar 3;531(7592):59-63. doi: 10.1038/nature17182.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chercheur CNRS, Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Lyon, France.

Thème de recherche :

Je m'intéresse aux interactions moléculaires entre l'hôte et la surface bactérienne, en particulier chez *Legionella pneumophila*. En combinant biotinylation, spectrométrie de masse et génétique, j'identifie des protéines hôtes (HBBPs) impliquées dans l'immunité innée, comme SP-D ou ZAG. Ces travaux ouvrent des pistes pour de nouvelles thérapies ciblant les interactions hôte-pathogène.

Publication majeure :

Zoued A, Zhang H, Zhang T, Giorgio RT, Kuehl CJ, Fakoya B, Sit B, Waldor MK. Proteomic analysis of the host-pathogen interface in experimental cholera. Nat Chem Biol. 2021 Nov 17.

Distinctions :

2024 : Prix d'excellence FEBS

2022 : Prix Jacques Monod

2016 : Prix de la Fondation Bettencourt Schueller pour les jeunes chercheurs

2016 : Prix de la Fondation Dina Surdin

Domaine d'activité :

Interaction hôte-pathogène, protéines de liaison bactérienne dérivées de l'hôte (HBBP), protéomique.

Lauréats 2017

Joan Barau

directeur de recherche : Deborah Bouch'his

Laura Faure

directeur de recherche : Târn Mignot

François Gerbe

directeur de recherche : Philippe Jay

Matthew Raab

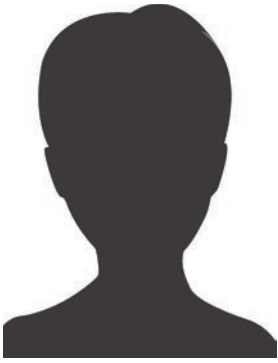
directeur de recherche : Matthieu Piel

Susanne Reichinnek

directeur de recherche : Rosa Cossart

Zaigham Shazhad

directeur de recherche : Christophe Maurel



Joan BARAU

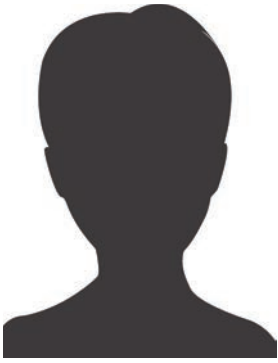
directeur de recherche : Deborah BOURCH'HIS

*Unité de Génétique et Biologie du Développement, Institut Curie,
Paris*

DNMT3C, un agent très spécial au service de la lutte contre les transposons

Dnmt3C, une nouvelle enzyme méthyltransférase issue d'une duplication de Dnmt3B chez les rongeurs, a été identifiée. Elle méthyle spécifiquement les promoteurs de rétrotransposons récents dans les cellules germinales mâles. Cette fonction est essentielle à la fertilité de la souris. Cette découverte montre la flexibilité du système de méthylation de l'ADN chez les mammifères. Elle élargit la compréhension de la régulation épigénétique des rétrotransposons.

biblio



Laura FAURE

directeur de recherche : Tâm MIGNOT

Laboratoire de Chimie Bactérienne, CNRS, Université Aix-Marseille, Marseille

Motilité bactérienne : propulsion par une nouvelle classe de moteurs moléculaires chez les bactéries

Certaines bactéries en forme de bâtonnet glissent sur des surfaces sans flagelles ni pili. Chez *Myxococcus xanthus*, un complexe moteur interne (Agl-Glt) se déplace en hélice à l'intérieur de la membrane et, lorsqu'il s'immobilise sur des points d'adhésion, il fait tourner la cellule autour de son axe. Cette interaction cyclique entre moteur et protéines d'adhésion transmet la force nécessaire au mouvement. Ce mécanisme implique aussi une interaction avec le peptidoglycane. Ces résultats proposent un modèle moléculaire pour la motilité par glissement bactérienne.

biblio



François GERBE

directeur de recherche : Philippe JAY

Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF), Montpellier

Caractérisation des cellules tuft de l'épithélium intestinal

Durant mon stage postdoctoral, j'ai piloté un projet de recherche visant à caractériser un type de cellules particulières : les cellules tuft. Ces cellules, dont la principale caractéristique morphologique réside dans un appareil microvillositaire apical très développé, ont longtemps été ignorées et leur fonction méconnue. Nous avons, dans un premier temps, défini une signature moléculaire utile pour leur identification chez l'homme comme chez la souris, incluant des marqueurs tels que la protéine Dclk1, ainsi que des enzymes impliquées dans la synthèse de médiateurs inflammatoires de la famille des prostaglandines. Dans un second temps, nous avons démontré, par analyse de lignage cellulaire, que les cellules tuft sont des cellules différenciées à courte durée de vie dérivant des cellules souches de l'épithélium intestinal. Par la suite, l'analyse de modèles de déficiences génétiques nous a permis de conclure sur le fait que les cellules tuft constituent un lignage à part entière au sein de l'épithélium intestinal. Ces travaux ont permis de définir un cinquième type cellulaire de l'épithélium intestinal, ouvrant la voie à la découverte de leur implication dans le domaine de la physiopathologie digestive.

« *Distinct ATOH1 and Neurog3 requirements define tuft cells as a new secretory cell type in the intestinal epithelium* ». *Journal of Cell Biology*, 2011. Gerbe et al., DOI: 10.1083/jcb.201010127.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chargé de recherche CNRS, IGF, Montpellier, France.

Thème de recherche :

Interactions cellulaires et immunité mucosale dans la physiopathologie intestinale.

Publication majeure :

« *Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites* ». *Nature*, 2016. Gerbe et al., DOI: 10.1038/nature16527.

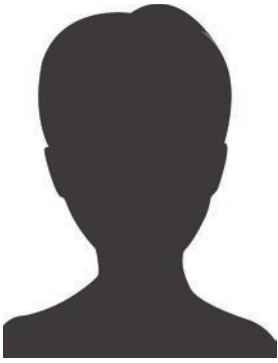
Distinctions :

2017 : Médaille de bronze du CNRS

2017 : Prix Albert Sézary, Académie de Médecine

Domaine d'activité :

Immunité mucosale, cellules épithéliales, pathogènes, inflammation et cancer



Matthew RAAB

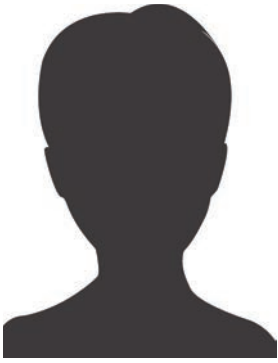
directeur de recherche : Matthieu PIEL

Institut Curie, PSL Research University, CNRS, UMR 144, Institut Pierre-Gilles de Gennes, Paris

Rupture et réparation de l'enveloppe nucléaire pendant la migration cellulaire

Dans les cellules eucaryotes, l'enveloppe nucléaire sépare l'ADN du cytoplasme, mais elle s'ouvre fréquemment pendant la migration cellulaire en phase interphasique. Cette ouverture transitoire, due à la déformation nucléaire, permet un échange de protéines entre noyau et cytoplasme et est rapidement réparée par le complexe ESCRT. Ces événements s'accompagnent de cassures double-brin de l'ADN. La survie des cellules migrantes dépend donc de l'intégrité de l'enveloppe nucléaire et des mécanismes de réparation de l'ADN, impactant potentiellement les réponses immunitaires.

Raab M, et al. ESCRT III Repairs Nuclear Envelope Ruptures During Cell Migration to Limit DNA Damage and Cell Death. Science. 2016. Apr 15;352(6283):359-62. doi: 10.1126/science.aad761.



Susanne REICHINNEK

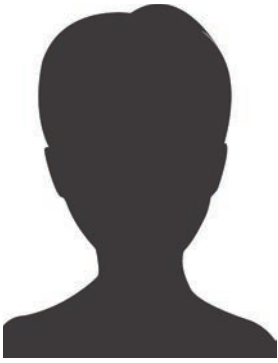
directeur de recherche : Rosa COSSART

*Institut de neurobiologie de la méditerranée, INSERM, Aix Marseille
Université, Marseille*

Les briques élémentaires de la mémoire

L'activation en chaîne des assemblées neuronales soutient des fonctions cognitives majeures comme la mémoire. Dans l'hippocampe, ces assemblées se réactivent de manière ordonnée lors d'événements synchrones. Par imagerie calcique chez la souris éveillée, nous avons identifié des assemblées fonctionnellement distinctes mais anatomiquement mêlées, stables sur plusieurs jours. Leur enchaînement forme une relecture temporelle ordonnée. Ces modules seraient les unités de base pour encoder et récupérer les expériences.

Malvache A, Reichinnek S, Villette V, Haimerl C, Cossart R. Science. 2016 Sep 16;353(6305):1280-3. doi: 10.1126/science.aaf3319. PMID: 27634534.



Zaigham SHAZHAD

directeur de recherche : Christophe MAUREL

Biochimie et Physiologie Moléculaire des Plantes, Montpellier

Comment les racines des plantes perçoivent les inondations et y répondent

Les organismes aérobies survivent à une faible teneur en oxygène (O_2) grâce à l'activation de diverses réponses moléculaires, métaboliques et physiologiques. Chez la plupart des plantes, la perméabilité racinaire à l'eau (c'est-à-dire la conductivité hydraulique, Lpr) est réduite en condition de carence en O_2 .

Dans cette étude, nous avons utilisé une approche de génétique quantitative chez *Arabidopsis* pour cloner *Hydraulic Conductivity of Root 1* (HCR1), une MAPKKK de type Raf qui contrôle négativement Lpr. HCR1 s'accumule et est fonctionnelle en conditions combinées de limitation en O_2 et de disponibilité suffisante en potassium (K^+). HCR1 régule la Lpr et les gènes de réponse à l'hypoxie en contrôlant RAP2.12, un régulateur transcriptionnel clé de la réponse anaérobie centrale. Une variation importante de l'activité de HCR1 dans la régulation de la Lpr est observée à l'échelle de l'espèce *Arabidopsis*. Ainsi, en intégrant de manière combinatoire deux signaux du sol — la disponibilité en K^+ et en O_2 —, HCR1 module la résilience des plantes face à divers scénarios d'inondation.

Shahzad Z, M Canut, C Tournaire-Roux, A Martinière, Y Boursiac, O Loudet, C Maurel (2016) A potassium-dependent oxygen sensing pathway regulates plant root hydraulics. *Cell*, 167: 87-98. DOI : 10.1016/j.cell.2016.08.068.

Lauréats 2018

Boyan Bonev

directeur de recherche : Giacomo Cavalli

Nadia Elkhatab

directeur de recherche : Guillaume Montagnac

Arnaud Hubstenberger

directeur de recherche : Dominique Weil

Diana Pinheiro

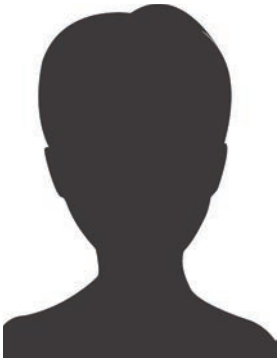
directeur de recherche : Yohanns Bellaïche

Morgane Thion

directeur de recherche : Sonia Garel

Jan Tønnesen

directeur de recherche : Valentin Nägerl



Boyan BONEV

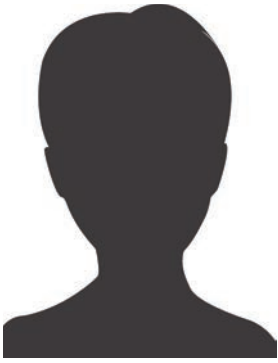
directeur de recherche : Giacomo CAVALLI

Institut de génétique humaine, Université de Montpellier, Montpellier

Organisation 3d du génome et déterminisme cellulaire dans le développement neuronal

Des interactions spécifiques entre des régions régulatrices du génome vont déterminer si des gènes sont activés ou maintenus réprimés, et elles sont donc cruciales pour contrôler l'expression génique. Cependant, de par l'énorme complexité des interactions possibles à l'intérieur du noyau, il a été difficile d'étudier comment ces contacts de chromatine changent au cours du développement et quelles sont les conséquences pour le déterminisme cellulaire. Récemment, nous avons cartographié à l'échelle du génome entier de souris toutes les interactions de chromatine à une résolution sans précédent au cours du développement du cerveau *in vivo*. Nous avons trouvé que l'architecture 3D du génome subit des changements à des échelles multiples durant la différenciation cellulaire et ces changements sont fréquemment associés avec la transcription, l'épissage des ARNm et la régulation épigénétique. Ces découvertes illustrent comment l'organisation 3D du génome est intimement liée aux fonctions physiologiques normales et pathologiques du cerveau. Elles auront des implications directes pour la compréhension de plusieurs maladies liées au cerveau, comme les troubles mentaux et l'autisme, qui sont souvent associés à des facteurs de remodelage de la chromatine.

Bonev B, Cohen N, Szabo Q, Fritsch L, Papadopoulos G, Lubling Y, Xu X, Lv X, Hugnot JP, Tanay A. & Cavalli G. Multiscale 3D genome rewiring during mouse neural development. (2017).Cell. 2017 Oct 19;171(3):557-572.e24.



Nadia ELKHATIB

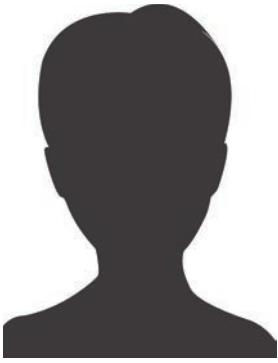
directeur de recherche : Guillaume MONTAGNAC

INSERM UMR 1170-B2M, Villejuif

Des « pinces » pour la migration des cellules cancéreuses

Pour migrer, les cellules doivent adhérer à leur environnement. Dans le cas des cellules tumorales échappant de la tumeur primaire pour métastaser, la migration se fait dans le stroma qui est un environnement complexe, essentiellement composé de fibres de collagène. J'ai découvert que de petites structures de la membrane cellulaire appelées puits recouverts de clathrine aident les cellules à adhérer et donc à migrer dans des réseaux de fibre de collagène. Les puits recouverts de clathrine étaient auparavant connus pour contrôler l'internalisation de divers composants du milieu extérieur en s'invaginant pour former des vésicules se détachant à l'intérieur de la cellule. J'ai montré que ces puits de clathrine essayent également d'internaliser les fibres de collagène mais en vain, car les fibres sont beaucoup plus longues que la cellule elle-même. La conséquence est que les puits de clathrine s'accumulent sur les fibres et les pincent en s'invaginant ce qui permet à la cellule d'agripper fermement ces fibres et de migrer efficacement dans le stroma.

elkhatib n, Bresteau E, Baschieri F, Rioja AL, van Niel G, Vassilopoulos S, Montagnac G. Tubular clathrin/AP-2 lattices pinch collagen fibers to support 3D. (2017). Science. 2017 Jun 16;356(6343). pii: eaal4713.



Arnaud HUBSTENBERGER

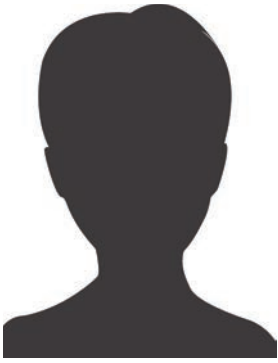
directeur de recherche : Dominique WEIL

Institut de biologie Valrose, Université Côte d'Azur, Nice

Coordination de l'expression des gènes : comment des séparations de phase organisent le transcriptome

Comment l'expression des dizaines de milliers de gènes des génomes est-elle coordonnée ? Malgré l'accumulation du nombre de transcriptomes séquencés, cette question centrale reste ouverte. L'expression des gènes est notamment régulée au niveau post-transcriptionnel : les ARN s'assemblent avec des protéines pour former des complexes ribonucléoprotéiques (RNP). Ces RNP solubles peuvent changer d'état pour se condenser en des gouttes liquides, des hydrogels semi-liquides, ou solidifier en des agrégats insolubles. Ici, nous présenterons comment une méthode de purification de condensats RNP cytosoliques par cytométrie de flux nous a permis d'identifier des réseaux d'ARNm qui sont structurellement co-ségrégés, et fonctionnellement co-régulés. Nous révélons ainsi une nouvelle échelle d'organisation et de régulation du transcriptome: l'unité fonctionnelle n'est plus le gène isolé, mais des groupes de gènes dont l'expression est coordonnée.

Hubstenberger A, Courel M, Bénard M, Souquere S, Ernoult-Lange M, Chouaib R, Yi Z, Morlot J.-B, Munier A, Fradet M, et al. P-Body Purification Reveals the Condensation of Repressed mRNA Regulons. (2017). Mol Cell. 2017 Oct 5;68(1):144-157.e5.



Diana PINHEIRO

directeur de recherche : Yohanns BELLAÏCHE

Génétique et biologie du développement, Institut Curie, Paris

il y a foule : les défis de la division entre voisins

Les tissus épithéliaux forment des couches étanches à la surface des vaisseaux sanguins ou des organes, et jouent un rôle essentiel de barrière physicochimique dans l'organisme. Au sein d'un tissu épithélial, la prolifération cellulaire est un événement particulièrement complexe, puisque la cellule en division doit opérer des changements de forme drastiques tout en maintenant la cohésion du tissu, et donc son adhésion avec ses voisines. Pour maintenir cette cohésion, une nouvelle jonction adhérente est créée entre les cellules filles après chaque division, grâce à une coopération étroite entre la cellule en division et ses voisines. Nous avons découvert que cette coopération est basée sur un processus de détection des forces mécaniques générées lors de la division, et de transduction de ces forces dans les cellules voisines par un nouveau mécanisme biophysique. Ces forces sont détectées à travers une dilution de l'E-Cadherine, la principale molécule d'adhésion des jonctions adhérentes. Cette dilution provoque des flux auto-organisés d'actomyosine dans les cellules voisines, et contrôle ainsi la géométrie de la nouvelle jonction. Ces résultats améliorent notre compréhension des mécanismes de prolifération cellulaire en identifiant un nouveau mécanisme de « mécano-transduction » reposant sur des flux d'actomyosine.

pinheiro d, Hannezo E, Herszterg S, Bosveld F, Gaugue I, Balakireva M, Wang Z, Cristo I, U. Rigaud U, Markova O & Bellaïche Y. Transmission of cytokinesis forces via E-Cadherin dilution and actomyosin flows. (2017). Nature. 2017 May 4;545(7652):103-107.



Morgane THION

directeur de recherche : Sonia GAREL

Développement et Plasticité du Cerveau, Paris

Le microbiome influence les microglies prénatales et adultes de manière spécifique au sexe

Les microglies sont des macrophages issus de l'embryon qui contribuent au développement du cerveau, à son homéostasie et aux pathologies. Il est donc essentiel de comprendre comment les propriétés des microglies sont régulées dans le temps par des facteurs intrinsèques et extrinsèques, tels que l'identité sexuelle et le microbiome. Dans cette étude, nous avons constaté que les microglies traversent différentes phases de différenciation, identifiables par des signatures transcriptomiques et des profils d'accessibilité à la chromatine, qui peuvent diverger entre les mâles et les femelles adultes. De manière remarquable, l'absence de microbiome chez les souris axéniques a eu un impact temporel et sexuellement dimorphique, à la fois avant et après la naissance : les microglies étaient plus fortement perturbées chez les embryons mâles et chez les femelles adultes. Un traitement antibiotique chez les souris adultes a déclenché des réponses microgliales biaisées selon le sexe, révélant des effets à la fois aigus et à long terme de la déplétion du microbiote. Enfin, les microglies fœtales humaines ont montré une forte similarité avec la signature transcriptomique murine. Notre étude montre que les microglies réagissent aux défis environnementaux de manière dépendante du sexe et du moment, dès les stades prénataux, ce qui a des implications majeures pour la compréhension de leur rôle dans la santé et la maladie.

Thion MST*, Low D*, Silvin A#, Chen J#, Grisel P#, Schulte-Schrepping J, Blecher R, Ulas T, Squarzoni P, Hoeffel G, Coulpier F, Siopi E, Sophie David F, Scholz C, Shihui F, Lum J, Amayo AA, Larbi A, Poidinger M, Buttgerit A, Lledo PM, Greter M, Chan HKY, Amit I, Beyer M, Schultze JL, Schlitzer A, Pettersson S, Ginhoux° F, Garel° S. (2018) Microbiome influences prenatal and adult microglia in a sex-specific manner. *Cell*. 2018 Jan 25; 172(3)500-516 (*, # et ° indiquent des contributions égales).

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Cheffe d'équipe, CRCN CNRS, CIRB, Collège de France, Paris, France.

Thème de recherche :

Nous étudions le développement des cellules immunitaires du cerveau, en particulier les microglies, et leurs rôles précoces dans la formation du cerveau embryonnaire, en lien avec l'environnement maternel. Les microglies entrent très tôt dans le cerveau embryonnaire et y interagissent étroitement avec les vaisseaux sanguins lors de la formation de la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière protège le cerveau et régule les échanges materno-fœtaux. Notre objectif est de mieux comprendre comment l'environnement maternel influence le développement du cerveau fœtal au cours de la vie prénatale.

Publication majeure :

Nos résultats révèlent que, dès la vie prénatale, les microglies jouent un rôle neuroprotecteur essentiel dans le maintien de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique, une interface clé qui protège le cerveau en régulant ce qui y pénètre. Ainsi, au-delà de leur implication dans le développement cérébral, les microglies apparaissent comme des régulateurs majeurs des échanges entre le cerveau embryonnaire et ses écosystèmes corporel et maternel.

Distinctions :

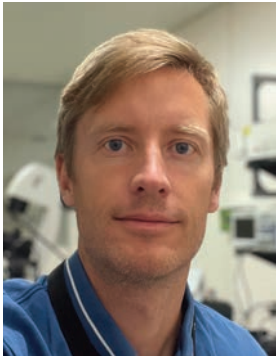
2024 : Prix Paoletti, CNRS

2022 : Prix Delheim, Collège de France

2013 : Prix de thèse, Association avec Les Femmes d'Action" (Alfa)

Domaine d'activité :

Cerveau, développement, immunologie, microglie, barrière hémato-encéphalique



Jan TØNNESEN

directeur de recherche : Valentin NÄGERL

Institut interdisciplinaire de neuroscience, Bordeaux

Explorer la physiologie du cerveau à l'échelle nanométrique grâce à la microscopie STED à super-résolution

Ce projet a utilisé la microscopie STED à super-résolution, en combinaison avec des approches électrophysiologiques et des techniques avancées de microscopie optique, pour visualiser et étudier la fonction des synapses individuelles dans des tissus cérébraux de souris vivantes. Il a également introduit l'imagerie d'ombre en super-résolution par microscopie de fluorescence (SUSHI) comme méthode pour imager l'espace extracellulaire du cerveau à une résolution nanométrique. Cela a permis la première analyse quantitative de la géométrie et de la dynamique de l'espace extracellulaire structurée dans du tissu vivant.

Grâce à la combinaison innovante de la microscopie à super-résolution et de techniques complémentaires, ce projet a apporté de nouvelles connaissances sur la relation structure-fonction des épines dendritiques post-synaptiques individuelles et a fourni les premières observations sur la dynamique structurale et locale de l'espace extracellulaire cérébral. Ces résultats ont directement stimulé de nouvelles lignes de recherche au sein du laboratoire hôte et au-delà, notamment dans le laboratoire fondé et dirigé depuis par le premier auteur Tønnesen à l'Institut de Biophysique de Bilbao.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chef d'équipe, Institut de Biophysique (CSIC-UPV), Bilbao, Espagne.

Thème de recherche :

Excitabilité neuronale et espace extracellulaire cérébral.

Publication majeure :

Tønnesen J, Inavalli VVGK, Nägerl UV. Super-Resolution Imaging of the Extracellular Space in Living Brain Tissue. Cell. 2018.

Domaine d'activité :

Cerveau, espace extracellulaire, microscopie à super résolution, synapses, neurosciences

Lauréats 2019

Daria Bonazzi

directeur de recherche : Guillaume Dumenil

Flavie Coquel

directeur de recherche : Philippe Pasero

Mattéo De Chiara

directeur de recherche : Gianni Liti

Céline Drieu

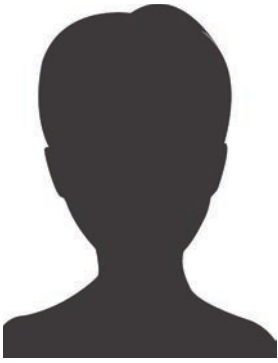
directeur de recherche : Michaël Zugaro

Nicolas Haupaix

directeur de recherche : Marie Manceau

Quitterie Venot

directeur de recherche : Guillaume Canaud



Daria BONAZZI

directeur de recherche : Guillaume DUMENIL

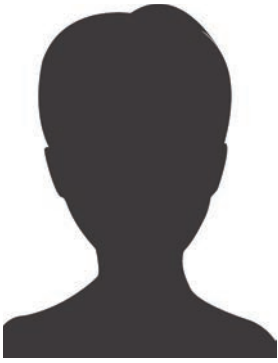
Institut Pasteur, Paris

des bactéries se comportent collectivement comme un liquide visqueux pour mieux infecter les vaisseaux sanguins

Au cours des infections invasives à méningocoque, les bactéries s'accumulent et finissent par remplir les vaisseaux sanguins, provoquant des pathologies graves telles que la septicémie et la méningite. Cependant, les mécanismes régissant la formation d'agrégats bactériens et leur impact sur l'infection n'étaient pas connus. Ce travail multidisciplinaire révèle que les agrégats formés par *Neisseria meningitidis* se comportent comme un liquide visqueux avec une viscosité semblable à celle du miel. Cela est dû aux pili de type IV, longs filaments adhésifs qui s'allongent et se rétractent constamment à la surface de la bactérie. Ces filaments permettent aux bactéries de se trouver, de se rapprocher et d'entrer en contact de façon réversible. L'agrégation est donc basée sur un processus intermittent d'attraction entre les bactéries, et dévoile un nouveau type de matière active. Il est important de noter que ces propriétés physiques uniques permettent aux agrégats du méningocoque de s'adapter progressivement à la géométrie complexe du réseau vasculaire, comme un liquide qui s'écoule, permettant ainsi la progression de l'infection.

Bonazzi d*, Lo Schiavo V*, Machata S, Djafer-Cherif I, Nivoit P, Manriquez V, Tanimoto H, Husson J, Henry N, Chaté H, Voituriez R and Duménil G, Intermittent pili-mediated forces fluidize *Neisseria meningitidis* aggregates promoting vascular colonization. (2018) *Cell*, 174 (1), 143- 155.

*Co-premiers auteurs.



Flavie COQUEL

directeur de recherche : Philippe PASERO

Institut de Génétique Humaine, Montpellier

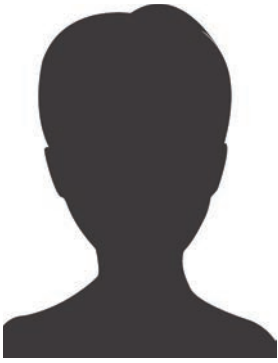
un nouveau mécanisme connectant stress réplicatif et inflammation

La réplication de l'ADN est un processus complexe, permettant de dupliquer l'intégralité du génome avant la division cellulaire. Ce processus est accompli par des milliers de fourches de réplication dont la progression est fréquemment bloquée, ce qui génère du stress réplicatif. Les fourches arrêtées sont des structures fragiles qui doivent être rapidement redémarrées afin d'éviter la formation de cassures de l'ADN. Nous avons mis en évidence une nouvelle fonction pour SAMHD1 dans ce processus. SAMHD1 est une protéine qui protège les cellules de l'infection par le VIH. La perte de SAMHD1 induit une inflammation chronique à l'origine du syndrome d'Aicardi-Goutières. Nous avons montré qu'en l'absence de SAMHD1, de petits fragments d'ADN sont générés au niveau des fourches de réplication bloquées. Ces morceaux d'ADN s'échappent du noyau et sont reconnus par les mécanismes de l'immunité innée dans le cytoplasme, induisant de l'inflammation. Ces résultats mettent donc en évidence l'existence d'un lien direct entre stress réplicatif et inflammation. Ce travail permet une meilleure compréhension du syndrome d'Aicardi-Goutières, mais également du cancer puisque le stress réplicatif et l'inflammation jouent un rôle majeur dans le développement tumoral.

coquel F, Silva MJ*, Técher H*, Zadorozhny K, Sharma S, Nieminuszczy J, Mettling C, Dardillac E, Barthe A, Schmitz AL, Promonet A, Cribier A, Sarrazin A, Niedzwiedz W, Lopez B, Costanzo V, Krejci L, Chabes A, Benkirane M, Lin YL**, and Paserio P**, SAMHD1 acts at stalled replication forks to prevent interferon induction. (2018) Nature, 557 : 57-61.*

**Co-premiers auteurs.*

***Co-derniers auteurs.*



Mattéo DE CHIARA

directeur de recherche : Gianni LITI

Université Côte d'Azur, Nice

histoire et évolution de la levure du boulanger

La levure de boulanger est utilisée depuis des millénaires dans le domaine de l'agroalimentaire en raison de son aptitude à fermenter les sucres. Dans la recherche, les populations de levures sauvages sont beaucoup moins étudiées que les populations domestiques. Nous avons donc rassemblé pour notre projet une collection de plus de 1000 souches provenant de sources multiples (vin, bière, pain, fromage, agave, cacao, riz fermenté, sol, insectes, plantes, selles humaines) afin d'étudier l'origine de l'espèce, son mécanisme d'évolution ainsi que son adaptation. Nous avons décrit quelle était l'origine géographique de l'espèce, les stratégies d'évolutions mises en place par les différentes populations révélant un fort contraste entre levures sauvages et levures domestiques, chacune ayant développé différents types de mutations. Nous avons également découvert une accumulation, plus importante que prévu, de matériel génétique provenant d'autres espèces intégré de façon autonome, se transformant ainsi en une sorte d'OGM naturel. Cette étude sera de grande importance pour comprendre comment d'autres espèces, dont la nôtre, changent et s'adaptent.

Peter J, de chiara M*, Friedrich A, Yue JX, Pflieger D, Bergström A, Sigwalt A, Barre B, Freel K, Llored A, Cruaud C, Labadie K, Aury JM, Istace B, Lebrigand K, Barbry P, Engelen S, Lemainque A, Wincker P, Liti G & Schacherer J, Genome evolution across 1,011 *Saccharomyces cerevisiae* isolates. (2018) *Nature*, 556, 339-344.*

**Co-premiers auteurs.*



Céline DRIEU

directeur de recherche : Michaël ZUGARO

Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie (CIRB), Collège de France, Paris

Bases neurophysiologiques de la formation et de la consolidation de la mémoire : contenus et dynamiques des séquences d'assemblées cellulaires chez le rat

Le cerveau rejoue pendant le sommeil les souvenirs récents afin de les consolider. Mais comment ces souvenirs sont-ils initialement encodés pendant l'éveil ? Pour le comprendre, nous avons étudié l'activité de neurones impliqués dans la mémoire spatiale, les « cellules de lieu » de l'hippocampe, chez des rats transportés sur un petit train. Quand les rats étaient transportés de manière passive, les cellules de lieu restaient actives, mais leur coordination rapide, à l'échelle du rythme thêta (~8 Hz), était perturbée. Pendant le sommeil suivant, les réactivations étaient également altérées. À l'inverse, quand les rats couraient activement sur un tapis roulant tout en étant déplacés, l'activité neuronale rapide était bien présente, et les souvenirs étaient mieux rejoués durant le sommeil. Nos résultats montrent que cette activité rapide, appelée « séquences thêta », est essentielle pour former les souvenirs qui seront ensuite consolidés pendant le sommeil.

Drieu C, Todorova R, Zugaro M. Nested sequences of hippocampal assemblies during behavior support subsequent sleep replay. Science. 2018 Nov 9;362(6415):675-679. doi: 10.1126/science.aat2952. PMID: 30409880.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Postdoctoral fellow, Johns Hopkins University, Baltimore, Etats-Unis.

Thème de recherche :

Les dynamiques neurales impliquées dans la formation et la consolidation des mémoires.

Publication majeure :

Drieu C, Zhu Z, Wang Z, Fuller K, Wang A, Elhozahy S, Kuchibhotla K. Rapid emergence of latent knowledge in the sensory cortex drives learning. Nature. 2025 Mar 19. doi: 10.1038/s41586-025-08730-8. Epub ahead of print. PMID: 40108473.

Distinctions :

2019 : Kavli NDI Distinguished Postdoctoral Fellowship

2019 : Prix de la Fondation Philippe

Domaine d'activité :

Apprentissage, sommeil, dynamiques neuronales, imagerie calcique biphotonique, électrophysiologie extracellulaire



Nicolas HAUPAIX

directeur de recherche : Marie MANCEAU

Centre interdisciplinaire de Recherche en Biologie, Collège de France, Paris

La coloration périodique chez les oiseaux se forme par un prépatron d'origine somatique

Nous avons utilisé la variation naturelle des motifs périodiques ornant les animaux pour comprendre comment ces motifs se forment. Nous avons comparé les rayures dorsales jaunes et noires chez dix espèces de galliformes (caille, faisan, perdrix...). Nous avons constaté que, bien que la largeur et le nombre de rayures varient selon les espèces, leur position relative reste constante.

Nous nous sommes intéressés à l'expression du gène *Agouti*, connu pour son rôle dans la pigmentation. Nous avons découvert qu'*Agouti* est exprimé précocement en bandes longitudinales, correspondant aux futures rayures jaunes. En utilisant des souches mutantes de caille pour *Agouti*, nous avons montré que ce gène régule la production locale de pigments de manière dose-dépendante, définissant ainsi la largeur des bandes jaunes.

Pour déterminer l'origine embryonnaire de l'information de position médiée par *Agouti*, nous avons réalisé des greffes hétérospécifiques entre des embryons de Caille du Japon et de Faisan commun. Nous avons montré qu'un greffon de somite permet de transférer l'expression d'*Agouti* ainsi que le motif de coloration spécifique d'une espèce à l'autre.

Ces résultats montrent que la formation des motifs rayés suit un processus en deux temps : d'abord, les somites établissent un prépatron en induisant l'expression d'*Agouti* dans des régions spécifiques de la peau embryonnaire ; ensuite, *Agouti* module localement la production de pigments, ce qui détermine la largeur des rayures.

Nicolas Haupaix, Camille Curantz, Richard Bailleul, Samantha Beck, Annie Robic et Marie Manceau. The periodic coloration in birds forms through a prepattern of somite origin, Science, 21 Sep 2018, Vol 361, Issue 6408, DOI: 10.1126/science.aar4777.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Postdoc, Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement, Nice, France.

Thème de recherche :

Les cancers pédiatriques, souvent qualifiés de tumeurs embryonnaires, se distinguent par des origines biologiques très différentes de celles des cancers de l'adulte. Nous utilisons l'anémone de mer *Nematostella vectensis*, un modèle doté d'un système nerveux conservé et d'une architecture tridimensionnelle simple. Ce modèle nous permet de cribler rapidement un large éventail de facteurs oncogéniques non conventionnels identifiés dans les cancers pédiatriques, afin de déterminer ceux qui perturbent le développement neural.

Domaine d'activité :

Évo-dévo, information de position, lignages et différenciation cellulaires



Quitterie VENOT

directeur de recherche : Guillaume CANAUD

Médecine translationnelle et thérapies ciblées, INEM, Paris

Thérapie ciblée chez les patients atteints du syndrome d'hypercroissance lié à PIK3CA

Le syndrome d'hypercroissance dysharmonieuse lié à une mutation du gène PIK3CA (PROS, pour *PIK3CA-related overgrowth syndromes*) est une maladie génétique résultant de mutations somatiques en mosaïque activatrices du gène PIK3CA. Les patients atteints de ce syndrome de surcroissance et d'anomalies vasculaires présentent des douleurs, des poussées inflammatoires, des infections, mais surtout des malformations de certaines parties du corps qui peuvent parfois engager le pronostic vital.

Dans cette étude, nous décrivons un modèle murin postnatal de PROS/CLOVES qui reproduit partiellement la maladie humaine, et nous démontrons l'efficacité de l'alpelisib, un inhibiteur de PIK3CA, pour prévenir et améliorer les malformations. Sur la base de ces résultats, nous avons utilisé le BYL719 pour traiter dix-neuf patients atteints de PROS. Le médicament a permis une amélioration des symptômes chez tous les patients.

En conclusion, cette étude a permis la première preuve directe soutenant l'inhibition de PIK3CA comme stratégie thérapeutique prometteuse chez les patients atteints du syndrome de PROS. Ces résultats sont ensuite confirmés par l'étude rétrospective EPIK-P1, réalisée auprès de 57 patients dont 44 suivis à l'hôpital Necker Enfants Malades ce. A la suite de ces études, l'alpelisib a obtenu l'approbation de la FDA dans le syndrome de PROS et un essai clinique de phase II est en cours en Europe (EPIK-P2).

biblio

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chef de projet scientifique, Inserm-transfert, Paris , France.

Thème de recherche :

Je ne fais plus actuellement de recherche mais j'accompagne les chercheurs dans la valorisation de leur projets scientifique afin que les découvertes faite au laboratoire est une chance d'atteindre les patients.

Publication majeure :

Alpelisib administration reduced lymphatic malformations in a mouse model and in patients. Delestre, Venot, Bayard et al. Sci Transl Med. 2021.

Distinctions :

2019 : prix Christian Nezelof - Imagine

Domaine d'activité :

Valorisation , accompagnement scientifique, transfert de technologie

Lauréats 2020

Maria Almonacid

directeur de recherche : Marie-Hélène Verlhac

Pierre Baraduc

directeur de recherche : Silvia Wirth

Julian Buchreiser

directeur de recherche : Olivier Schwartz

Laurent Meertens

directeur de recherche : Ali Amara

Gabor Papai

directeur de recherche : Patrick Shultz

Mathieu Platre

directeur de recherche : Yvon Jaillais



Maria ALMONACID

directeur de recherche : Marie-Hélène VERLHAC

Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie (CIRB), Paris

Un champ de forces dans l'ovocyte sculpte le transcriptome en façonnant le noyau

La reproduction sexuée consiste en la fusion d'un gamète femelle, l'ovocyte, avec un spermatozoïde, conduisant à la formation d'un embryon. Dans la plupart des organismes, la position du noyau dans l'ovocyte en fin de croissance instruit les futurs axes de développement de l'embryon. Ce n'est pas le cas dans l'ovocyte humain ou de souris, dont le noyau est centré. En collaborant avec des physiciens, nous avons découvert le mécanisme nouveau et original à l'origine de ce centrage. Un réseau de filaments d'actine, organisé de manière dynamique autour de vésicules, génère un champ de forces orienté vers le centre de l'ovocyte qui amène aussi de la fluidité dans le cytoplasme. Sous l'effet de ce mécanisme physique, les objets au-dessus d'une certaine taille, noyau y compris, sont poussés et maintenus au centre de la cellule. Plus récemment, nous avons découvert que ces forces ont aussi un effet à l'intérieur du noyau. Le champ de force cytoplasmique « masse » active la surface du noyau, mobilisant la chromatine sous-jacente et contrôlant la transcription de certains gènes. Ainsi, en modulant finement le stock d'ARNs maternels, le centrage du noyau est prédictif de la qualité du gamète femelle et de son potentiel développemental après fécondation.

M. Almonacid, A. Al Jord, S. El-Hayek, A. Othmani, F. Culpier, S. Lemoine, K. Miyamoto, R. Grosse, C. Klein, T. Piolot, P. Mailly, R. Voituriez, A. Genovesio, M.-H. Verlhac, Active Fluctuations of the Nuclear Envelope Shape the Transcriptional Dynamics in Oocytes. Dev. Cell 51, 145-157.e10 (2019).

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chargée de Recherche CNRS, Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie (CIRB), Paris, France.

Thème de recherche :

Je poursuis mes recherches sur l'impact des forces sur l'architecture du noyau de l'ovocyte et son potentiel développemental. Je développe un nouvel axe de recherche, dans le cadre d'une thèse que je co-encadre, qui consiste à caractériser la structure et la fonction d'un nouveau super-organelle dans les ovocytes de souris, rappelant le Balbiani body (Bb), un compartiment présent dans les ovocytes de la plupart des Vertébrés, mais dont la présence dans les ovocytes de souris est controversée.

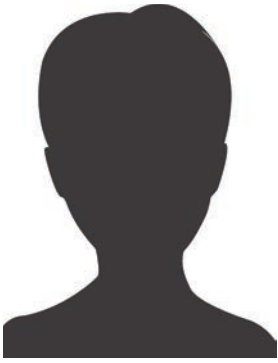
Publication majeure :

N. Zollo, G. Zaffagnini, A. Canette, G. Letort, C. Da Silva, N. Tessandier, J. Dumont, C. Blugeon, S. Lemoine, B. Wattellier, E. Böke, M. Almonacid, M.-H. Verlhac*, A novel RNP compartment boosts translation in growing mouse oocytes to avoid cytoplasm dilution. bioRxiv 641373 [Preprint] (2025). doi: 10.1101/2025.03.04.641373*

*auteurs co-correspondants.

Domaine d'activité :

Biologie cellulaire, développement, ovocyte, noyau, super-organelles



Pierre BARADUC

directeur de recherche : Silvia WIRTH

Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, Bron

« Des cellules de schéma » dans l'hippocampe : une armature essentielle à la mémoire

L'hippocampe est une zone du cortex cérébral qui joue un rôle essentiel dans la mémoire. Des pathologies neuropsychiatriques qui touchent l'hippocampe, comme la maladie d'Alzheimer, mènent à la perte de souvenirs (mémoire épisodique) et entraînent de profondes désorientations (mémoire spatiale).

En faisant naviguer des macaques dans un environnement 3D virtuel à la recherche d'une récompense cachée, nous avons montré que l'hippocampe permet de mémoriser à la fois les détails des environnements (mémoire épisodique) mais également la logique d'organisation de l'espace, lorsqu'elle se répète sous une forme schématique. En effet, confrontés pour la première fois à cette tâche, les animaux mettent plusieurs centaines d'essais à en comprendre le principe et s'orienter correctement, mais si l'on varie ensuite l'ensemble des repères visuels il leur suffit d'une douzaine d'essais pour se retrouver dans ce nouvel environnement isomorphe. Cela suggère que les animaux ont acquis un schéma mental de ces environnements. Si beaucoup de neurones de l'hippocampe semblent coder des aspects uniques à chaque environnement, comme l'identité des repères visuels, d'autres se comportent comme des "cellules de schéma" dont l'activité, encodent le concept spatial commun à tous ces environnements. Ainsi, l'hippocampe pourrait représenter à la fois le caractère particulier d'expériences uniques et l'information commune à ces épisodes, réalisant ainsi un codage compact des données à mémoriser. Ces résultats ont une portée clinique de par l'identification d'un processus qui permet d'ancrer une mémoire nouvelle sur une mémoire ancienne, et ainsi optimiser les stratégies d'approche cliniques des troubles liés à la mémoire.

Baraduc P, Duhamel J-R, Wirth S: Schema cells in the macaque hippocampus. Science 2019, 363:635-639.



Julian BUCHREISER

directeur de recherche : Olivier SCHWARTZ

Virus et immunité, Institut Pasteur, Paris

Comprendre l'ontogenèse des phagocytes mononucléés humains à l'aide de cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSCs)

Les macrophages (MΦs) résidents tissulaires, tels que les microglies, les cellules de Kupffer et les cellules de Langerhans, proviennent du sac vitellin extra-embryonnaire (YS) avant l'émergence des cellules souches hématopoïétiques adultes (HSCs) et se renouvellent localement dans le tissu. En revanche, les MΦs infiltrants, gastro-intestinaux et dermiques proviennent de monocytes circulants. Le facteur de transcription MYB est nécessaire pour la différenciation des HSCs, mais dispensable pour la différenciation des MΦs résidents tissulaires. Ces résultats ont été obtenus à partir d'études menées sur la souris, peu de temps avant que je ne commence mon doctorat. L'applicabilité de ces résultats au développement des MΦs humains était inconnue. J'ai donc utilisé les cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSCs) comme outil pour étudier l'ontogenèse des MΦs. En mettant en place une stratégie de knockout CRISPR-Cas9, j'ai montré que les MΦs dérivés de iPSCs se développent de manière indépendante de MYB. Ce résultat démontre que ces MΦs sont apparentés aux MΦs résidents tissulaires et ont contribué à améliorer encore notre capacité à modéliser les microglies pour l'étude neuropathologies. De plus, la compréhension fondamentale du développement hématopoïétique à partir de iPSCs est une étape essentielle vers des stratégies pour sécuriser une source reproductible de leucocytes humains pour des thérapies personnalisées.

Buchrieser J, Degrelle SA*, Couderc T*, Nevers Q*, Disson O, Manet C, Donahue DA, Porrot F, Hillion KH, Perthame E, Arroyo M V., Souquere S, Ruigrok K, Dupressoir A, Heidmann T, Montagutelli X, Fournier T**, Lecuit M**, Schwartz O**.* 2019. *IFITM proteins inhibit placental syncytiotrophoblast formation and promote fetal demise.* *Science*. 365:176–180.

**Co-premiers auteurs*

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chargé de recherche, Institut Pasteur, Paris, France.

Thème de recherche :

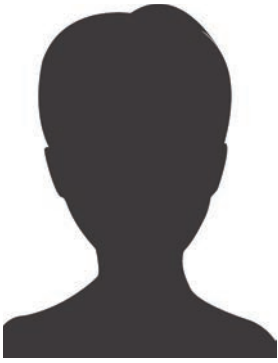
La fusion cellule-cellule est le processus par lequel deux ou plusieurs cellules fusionnent leurs membranes pour former une cellule multinucléée appelée syncytium. La formation de syncytium est une caractéristique pathologique de l'infection par différents virus. Mes recherches actuelles sont axées sur la compréhension des mécanismes de la fusion cellule-cellule médiée par les virus, de sa régulation au niveau moléculaire et des conséquences qu'elle a sur la propagation virale.

Publication majeure :

Buchrieser J, Degrelle SA*, Couderc T*, Nevers Q*, Disson O, Manet C, Donahue DA, Porrot F, Hillion KH, Perthame E, Arroyo M V., Souquere S, Ruigrok K, Dupressoir A, Heidmann T, Montagutelli X, Fournier T, Lecuit M, Schwartz O.* 2019. *IFITM proteins inhibit placental syncytiotrophoblast formation and promote fetal demise.* *Science*. 365:176–180.

Domaine d'activité :

Virologie, Biologie cellulaire, Microscopie, Fusion, Maladies infectieuses émergentes



Laurent MEERTENS

directeur de recherche : Ali AMARA

Hôpital Saint-Louis, Paris

FHL 1 : un facteur clef du tropisme et de la pathogénèse du virus chikungunya

Le chikungunya est une maladie infectieuse causée par le virus éponyme (CHIKV), un virus transmis par le moustique et pour lequel aucune thérapie n'est encore disponible. Elle se caractérise par une forte fièvre accompagnée de douleurs articulaires et musculaires intenses pouvant persister plusieurs mois. Si les manifestations cliniques du chikungunya sont bien décrites, il est important de mieux comprendre les interactions que le virus établit avec la cellule hôte durant l'infection pour développer de nouveaux traitements. Nos travaux récents ont identifié la protéine FHL 1 comme un facteur cellulaire essentiel pour la réplication de CHIKV. En absence de FHL 1, le virus est incapable d'infecter les cellules ou d'induire la maladie chez des souris normalement sensibles à l'infection. D'un point de vue fonctionnel, FHL 1 interagit avec la protéine virale nsP3, une interaction déterminante pour permettre au virus d'amplifier son matériel génétique. En conclusion, nos résultats montrent que FHL 1 est un facteur de l'hôte qui définit le tropisme du CHIKV et joue un rôle essentiel dans la pathogénèse virale. Ce travail ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de stratégies antivirales.

Meertens L., Hafirassou M.L., Couderc T., Bonnet-Madin L., Kril V., Kümmerer B.M., Labeau A., Brugier A., Simon- Loriere E., Burlaud-Gaillard J., Doyen C., Pezzi L., Goupil T., Rafasse S., Vidalain P.O., Bertrand Legout A., Gueneau L., Juntas-Morales R., Ben Yaou R., Bonne G., De Lamballerie X., Benkirane M., Roingeard P., Delaugerre C., Lecuit M and Amara A. (2019) FHL 1 is a major host factor for Chikungunya infection. Nature, Oct;574(7777):259-263.



Gabor PAPAI

directeur de recherche : Patrick SHULTZ

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Illkirch

Investigation structurale et fonctionnelle des gènes *Ada2a/Rpb4* et *Dtl* de *Drosophila melanogaster*

Le génome eucaryote est hautement organisé, avec une expression génique régulée à plusieurs niveaux. Pour comprendre la fonction des gènes, il est essentiel d'étudier leur régulation.

Nous avons étudié deux gènes de *Drosophila melanogaster* situés dans la région cytoplasmique F10-11 du 3^e chromosome. Le premier, *Dtl* (*Drosophila Tat Like*), a été identifié dans un crible de protéines liant l'ARN. Le second code deux protéines, *RPB4* et *ADA2a*, via un épissage alternatif. *Dtl* est une protéine liant l'ARN, similaire à la protéine TAT du VIH, et son homologue mammifère, *PIMT*, interagit avec *PPAR*.

Dtl et *Ada2a/Rpb4* sont très proches, suggérant un lien régulateur. Grâce à la technique 5'RACE, nous avons trouvé leurs sites d'initiation de transcription séparés de seulement 73 pb. Des essais rapporteurs chez la mouche transgénique ont montré que le promoteur de *Dtl* chevauche la région codante de *Ada2a/Rpb4*. Des essais de retard sur gel ont révélé plusieurs sites de liaison aux facteurs de transcription, dont un élément lié à la réplication de l'ADN (DRE). L'analyse mutationnelle a indiqué que *DREF* joue un rôle plus important dans la transcription de *Ada2a/Rpb4*.

Nous avons détecté une transcription complémentaire chevauchante dans *Ada2a/Rpb4*, et son ARN est dégradé dans un extrait embryonnaire, suggérant un mécanisme de régulation. Des mutants délétés ont montré que *RPB4*, *ADA2a* et *DTL* sont essentiels au développement, avec des anomalies chromosomiques chez les mutants *Dtl*. L'UTR 5' long de *Dtl* contient un cadre de lecture ouvert (ORF) essentiel. Des études supplémentaires ont confirmé son rôle dans la maturation des ARN, le reliant à la synthèse de la triméthylguanosine.

Papai, G, Frechard, A; Kolesnikova, O; Crucifix, C; Schultz, P and Ben-Shem, A. Structure of SAGA and mechanism of TBP deposition on gene promoters. 2020 Nature 577(7792):711-716.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

CRHC, IGBMC, Illkirch, France.

Thème de recherche :

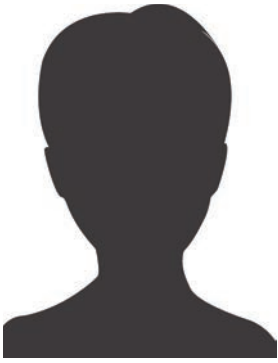
J'étudie l'implication des complexes coactivateurs humains dans l'initiation de la transcription, en m'appuyant sur notre expérience avec les complexes de levure. J'examine comment ces complexes interagissent avec le nucléosome et les activateurs de transcription pour exercer leur rôle. J'essaie également de comprendre comment les coactivateurs sont impliqués dans la dérégulation de la transcription dans différents types de cancers.

Publication majeure :

Papai G, Frechard A, Kolesnikova O, Crucifix C, Schultz P, Ben-Shem A. Structure of SAGA and mechanism of TBP deposition on gene promoters. Nature. 2020 577(7792):711-716. doi: 10.1038/s41586-020-1944-2.

Domaine d'activité :

Transcription eucaryotique, microscopie cryo-électronique, régulation de la transcription, biologie structurale



Mathieu PLATRE

directeur de recherche : Yvon JAILLAIS

Reproduction et développement des plantes, Lyon

La perception de la gravité par la racine : de l'échelle macroscopique à nanométrique

Les plantes ont l'incroyable faculté de s'adapter à leur environnement du fait de leur manque de mobilité. Pour cela, l'appareil racinaire doit être capable de se situer dans l'espace afin d'ancrer la plante dans le sol mais aussi de prélever de l'eau et des nutriments. La racine se situe dans l'espace via la perception de la gravité et répond à cette contrainte physique par une hormone nommée auxine. En vue de diriger la racine dans plusieurs directions, l'auxine coordonne une croissance différentielle. Cette hormone est perçue à l'extérieur de la cellule, ce qui déclenche un signal d'information à l'intérieur de celle-ci permettant d'inhiber la croissance cellulaire. Grâce à une technique de microscopie de super résolution, nous avons mis en lumière que la membrane plasmique séparant l'extérieur de l'intérieur de la cellule est capable de percevoir le signal déclenché par l'auxine. La membrane plasmique est composée de lipides, notamment la phosphatidylsérine qui intègre et transmet l'information à l'échelle nanométrique. En effet, la phosphatidylsérine est agrégée en plateforme de quelques nanomètres permettant de recruter et d'activer les acteurs cellulaires impliqués dans l'inhibition de la croissance cellulaire. En fonction de la quantité de phosphatidylsérine présente dans la cellule, il y a plus ou moins de plateformes nanométriques qui se forment ce qui va affecter à l'échelle macroscopique la réponse de la racine à la gravité.

Matthieu Pierre Platre, Vincent Bayle, Laia Armengot, Joseph Bareille, Maria Mar Marques-Bueno, Audrey Creff, Lilly Maneta-Peyret, Jean-Bernard Fiche, Marcelo Nolmann, Christine Miege, Patrick Moreau, Alexandre Martinier, Yvon Jaillais. Developmental control of plant Rho GTPase nano-organization by the lipid phosphatidylserine. Science. 05 Apr 2019. Vol. 364, Issue 6435, pp. 57-62. 10.1126/science.aav9959.

Lauréats 2021

Lakshmi Balasubramaniam

directeur de recherche : Benoit Ladoux

Monia Barnat

directeur de recherche : Sandrine Humbert

Aleksandra Chikina

directeurs de recherche : Danijela Matic-Vignjević et Ana-Maria Lennon-Dumenil

Charalampos Galouzis

directeur de recherche : Benjamin Prud'homme

Paul Jay

directeur de recherche : Mathieu Joron

Sarah Triclin

directeur de recherche : Manuel Thery



Lakshmi BALASUBRAMANIAM

directeur de recherche : Benoit LADOUX

Institut Jacques Monod, Paris

L'étude de la nature des forces actives dans les tissus révèle comment les cellules contractiles peuvent former des monocouches extensibles

De nombreux processus biologiques dépendent de l'activité collective des cellules. La façon dont elles interagissent avec les autres, et à la matrice sont impliqués dans le développement et la progression tumorale. Au sein des tissus, les cellules individuelles sont plutôt allongées et s'alignent localement comme une classe de matériaux inertes les cristaux liquides nématiques. Les monocouches cellulaires peuvent donc être décrites comme des matériaux nématiques actifs, dans lesquels les moteurs moléculaires assurent le mouvement. Pour une cellule isolée, les forces exercées sur la matrice sont opposées qui tirent vers l'intérieur de la cellule le long de son grand axe. Pourtant, au niveau collectif dans des épithéliums, le comportement nématique du système est modifié, et cette organisation disparaît pour laisser place à des forces de poussée le long du grand axe. Pour comprendre ces changements entre l'individuel et le collectif, nous avons étudié l'impact de l'adhésion cellulaire sur la dynamique de ces systèmes nématiques actifs et notamment sur les singularités d'alignement, appelées défauts topologiques. Notre étude montre que le changement du comportement nématique est la signature de la compétition entre les forces générées au niveau de la matrice et celles générées aux contacts intercellulaires. Une perte d'adhésion entre cellules induit, renforce traction sur la matrice qui modifie l'organisation globale. En 1960, M. Steinberg proposait la ségrégation cellule était liée à la minimisation de la tension interfaciale. Ces nouveaux travaux proposent une hypothèse alternative et leur ségrégation peut s'expliquer par l'émergence de comportements nématiques différents. Ce travail pluridisciplinaire à l'interface entre biophysique et biologie cellulaire propose un nouveau cadre pour comprendre l'auto-organisation des tissus via l'analogie aux cristaux liquides actifs nématiques.

<https://www.nature.com/articles/s41563-021-00919-2?proof=t%29Nature#Abs1>.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Postdoctorante, University of Cambridge, United Kingdom.

Thème de recherche :

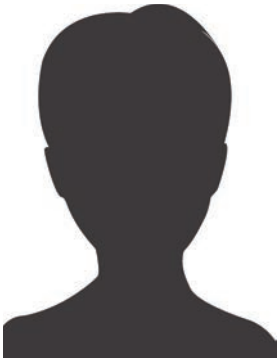
L'étalement des tissus (épibolie) s'associe à la gastrulation pour façonner le plan corporel initial des premiers embryons de vertébrés. La manière dont ces deux mouvements cellulaires collectifs à grande échelle coopèrent n'est pas encore claire. Nous examinons ici la mécanique cellulaire et la dynamique tissulaire qui sous-tendent l'épibolie du blastoderme de poulet. Nous avons découvert que les cellules du bord du blastoderme subissent un processus de mouillage pour s'étendre sur la membrane vitelline grâce à la détection de la rigidité et au remodelage du cytosquelette. Cette interaction est résistante à la perte des cellules du bord et coopère avec la croissance du blastoderme basée sur la prolifération cellulaire pour conduire l'épibolie. De manière surprenante, l'épibolie remodèle à son tour la matrice extracellulaire (ECM) pour établir une lame basale et maintenir les connexions cellule-cellule. L'altération du mouillage des cellules du bord ou de la matrice extracellulaire entraîne un épaississement du tissu et une déformation du blastoderme, ce qui perturbe les mouvements de gastrulation. Nous concluons que l'épibolie facilite la gastrulation en organisant une MEC qui maintient un blastoderme mince. Ces résultats suggèrent une logique générale de couplage mécanique entre des mouvements tissulaires contrôlés de manière distincte au cours du développement précoce.

Publication majeure :

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.04.06.647388v1.abstract>

Domaine d'activité :

Mécanotransduction, mécanique du développement, migration collective, adhésion cellulaire, embryogenèse



Monia BARNAT

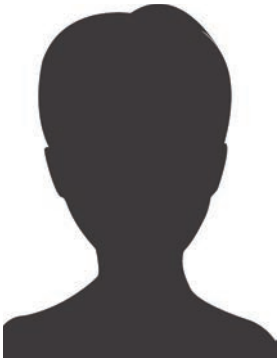
directeur de recherche : Sandrine HUMBERT

Institut des Neurosciences, Grenoble

Maladie de Huntington : des anomalies cérébrales détectables dès la vie embryonnaire

La maladie de Huntington est une maladie neurologique, rare et héréditaire, se manifestant généralement à l'âge adulte (entre 30 et 50 ans). Cette pathologie, caractérisée par la dysfonction et la dégénérescence de certaines structures cérébrales, conduit à des troubles psychiatriques, cognitifs et moteurs qui s'aggravent progressivement. En France, environ 18 000 personnes sont concernées et il n'existe pour l'heure aucun traitement pour prévenir ou retarder la progression de la maladie. La maladie de Huntington est due à la mutation du gène codant pour la protéine « Huntingtine » et bien que la maladie apparaisse à l'âge adulte, les embryons dès leur développement in utero sont porteurs de cette mutation. En s'intéressant aux stades précoces de la maladie chez des foetus humains et des embryons de souris porteurs de la mutation, nous avons mis en évidence des anomalies du développement du néocortex, siège des grandes fonctions cérébrales. Nos travaux suggèrent que des défauts développementaux pourraient contribuer à l'apparition des symptômes adultes, changeant ainsi la vision de la maladie de Huntington et donc de sa prise en charge.

Barnat M, Capizzi M, Aparicio E, Boluda S, Wennagel D, Kacher R, Kassem R, Lenoir S, Agasse F, Braz BY, Liu JP, Ighil J, Tessier A, Zeitlin SO, Duyckaerts C, Dommergues M, Durr A, Humbert S. Huntington's disease alters human neurodevelopment. Science (2020). 369(6505):787-793.



Aleksandra CHIKINA

directeurs de recherche : Danijela MATIC-VIGNJEVIVC
et Ana-Maria LENNON-DUMENIL

Institut Pasteur, Paris

Des macrophages effectuent un contrôle de qualité des fluides absorbés pour protéger l'intestin contre les toxines fongiques

Le côlon est principalement responsable de l'absorption des liquides. Il contient un grand nombre de microorganismes dont des champignons, qui sont enrichis dans son segment distal. La muqueuse colique doit donc réguler étroitement l'afflux de liquide pour contrôler l'absorption des métabolites fongiques, qui peuvent être toxiques pour les cellules épithéliales et conduire à un dysfonctionnement de la barrière. La manière dont cela est réalisé reste inconnue. Ici, nous décrivons un mécanisme dans lequel le système immunitaire inné permet un contrôle rapide de la qualité des fluides absorbés pour éviter l'intoxication des colonocytes. Ce mécanisme repose sur une population de macrophages du côlon distal équipés de protrusions en forme de "ballons" (BLP) insérées dans l'épithélium pour prélever les fluides absorbés. En l'absence de macrophages ou de BLP, les cellules épithéliales continuent d'absorber des fluides contenant des produits fongiques, ce qui entraîne leur mort et la perte ultérieure de l'intégrité de la barrière épithéliale.

Ces résultats ont révélé pour la première fois un rôle inattendu et essentiel des macrophages dans le maintien des interactions entre la barrière épithéliale du côlon et le microbiote, jouant un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie intestinale.

Chikina A., Francesca Nadalin, Mathieu Maurin, Mabel San-Roman, Thibault Thomas-Bonafos, Xin V. Li, Sonia Lameiras, Sylvain Baulande, Sandrine Henri, Bernard Malissen, J. Magarian Blander, Iliyan D. Iliev, Danijela Matic Vignjevic and Ana-Maria Lennon-Duménil (2020) Macrophages maintain epithelial barrier integrity in the distal colon by limiting the absorption of fluids containing fungal products. Cell, 183 (2): 411-428, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.048>.



Charalampos GALOUZIS

directeur de recherche : Benjamin PRUD'HOMME

Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM), Marseille

Interaction trans-homologue de *yellow* contrôlant son expression biaisée selon le sexe dans l'aile de *Drosophila biarmipes*

Les différences morphologiques, comportementales et physiologiques spécifiques au sexe sont largement répandues dans le règne animal et constituent la base du dimorphisme sexuel. Ces différences sont en grande partie induites par une expression génique biaisée selon le sexe, elle-même régulée par les cascades de détermination sexuelle. Cependant, les mécanismes moléculaires reliant ces cascades à l'expression génique biaisée selon le sexe restent mal compris. Dans ma thèse, j'ai étudié les bases génétiques de l'expression biaisée vers les mâles du gène de pigmentation *yellow*, situé sur le chromosome X, et impliqué dans la pigmentation sexuellement dimorphe chez *Drosophila biarmipes*. Des analyses transgéniques ont révélé que des interactions régulatrices entre les allèles homologues de *yellow* — connues sous le nom de transvection — répriment son expression chez les femelles. Fait remarquable, le repositionnement de ces transgènes à des loci homologues sur les autosomes a reproduit cette répression dépendante de la transvection chez les deux sexes. Un criblage par interférence ARN (RNAi) a permis d'identifier la protéine architecturale Mod(mdg4) comme un facteur clé de cet effet. Ces résultats montrent que la transvection participe à la régulation de l'expression biaisée selon le sexe d'un gène lié au chromosome X, indépendamment de la voie canonique de détermination sexuelle, soulignant ainsi l'importance fonctionnelle plus large de l'appariement des chromosomes homologues et de la transvection dans l'évolution du dimorphisme sexuel.

Galouzis, C.C. et Prud'homme, B., 2021. Transvection regulates the sex-biased expression of a fly X-linked gene. *Science*, 371(6527), pp.396-400. <https://doi.org/10.1126/science.abf1916>.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Postdoctorant, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Allemagne.

Thème de recherche :

Les motifs d'expression génique sont mis en place au cours de l'embryogenèse pour guider le développement d'un organisme. Ces motifs sont contrôlés par des éléments régulateurs appelés enhanceurs, qui peuvent être situés à plusieurs mégabases du promoteur (du gène) qu'ils régulent. Pour que l'information régulatrice soit transmise, une proximité physique doit donc être établie. J'étudie actuellement quelles protéines assurent cette proximité et comment elles permettent des interactions spécifiques.

Distinctions :

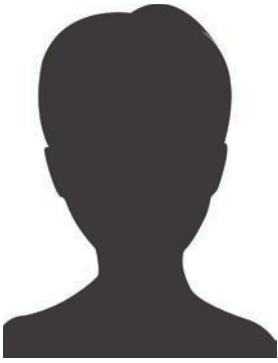
2025 : SPP Accelerator Award (DFG)

2022 : Prix honorifique de la Société Française de Biologie du Développement

2021 : Prix de thèse de l'Université d'Aix-Marseille

Domaine d'activité :

Régulation génique, communication enhanceur-promoteur, développement, organisation de la chromatine



Paul JAY

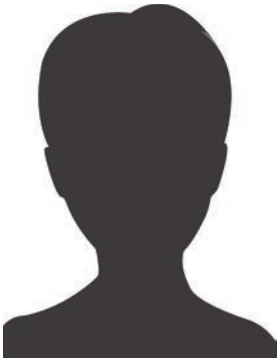
directeur de recherche : Mathieu JORON

Université de Montpellier, Montpellier

Mécanismes évolutifs à l'origine de la diversité de coloration des ailes de papillon

Parmi les individus d'une même population, on observe parfois des morphologies ou comportements bien distincts, causés par la variation simultanée de multiples caractères. Génétiquement, ce sont souvent des changements dans l'orientation de certains tronçons de chromosomes (inversions) qui permettent à plusieurs traits de rester coordonnés. Cependant, pourquoi plusieurs structures chromosomiques coexistent au sein d'une population sans que l'une supplante les autres restait un mystère. Au cours de cette séance, nous allons présenter l'analyse des mécanismes évolutifs à l'origine d'une extraordinaire diversité de coloration des ailes chez un papillon tropical. Nous avons découvert que cette diversité de coloration était contrôlée par plusieurs inversions chromosomiques procurant de forts avantages écologiques. Cependant, ces inversions sont aussi inexorablement affectées par des mutations délétères, ce qui les empêche d'envahir la population. Cette étude met en avant que les variations de la structure des chromosomes peuvent maintenir des combinaisons génétiques favorables, mais ont également tendance à concentrer un fardeau de mutations. Ce double jeu entraîne d'importantes conséquences sur l'évolution des génomes et la diversité biologique.

Paul Jay, Mathieu Chouteau, Annabel Whibley, Héloïse Bastide, Hugues Parrinello, Violaine Llaurens, and Mathieu Joron. Mutation load at a mimicry supergene sheds new light on the evolution of inversion polymorphisms. Nature Genetics (2021). <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00771-1>.



Sarah TRICLIN

directeur de recherche : Manuel THERY

CEA, Saclay

Les moteurs moléculaires détruisent les microtubules

Les microtubules sont des polymères en forme de tube qui servent de rail pour le transport intra-cellulaire. Ils sont parcourus par des moteurs moléculaires qui consomment de l'énergie pour changer de conformation et marcher dessus en tirant sur des cargos. Au cours de nos travaux nous avons découvert que ce faisant, les moteurs moléculaires abîmaient les microtubules en leur arrachant des monomères de tubuline. La structure des microtubules étant instable, cela peut provoquer des réactions en chaîne et le désassemblage complet des microtubules. Comment est-il possible que l'évolution ait sélectionné un processus où les transporteurs détruisent la route qu'ils utilisent ? Nos résultats montrent que la structure des microtubules peut s'auto-réparer en incorporant de nouveaux monomères. Ce mécanisme protège les microtubules et même les rajeunit. Par ailleurs, il permet aux moteurs moléculaires de laisser une trace sur les microtubules qu'ils ont empruntés. Serait-ce une indication de leur passage pour les moteurs suivants ?

Triclin S, Inoue D, Gaillard J, Htet ZM, DeSantis ME, Portran D, Derivery E, Aumeier C, Schaedel L, John K, Leterrier C, Reck-Peterson SL, Blanchoin L, Théry M*. Nature Materials.*

Lauréats 2022

Eugenio Azpeitia

directeur de recherche : Christophe Godin

Paul Frémont

directeur de recherche : Olivier Jaillon

Daniel Jercog

directeur de recherche : Cyril Herry

Nour El Houda Mimouni

directeur de recherche : Paolo Giacobini

Guilherme Nader

directeur de recherche : Matthieu Piel

Mélanie Rich

directeur de recherche : Pierre-Marc Delaux



Eugenio AZPEITIA

directeur de recherche : Christophe GODIN

MOSAIC, INRIA, Lyon

Les formes fractales du chou-fleur proviennent de perturbations des réseaux de gènes floraux

Au cours du développement, les méristèmes des plantes produisent régulièrement des organes selon des motifs définis : spirales, opposés ou en verticilles. Les choux-fleurs présentent une organisation inhabituelle avec une multitude de spirales imbriquées à différentes échelles, formant une structure fractale. L'origine de cette organisation auto-similaire restait jusqu'alors mal comprise. En combinant des analyses expérimentales sur un mutant d'*Arabidopsis thaliana* de type chou-fleur et des modélisations mathématiques, nous avons découvert que cette auto-similarité résulte de méristèmes incapables de former des fleurs, mais conservant la « mémoire » de leur passage transitoire par un état floral. Des mutations supplémentaires affectant la croissance des méristèmes peuvent induire la formation de structures coniques rappelant la forme fractale spectaculaire du Romanesco. Cette étude révèle comment des formes de type fractal peuvent émerger d'un ensemble de perturbations précises des programmes de développement floral et de la dynamique de croissance.

<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abg5999>.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Responsable d'équipe, Centro de Ciencias Matemáticas, Universidad Nacional Autónoma de México, Morelia, Mexico.

Thème de recherche :

Mes recherches portent principalement sur l'étude des phénomènes biologiques à l'aide d'outils mathématiques et informatiques. En particulier, nous nous intéressons aux propriétés dynamiques des mécanismes sous-jacents à divers phénomènes biologiques, tels que le développement des plantes, le traitement de l'information par les voies de signalisation, ainsi que des problématiques agroécologiques.

Publication majeure :

Cauliflower fractal forms arise from perturbations of floral gene networks. E. Azpeitia, G. Tichtinsky, M. Le Masson, A. Serrano-Mislata, J. Lucas, ... *Science* 373 (6551), 192-197.

Domaine d'activité :

Biologie des systèmes, réseaux de régulation génétique dynamiques, modélisation multi-échelle, recherche interdisciplinaire



Paul FRÉMONT

directeur de recherche : Olivier JAILLON

CEA-Genoscope, Évry-Courcouronnes

Restructuration de la biogéographie génomique du plancton dans l'océan de surface sous l'effet du changement climatique

L'impact du changement climatique sur la diversité, le fonctionnement et la biogéographie du plancton marin reste une question majeure non résolue. Dans cet article, nous avons mis en évidence l'existence de niches environnementales pour les communautés de plancton à l'échelle génomique pour six fractions de taille allant des virus au méso-zooplancton. L'extrapolation spatiale de ces niches à l'ensemble de l'océan de surface au sud de 60 °N, a permis de définir une biogéographie du plancton en provinces climato-génomiques caractérisées par des génomes marqueurs. En 2090, selon le scénario climatique futur RCP8.5, les modèles projettent une réorganisation des provinces sur la moitié de la zone océanique considérée, et presque toutes sont déplacées vers les pôles. Une restructuration majeure est l'expansion des provinces tropicales au détriment des provinces tempérées. L'augmentation de la température des eaux de surface est identifiée comme le principal facteur de changement (50 %), suivie par les changements en phosphate (11 %) et en salinité (10 %). La restructuration suggère aussi des changements de composition parmi les principaux groupes planctoniques avec des impacts potentiels sur les cycles de l'azote et du carbone. Enfin, les provinces sont liées aux estimations des flux d'exportation de carbone, qui sont projeté de diminuer, en moyenne, de 4 % en réponse à la restructuration biogéographique.

Frémont, P. et al. *Restructuring of plankton genomic biogeography in the surface ocean under climate change*. *Nature Climate Change* 12, 393–401 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41558-022-01314-8>.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chercheur Postdoctoral, Weitz Group, University of Maryland, College Park, États-Unis.

Thème de recherche :

Mon travail actuel se concentre sur le développement de modèles de dynamique des populations entre virus, phytoplancton et zooplancton dans les océans. L'objectif est d'intégrer la lyse virale dans des modèles biogéochimiques de large échelles tenant compte de la diversité de taille et de fonctions des différents acteurs planctoniques. Ces études permettent d'explorer les impacts écologiques des virus sur le phytoplancton, tel que la production primaire, leur mortalité, ou leur diversité ainsi que les effets sur les cycles biogéochimiques.

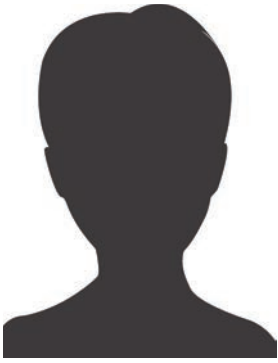
Publication majeure :

En préparation :

Frémont P. et al. *Mechanisms of Coexistence Between Photosynthetic Marine Microorganisms, Their Viruses, and Grazers: Toward Integration in Ocean Ecosystem Models*.

Domaine d'activité :

Modélisation, dynamique des populations, écologie, virus, biogéochimie



Daniel JERCOG

directeur de recherche : Cyril HERRY

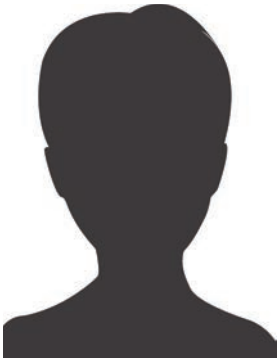
Neurocentre Magendie, Bordeaux

Codage préfrontal et comportements d'évitements

Face à un danger potentiel, les mammifères présentent un ensemble de réponses défensives, notamment une réponse comportementale d'évitement qui est fondamentale à leur survie. Cependant, un évitement excessif en l'absence de menace réelle est un marqueur des pathologies liées à l'anxiété. Bien que le cortex préfrontal médian ainsi que l'amygdale jouent un rôle clef dans les comportements d'évitements, les mécanismes neurobiologiques sous-jacents sont encore largement inconnus. Au cours de ce projet, nous avons tout d'abord entraîné des souris à présenter une réponse d'évitement en réponse à un stimulus sonore prédictif d'une stimulation électrique aversive. Nous avons par la suite enregistré l'activité de populations neuronales du cortex préfrontal au cours de la tâche comportementale et effectué des inactivations pharmacologiques et optogénétiques du cortex préfrontal médian et de l'amygdale. Nos données indiquent premièrement que la représentation neuronale du danger au sein du cortex préfrontal nécessite l'intégrité fonctionnelle de l'amygdale. De plus, nos données révèlent que le cortex préfrontal est nécessaire à l'encodage de l'action d'évitement à venir. L'ensemble de ces données indique que les informations relatives à un danger ainsi que la planification de l'action à venir sont représentées de façon dynamique au sein du cortex préfrontal médian permettant ainsi de contrôler l'évolution temporelle du comportement d'évitement.

JERCOG* D, WINKE* N, SUNG K, FERNANDEZ M M, FRANCONI C, RAJOT D, COURTIN J, CHAUDUN F, JERCOG P E, VALERIO S, HERRY C. *Dynamical prefrontal population coding during defensive behaviours.* (2021) *Nature* 595, 690–694.

*Co-premiers auteurs.



Nour El Houda MIMOUNI

directeur de recherche : Paolo GIACOBINI

Neuroscience & Cognition, Lille

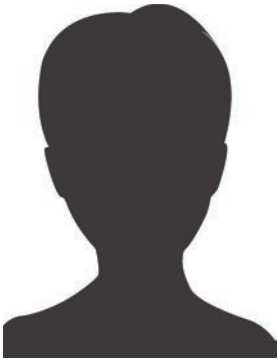
Le syndrome des ovaires polykystiques : vers une piste thérapeutique

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la pathologie endocrinienne et métabolique la plus répandue chez les femmes en âge de procréer. Le SOPK est caractérisé par une forte composante héréditaire estimée à 60 à 70% chez les filles nées de mères atteintes du SOPK. Il a été récemment suggéré que de facteurs environnementaux pendant la période foetale pourraient être impliqués dans l'apparition du SOPK à l'âge adulte. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents à sa transmission demeurent inconnus, limitant ainsi le développement de stratégies thérapeutiques efficaces.

Cette étude met en lumière pour la première fois, comment un environnement foetal altéré (excès hormonal) peut reprogrammer le cerveau du fœtus et contribuer à la survenue et transmission du SOPK chez la descendance à l'âge adulte. L'originalité de ces travaux translationnels repose d'une part sur l'identification de potentiels marqueurs de diagnostic précoce du syndrome, et d'autre part, sur la validation d'une piste thérapeutique prometteuse dans un modèle préclinique, pouvant améliorer la prise en charge des patientes atteintes du syndrome.

MIMOUNI* NEH, PAIVA* I, BARBOTIN AL, TIMZOURA FE, PLASSARD D, LE GRAS S, TERNIER G, PIGNY P, CATTEAU-JONARD S, SIMON V, PREVOT V, BOUTILLIER AL, GIACOBINI P. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. (2021) *Cell Metabolism* 33, 513-530.

*Co-premiers auteurs.



Guilherme NADER

directeur de recherche : Matthieu PIEL

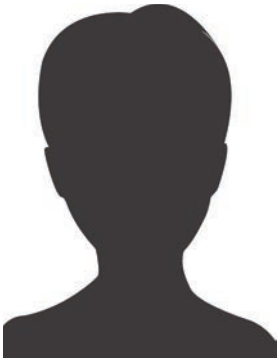
Institut Pierre Gilles de Gennes et Institut Curie, Paris

La perte de l'intégrité de l'enveloppe nucléaire conduit à la métastase des cellules tumorales

Le tissu qui entoure une tumeur la confine physiquement et limite la prolifération et le pouvoir invasif des cellules tumorales. Les cellules qui sont capables de coloniser d'autres tissus ont donc réussi à dépasser ces contraintes physiques. L'invasion des cellules est souvent limitée par la taille des trous qui existent dans la matrice qui les entoure. Cela est dû à la rigidité du corps cellulaire, et en particulier celle du noyau, qui contient l'ADN. Notre recherche sur les mécanismes qui permettent aux cellules cancéreuses de déformer leur noyau nous a amenés à découvrir que l'enveloppe du noyau est une structure fragile, que la cellule en migration casse et répare fréquemment. Ces cassures de l'enveloppe s'accompagnent de cassures de l'ADN, lui aussi réparé efficacement par la cellule. Nous voulons comprendre le lien qui existe entre la déformation du noyau des cellules qui migrent dans les tissus et la cassure de leur ADN, et les conséquences pour les cellules de ces dommages qu'elles s'infligent à elles-mêmes et qui sont le prix à payer pour pouvoir migrer dans un tissu dense. Nous avons identifié une protéine qui est capable de casser l'ADN après la rupture du noyau dans le contexte du cancer du sein. Ces cellules deviennent plus agressives et invasives. Les cellules tumorales les plus agressives ont la capacité de s'infiltrer dans les tissus pour produire des métastases. Notre étude a permis de proposer des moyens de moduler la cassure de l'ADN et par conséquent de spécifiquement prévenir que les cellules dont les noyaux se déforment et se rompent puissent envahir les tissus sains.

NADER G P.F, AGÜERA-GONZALEZ S, ROUTET F, GRATIA M, MAURIN M, CANCEL V, CADART C, PALAMIDESSI A, RAMOS R.N, SAN ROMAN M, GENTILI M, YAMADA A, WILLIART A, LODILLINSKY C, LAGOUTTE E, VILLARD C, VIOVY J-L, TRIPODO C, SCITA G, MANEL* N, CHAVRIER* P, PIEL* M. Compromised nuclear envelope integrity drives TREX1-dependent DNA damage and tumor cell Invasion. (2021) Cell 184, 1-17.

*Co-derniers auteurs.



Mélanie RICH

directeur de recherche : Pierre-Marc DELAUX

Laboratoire de recherche en sciences végétales, Auzeville-Tolosane

Une symbiose plante-champignon à l'origine de la colonisation du milieu terrestre

La plupart des plantes modernes établissent une relation mutuellement bénéfique avec des champignons du sol dite symbiose mycorhizienne. Grâce à leurs partenaires, les plantes ont accès à des ressources minérales et hydriques éloignées, via un réseau de filaments fongiques qui forme un prolongement de leur système racinaire. Utilisant des outils génétiques chez des plantes actuelles, nous avons démontré que cette symbiose ainsi que les mécanismes moléculaires mis en jeu sont similaires chez des espèces très différentes. Cette similarité suppose que ces mécanismes ont été hérités de leur dernier ancêtre commun, une lignée qui a émergé du milieu aquatique il y a 450 millions d'années. Ainsi, cette extension fongique aurait également aidé ces premières plantes terrestres, tout juste sorties de l'eau et sans structures adaptées à l'exploration des sols, à survivre et à s'adapter à ce nouvel environnement.

RICH* M, M.K., VIGNERON* N, LIBOUREL C, KELLER J, XUE L, HAJHEIDARI M, RADHAKRISHNAN G.V, LE RU A, DIOP S.I, POTENTE G, CONTI E, DUIJSINGS D, BATUT A, LE FAUDER P, KODAMA K, KYOZUKA J, SALLET E, BECARD G, RODRIGUEZ-FRANCO M, OTT T, BERTRAND-MICHEL J, OLDROYD, G.E.D, SZÖVENYI P, BUCHER M, DELAUX P-M. (2021) Lipid exchanges drove the evolution of mutualism during plant terrestrialization. *Science* 372, 864-868. <https://doi.org/10.1126/science.abg0929>.

*Co-premiers auteurs.

Lauréats 2023

Arthur Boutillon

directeur de recherche : Nicolas David

Stéphanie Jacquet

directeurs de recherche : Dominique Pontier et Lucie Etienne

Juliette Mathieu

directeur de recherche : Jean-René Huynh

Elise Parey

directeurs de recherche : Camille Berthelot et Hugues Roest Crollius

Laia Richart-Ginès

directeur de recherche : Raphaël Margueron

Aurore Vernet

directeur de recherche : Emmanuel Guiderdoni



Arthur BOUTILLON

directeur de recherche : Nicolas DAVID

Laboratoire Optique et Biosciences, Palaiseau

Analyse des mécanismes de coordination des mouvements cellulaires dans le mésoderme axial lors de la gastrulation du poisson zèbre *Danio rerio*

Le développement embryonnaire, la cicatrisation et certains processus métastatiques impliquent la migration cellulaire collective, le mouvement coopératif de groupes de cellules. Le mouvement de ces groupes de cellules doit de plus souvent être coordonné avec d'autres mouvements cellulaires. Ce doctorat vise à étudier comment les interactions entre cellules et entre tissus mènent à la coordination des mouvements cellulaires dans l'embryon du poisson-zèbre. Durant la gastrulation a lieu l'extension du mésoderme axial, menée par le polster, qui migre vers le pôle animal de l'embryon suivi par la notochorde, qui exécute un mouvement de convergence et extension. Nous montrons que l'information de direction qui guide le polster provient du mouvement antérograde des cellules suiveuses. Les cellules du polster détectent des signaux mécaniques exercés par la migration des cellules suiveuses et perçus à travers les contacts cellule-cellule et la voie de signalisation de mécanotransduction passant par α -Caténine. Les cellules détectant un tel signal s'alignent avec leur suiveuses et celui-ci se propage à travers tout le tissu. Ce guidage de la migration par les suiveuses permet la coordination des mouvements sur de longues distances. De plus, ce comportement assure la robustesse du développement car il permet de maintenir un contact continu entre le polster et la notochorde durant la gastrulation.

Boutillon, A., Escot, S., Elouin, A., Jahn, D., González-Tirado, S., Starruß, J., Brusch, L., & David, N. B. (2022). Guidance by followers ensures long-range coordination of cell migration through α -catenin mechanoperception. *Developmental Cell*, 57(12), 1529-1544.e5. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.05.001>.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chercheur postdoctoral, Cluster d'Excellence Physics of Life de l'Université Technique de Dresde, Dresde, Allemagne.

Thème de recherche :

Au sein du laboratoire où j'effectue mon travail postdoctoral, nous menons une description mécanique des phénomènes morphogénétiques. Plus précisément, mon travail porte sur la mesure quantitative des forces et propriété mécaniques in vivo et in situ durant le développement embryonnaire ainsi que leur contrôle par différentes voies de signalisation. Mes futurs projets de recherche s'orientent sur d'éventuels mécanisme physiques morphogénétiques conservés au cours de l'évolution.

Publication majeure :

Boutillon, A.*, Shelton, E. R.*, Kim, S., Gross, B. J., Wu, R., Pochitaloff, M., Lim, I., Sletten, E. M., & Campàs, O. (2025). Optimal mechanical noise and boundary tension ensure robust somite morphogenesis. *In revision in Nature*. <https://doi.org/10.1101/2021.03.27.437325>.

Distinctions :

2025 : Participation au cours international d'embryologie du Marine Biology Institute

2022 : Accessit au prix de thèse de la Société Française de Biologie du Développement

2022 : Prix de Thèse de l'Institut Polytechnique de Paris

Domaine d'activité :

Biologie du développement, biologie quantitative, mécanobiologie, microscopie avancée



Stéphanie JACQUET

directeurs de recherche : Dominique PONTIER et Lucie ETIENNE

Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive (LBBE), Lyon
Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Lyon

Diversification fonctionnelle de l'immunité innée des chauves-souris

Plusieurs espèces de chauves-souris servent de réservoirs pour de nombreux virus très pathogènes chez d'autres mammifères, tout en restant elles-mêmes asymptomatiques. Afin de mieux comprendre comment les chauves-souris se sont adaptées à leurs virus et l'impact de cette évolution sur leur immunité, nous avons étudié PKR, une protéine clé de la défense antivirale. Nous avons découvert que, contrairement aux autres mammifères, certaines chauves-souris possèdent plusieurs copies du gène PKR, issues de duplications et modifiées par sélection naturelle. Ces copies du gène PKR ont évolué de façon distincte, ce qui leur permet de mieux détecter et bloquer différents virus, qu'ils soient à ADN ou à ARN. Ces découvertes suggèrent que l'adaptation de la PKR face aux virus a joué un rôle important dans l'évolution du système immunitaire propre aux chauves-souris, et pourrait expliquer leur capacité unique à coexister avec de nombreux virus sans tomber malades.

Jacquet S et al., (2022). Adaptive duplication and functional diversification of Protein kinase R contribute to the specificity of bat-virus interactions. *Science advances* 8 : add7540. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add7540>.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chargée de recherches, UMR 5290 CNRS, IRD, UM MIVEGEC, Montpellier.

Thème de recherche :

Evolution fonctionnelle de l'interface virus – hôte dans un contexte de changements environnementaux.

Publication majeure :

Jacquet S et al., (2022). Adaptive duplication and functional diversification of Protein kinase R contribute to the specificity of bat-virus interactions. *Science advances* 8 : add7540. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add7540>.

Distinctions :

2020 : Jeunes Talents France 2020 L'Oréal-UNESCO Pour les Femmes et la Science.

Domaine d'activité :

Biologie et écologie évolutives, génomique comparative, virologie



Juliette MATHIEU

directeur de recherche : Jean-René HUYNH

Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie, Collège de France, Paris.

Régulation de l'abscission dans la lignée germinale de drosophile

L'abscission est l'étape de la cytokinèse permettant la séparation physique des deux cellules filles à la fin de la division cellulaire. Bien que l'abscission soit généralement complète dans la plupart des types cellulaires, certaines cellules de la lignée germinale, qui produisent les gamètes sexuels, ne terminent pas leur cytokinèse, et maintenant des connexions entre les cellules sœurs. Ces connexions sont essentielles pour le partage du cytoplasme requis pour la différenciation en ovocyte ou en spermatozoïde. Nous étudions les événements moléculaires de la cytokinèse lors de l'abscission complète et retardée des cellules souches germinales, et des divisions incomplètes des cystes germinaux. Nous avons montré que les protéines ESCRT-III sont essentielles pour une abscission complète, tandis que l'inhibition de leur localisation dans les cystes germinaux promeut une cytokinèse incomplète.

Mathieu J, Michel-Hissier P, Boucherit V, Huynh JR (2022). The deubiquitinase USP8 targets ESCRT-III to promote incomplete cell division. Science (376(6595):818-823).

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

CRCN CNRS, CIRB et Institut Pasteur, Paris.

Thème de recherche :

Nous explorons comment les processus de cytokinèse incomplète pourraient avoir une importance évolutive pour l'émergence de la multicellularité. Nous utilisons les choanoflagellées, les protistes les plus proches des animaux ayant une multicellularité facultative. Nous cherchons à déterminer si les acteurs moléculaires identifiés chez la drosophile ont une fonction conservée chez les choanoflagellés.

Publication majeure :

Mathieu J, Michel-Hissier P, Boucherit V, Huynh JR (2022). The deubiquitinase USP8 targets ESCRT-III to promote incomplete cell division. Science (376(6595):818-823).

Distinctions :

2022 : RIPEC C3 CNRS

Domaine d'activité :

Cytokinèse, drosophile, choanoflagellées, biologie cellulaire, cellules germinales



Elise PAREY

directeur de recherche : Camille BERTHELOT et hughes ROEST CROLLIUS

Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure, Paris

Evolution des gènes et génomes après duplication complète chez les poissons téléostéens

Les duplications complètes de génome sont des événements majeurs dans l'histoire évolutive des espèces. Elles produisent des copies surnuméraires de gènes qui peuvent acquérir de nouvelles fonctions et contribuer aux processus d'adaptation et de diversification. Deux duplications complètes de génome ont eu lieu dans la lignée précédant l'ancêtre des Vertébrés, suivies d'une troisième à la base des poissons téléostéens (datée à 320 millions d'années). L'impressionnante diversité du groupe des poissons téléostéen, représentant plus de la moitié des espèces de Vertébrés actuelles, permet d'explorer un large éventail de questions fonctionnelles et évolutives. Leur événement partagé de duplication complète représente cependant un défi pour l'analyse et la comparaison des génomes de poissons. J'ai développé de nouvelles méthodes de reconstruction de phylogénie de gènes et d'espèces, spécifiquement adaptées au cas de duplication complète du génome. Tirant avantage de ces méthodes et de nouveaux génomes de poissons de haute qualité, j'ai résolu la phylogénie à la base des poissons téléostéens, un nœud de l'arbre du vivant débattu depuis plus de 50 ans. J'ai également révélé que les chromosomes de poissons sont revenus à un état diploïde de manière asynchrone après la duplication de leur génome, dans un processus qui a duré plus de 60 millions d'années. Ces résultats permettent des investigations plus exactes des dynamiques génomiques et évolutives de ce groupe remarquablement divers.

Parey E, Louis A, [...], Berthelot C, Roest Crollius H, Guiguen Y. Genome structures resolve the early diversification of teleost fishes. Science 379, 572-575 (2023). doi: 10.1126/science.abq4257.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chercheuse postdoctorale, University College de Londres, Londres, Royaume-Uni.

Thème de recherche :

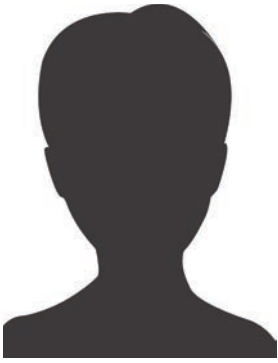
Le monde animal se présente sous une impressionnante diversité de formes et de modes de vie. Ma recherche utilise des approches génomiques afin de mieux comprendre les bases génétiques à l'origine de l'évolution de nouveaux traits. Mes travaux récents s'intéressent notamment à l'évolution des capacités de régénération.

Publication majeure :

Parey E, Ortega-Martinez O, [...], Oliveri P, Marlétaz F. The brittle star genome illuminates the genetic basis of animal appendage regeneration. Nat Ecol Evol 8, 1505-1521 (2024). doi: 10.1038/s41559-024-02456-y.

Domaine d'activité :

Génomique comparative, évolution, phylogénie, duplication complète du génome, expression et régulation des gènes



Laia RICHART-GINÈS

directeur de recherche : Raphaël MARGUERON

Unité génétique et biologie du développement, Institut Curie, Paris

Un lien entre inactivation du chromosome X et tumeurs du sein ?

L'inactivation du chromosome X est un processus épigénétique qui assure la compensation de dosage de gènes entre les femelles (XX) et les mâles (XY) par l'inhibition transcriptionnelle de l'un des deux chromosomes X dans les cellules féminines. L'inactivation de l'X commence très tôt dans le développement avec la surexpression par l'un des deux chromosomes X de l'ARN long non codant XIST, qui "recouvre" le chromosome et déclenche une cascade d'événements qui aboutissent à la formation d'un domaine chromatinien compacté. Le X inactif est propagé à travers les divisions cellulaires et maintenu à l'âge adulte. Le rôle de XIST au-delà de l'initiation de l'inactivation de l'X commence seulement à être élucidé. La déplétion de XIST dans les cellules souches mammaires humaines entrave leur différenciation et favorise l'émergence de tumeurs mammaires agressives lorsqu'elles sont injectées à des souris immunodéficientes. Mécaniquement, la perte de XIST déstabilise le silencing d'un sous-ensemble de gènes sur le X inactif qui sont essentiels à l'identité des cellules souches mammaires. L'instabilité transcriptionnelle de ces gènes est également fréquente dans les tumeurs mammaires humaines de mauvais pronostic. Nos travaux révèlent un rôle sans précédent de XIST dans le contrôle de l'identité des cellules souches somatiques, avec des conséquences potentielles pour notre compréhension des tumeurs malignes sexospécifiques.

RICHART L, PICOD-CHEDOTEL ML, WASSEF M, MACARIO M, AFLAKIS S, SALVADOR MA, HÉRY T, DAUPHIN A, WICINSKI J, CHEVRIER V, PASTOR S, GUITTARD G, LE CAM S, KAMHAWI H, CASTELLANO R, GUASCH G, CHARAFE-JAUFFRET E, HEARDE, MARGUERON R, GINESTIER C. XIST loss impairs mammary stem cell differentiation and increases tumorigenicity through Mediator hyperactivation. (2022) Cell 185(12), 2164-2183.e25.



Aurore VERNET

directeur de recherche : Emmanuel GUIDERDONI

*Institut Amélioration génétique et adaptation des plantes,
Montpellier*

Reproduction clonale par grain d'une plante hybride cultivée : une nouvelle perspective pour les petits riziculteurs

Chez le riz comme chez d'autres espèces végétales, les lignées hybrides sont connues pour leur potentiel de rendement accru. Cependant les descendants de ces hybrides forment des populations de plantes hétérogènes pour un ensemble de caractères ce qui demande de recourir à de nouvelles semences à chaque plantation. Le coût et la complexité de production de ces semences limitent leur accès aux petits riziculteurs du Sud. Afin de pallier cela, il faudrait reproduire au cours des générations successives des grains génétiquement identiques à la plante qui les porte. En nous basant sur des mécanismes existant naturellement chez certaines espèces végétales sauvages, nous avons introduit une « apomixie synthétique » chez le riz qui évite à la fois le brassage génétique survenant normalement lors de la formation des gamètes mâle et femelle et permet à la cellule-oeuf de se développer sans fécondation. Nous avons démontré sur plusieurs générations que les descendances issues de ce mode de reproduction possèdent le même génome et les mêmes propriétés, incluant la qualité de grain, que la plante hybride de départ. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour diversifier les combinaisons hybrides utilisées en les adaptant au mieux à la demande locale des petits riziculteurs et à un contexte environnemental changeant.

VERNET A, MEYNARD D, LIAN Q, MIEULET D, GIBERT O, BISSAH M, RIVALLAN R, AUTRAN D, LEBLANC O, MEUNIER AC, FROUIN J, TAILLEBOIS J, SHANKLE K, KHANDAY I, MERCIER R, SUNDARESAN V, GUIDERDONI E. High-frequency synthetic apomixis in hybrid rice. (2022) *Nature Communications*, 13, 7963.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Responsable du plateau Ingénierie Cellulaire, UMR AGAP, CIRAD, Montpellier, France.

Thème de recherche :

Je poursuis les travaux visant à optimiser la méthode de reproduction clonale par apomixie synthétique chez le riz, notamment en comprenant les facteurs affectant la fertilité des lignées pleinement apomictiques et en étendant les génotypes hybrides accessibles à la conversion vers ce mode de reproduction. Je suis également responsable du plateau InCell qui fait partie, avec le laboratoire de biologie moléculaire et édition des génomes, des deux laboratoires de la plateforme Analyse Fonctionnelle et Edition des Génome de l'UMR AGAP institut. Ce plateau met à disposition un ensemble de méthodologies permettant d'étudier le comportement adaptatif de plantes d'intérêt agronomique notamment pour la création de matériel végétal original plus adapté aux contraintes biotiques et abiotiques. Les personnels du plateau interagissent avec les équipes scientifiques de l'UMR et accueille également des partenaires des secteurs public et privé. Il propose aux chercheurs l'accès à différents outils et le co-développement de méthodologies adaptées à des objectifs scientifiques. Il maintient une veille technologique facilitant le développement de nouvelles approches permettant de contourner par les biotechnologies les contraintes propres à certaines espèces. Le plateau joue également un rôle important dans la formation à travers des stages d'étudiants dans différents parcours et dans l'accueil de chercheurs et de partenaires français ou étrangers.

Publication majeure :

Vernet A, Meynard D, Lian Q, Mieulet D, Gibert O, Bissah M, Rivallan R, Autran D, Leblanc O, Meunier AC, Frouin J, Taillebois J, Shankle K, Khanday I, Mercier R, Sundaresan V, Guiderdoni E. High-frequency synthetic apomixis in hybrid rice. 2022 *Nature Communications*, 13, 7963. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35679-3>.

Domaine d'activité :

Développement de technique de multiplication végétative/clonale et de conservation *in vitro*, création variétale, étude et caractérisation du fonctionnement cellulaire, transformation génétique stable et transitoire dans différents systèmes, ciblage génique par le système « CRISPR/CAS 9 » et outils dérivés

Lauréats 2024

Émile Alghoul

directeurs de recherche : Jihane Basbous et Angelos Constantinou

Julie Firmin

directeurs de recherche : Jean-Léon Maître et Catherine Patrat

Nemanja Milicevic

directeur de recherche : Gulnara Yusupova

Emma Partiot

directeur de recherche : Raphaël Gaudin

Laura Piot

directeur de recherche : Pierre Paoletti

Julia Schaeffer

directeur de recherche : Stéphane Belin



Émile ALGHOUL

directeurs de recherche : Jihane BASBOUS et Angelos CONSTANTINOU

Institut de Génétique Humaine, Montpellier

La compartimentation de la voie SUMO/RNF4 par SLX4 favorise la réparation de l'ADN

Les dommages à l'ADN représentent une menace constante pour la stabilité du génome et la survie cellulaire. Parmi les mécanismes de réponse aux dommages, SLX4 se distingue comme une protéine échafaudage essentielle pour la coordination de la réparation de l'ADN. Dans le cadre de ma thèse, j'ai exploré le rôle central de SLX4 dans l'organisation des réponses aux cassures d'ADN double brin et la résolution des lésions complexes telles que les crosslinks inter-brins. Mes recherches ont révélé que SLX4 forme des condensats biomoléculaires sur la chromatine, facilitant la compartimentation spatiotemporelle de la voie SUMO-RNF4. Cette organisation favorise des modifications spécifiques des protéines, comme l'ubiquitination des complexes ADN-protéines de topoisomérase 1, permettant leur extraction de la chromatine et la dégradation de l'ADN naissant. De plus, mes travaux ont montré que la condensation de SLX4 repose sur des interactions site-spécifiques entre les motifs SUMO-interagissant (SIMs) et le domaine de dimérisation de SLX4. Ces découvertes mettent en lumière le rôle de SLX4 non seulement comme acteur clé de la réparation de l'ADN, mais aussi comme régulateur du microenvironnement nucléaire, ouvrant la voie à des stratégies thérapeutiques ciblées contre les pathologies liées à des déficiences en réparation de l'ADN.

Alghoul, E., Paloni, M., Takedachi, A., Urbach, S., Barducci, A., Gaillard, P.-H., Basbous, J., & Constantinou, A. (2023). Compartmentalization of the sumo/RNF4 pathway by SLX4 drives DNA repair. Molecular Cell, 83(10). <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.03.021>.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chercheur contractuel, Centre de Biologie Intégrative – Unité MCD, Toulouse, France.

Thème de recherche :

Mon thème de recherche actuel explore les mécanismes moléculaires régissant les choix de destin cellulaire, avec un accent particulier sur le rôle des cassures doubles brins de l'ADN dans la dynamique chromatinienne et la régulation transcriptionnelle. Je m'intéresse à la manière dont ces processus influencent le développement normal et contribuent aux pathologies lorsqu'ils sont perturbés.

Domaine d'activité :

Condensats biomoléculaires, cassures double-brin, dynamique chromatinienne, régulation transcriptionnelle, destin cellulaire



Julie FIRMIN

directeurs de recherche : Jean-Léon MAÎTRE et Catherine PATRAT

*Unité génétique et biologie du développement, Institut Curie, Paris
et Institut Cochin, Paris*

Mécanique de la compaction de l'embryon humain

Au cours du développement préimplantatoire, l'embryon humain acquiert une architecture particulière: le blastocyste, qui est nécessaire à l'implantation et au futur développement de l'individu. Il est donc crucial de comprendre comment l'embryon change de forme et s'organise en blastocyste.

Le premier changement de forme observable est la compaction, processus au cours duquel les cellules se rapprochent les unes des autres. Des études proposent que les embryons humains ratent leur compaction en raison d'une adhésion défectueuse. Cependant selon notre compréhension de la morphogénèse animale, d'autres acteurs morphogénétiques, tels que la contractilité cellulaire, pourraient être impliqués dans la formation de l'embryon humain.

En utilisant un système d'aspiration par micropipette, nous avons cartographié pour la première fois les tensions à la surface des cellules d'embryons humains donnés à la recherche pendant la compaction. L'augmentation de la tension à l'interface cellule-milieu qui dirige la compaction des embryons humains, l'adhésion ne jouant qu'un rôle permissif. En analysant la signature mécanique des cellules ne compactant pas, nous avons trouvé que les cellules exclues de la compaction avaient une contractilité défectueuse. Ces cellules défectueuses restent à la périphérie de l'embryon et ne participent pas à la formation du fœtus. Cela pourrait être une étape précoce de sauvetage de l'intégrité de l'embryon humain au cours de son développement.

J. Firmin, N. Ecker, D. Rivet Danon, Ö. Özgüç, V. Barraud Lange, H. Turlier, C. Patrat and J.L. Maître, Mechanics of human embryo compaction. 2024. Nature, <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07351-x>.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Assistant hospitalo-universitaire, Service de Biologie de la Reproduction et CECOS, hôpital Cochin Port-Royal, APHP centre et Equipe des gamètes à la naissance : génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction, Institut Cochin, Université de Paris, CNRS UMR1016, Paris,.

Thème de recherche :

Nous étudions comment l'embryon humain se construit durant ses premiers jours de vie, une étape clé pour l'implantation. Sous l'expression de leur génome les cellules s'organisent pour former un organisme. Pour comprendre la morphogénèse normale et pathologique de l'embryon humain nous étudions les forces qui le façonnent. Ainsi pour comprendre comment ces forces sont produites, nous les mesurons, en conditions normales et perturbées, avec des outils biophysiques. Nous souhaitons *in fine* coupler ces données mécaniques avec des données omics à l'échelle de la cellule d'un embryon

Publication majeure :

Firmin J et al., (2024 May). Mechanics of human embryo compaction, Nature. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07351-x>.

Distinctions :

2024 : Accessit du prix de thèse de la Société Française de Biologie du Développement (SFBD)

2020 : 1er prix Fédération Française d'Etude de la Reproduction (FFER) session « jeunes chercheurs »

Domaine d'activité :

Biologie du développement, aAssistance médicale à la procréation, morphogénèse de l'embryon humain, biophysique, imagerie time-lapse.



Nemanja MILICEVIC

directeur de recherche : Gulnara YUSUPOVA

*Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire
(IGBMC), Strasbourg*

Mécanismes moléculaires de la translocation par le ribosome eucaryote

La translocation est l'étape finale du cycle d'élongation de la synthèse protéique, catalysée par le ribosome. La présente étude a permis de résoudre huit structures du complexe macromoléculaire de translocation par cryo-EM, et ce à haute-résolution. Le travail publié propose un nouvel aperçu des changements de conformation du ribosome eucaryote ainsi que du rôle de la translocase eucaryote eEF2 et de son unique modification post-traductionnelle, la diphthamide. Par ailleurs, les présentes reconstitutions mettent en évidence les fonctions des (hyper)modifications de l'ARN ribosomal et de transfert ainsi que le rôle inhibiteur de la sordarine. De plus, des expériences de diffusion anormale ont été réalisées aux rayons X de grande longueur d'onde afin d'attribuer les ions potassium au modèle du ribosome eucaryote. Les résultats montrent que ces ions sont au cœur du maintien fonctionnel et architectural du ribosome et de ses complexes. Une telle approche multidimensionnelle complète les connaissances actuelles sur la translocation eucaryote et révèle de nouveaux mécanismes sous-jacents à la protection contre le décalage du cadre de lecture de l'ARN messager.

Milicevic, N., Jenner, L., Myasnikov, A. et al. mRNA reading frame maintenance during eukaryotic ribosome translocation. Nature 625, 393–400 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06780-4>.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chercheur postdoctorant, Biozentrum, Université de Bâle; Bâle, Suisse.

Thème de recherche :

La protéine mTOR existe sous forme de deux complexes fonctionnellement et structurellement distincts, mTORC1 et mTORC2, chacun jouant un rôle physiologique propre. Tandis que le mTORC1 a été largement étudié, le rôle précis du mTORC2, son activation, sa localisation et le mode d'action demeurent énigmatiques. Le projet vise à visualiser le mTORC2 en interaction avec ses activateurs et substrats afin d'élucider les mécanismes moléculaires et structuraux de son activation.

Publication majeure :

Milicevic, N., Jenner, L., Myasnikov, A. et al. mRNA reading frame maintenance during eukaryotic ribosome translocation. Nature 625, 393–400 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06780-4>.

Distinctions :

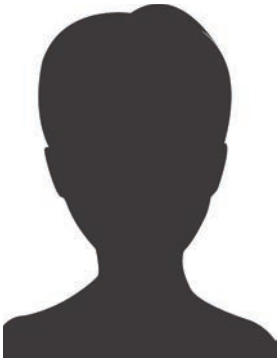
2024 : Prix de thèse (Société de biologie de Strasbourg)

2024 : Article du mois, janvier (Société française de biochimie et de biologie moléculaire)

2016 : Bourse d'excellence, (Fondation Jean-Marie Lehn)

Domaine d'activité :

Structure, biochimie, protéine, métabolisme



Emma PARTIOT

directeur de recherche : Raphaël GAUDIN

*Institut de Recherche en Infectiologie de Montpellier (IRIM),
Montpellier*

COVID-19 et cerveau : un virus bien caché, mais bien présent !

Le virus SARS-CoV-2 est responsable de la plus grande pandémie de ce siècle, causant la maladie COVID-19, qui regroupe un ensemble de symptômes variés. En effet, au-delà du syndrome respiratoire aiguë, les patients atteints de la COVID-19 manifestent fréquemment des troubles neurologiques, cognitifs et psychiatriques, regroupés sous le terme « neuroCOVID ». Les raisons de ces symptômes, de sévérités très variables, sont encore mal comprises. Nos récents travaux ont permis de découvrir des mécanismes moléculaires et cellulaires fondamentaux à l'origine de l'apparition et de la diversité de ces affections neurologiques. Grâce à un modèle innovant de « mini-cerveaux » in vitro, associé à l'analyse d'explants de cerveaux humains post-mortem, nous avons identifié que SARS-CoV-2 cible les connections entre les neurones (les synapses), interférant avec leur activité normale. L'identification des principaux facteurs altérés par le virus nous a permis de trouver une nouvelle stratégie de thérapeutique pour partiellement restaurer l'activité neuronale. Bien que ces résultats n'aient pas encore fait l'objet d'études in vivo, nos travaux apportent de nouvelles informations essentielles pour comprendre le neuroCOVID, et permettre d'imaginer le développement de nouveaux traitements.

E.Partiot, A. Hirschler, S.Colomb, W. Lutz, T. Claeys, F. Delalande, M.S. Deffieu, Y. Bare, J. R.E. Roels, B. Gorda, J. Bons, D. Callon, L. Andreoletti, M. Labrousse, F. M.J. Jacobs, V. Rigau, B. Charlot, L. Martens, C.Carapito, G. Ganesh and R. Gaudin, Brain exposure to SARS-CoV-2 particles leads to Latrophilin-3-dependent synaptic dysfunction. 2024. Nature Microbiology, 9, 1189–1206. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01657-2>.



Laura PIOT

directeur de recherche : Pierre PAOLETTI

Institut de Biologie de l'École normale supérieure (IBENS), Paris

Nouveaux éléments sur la structure, fonction et pharmacologie des récepteurs delta (GluD)

Les récepteurs ionotropiques du glutamate (iGluRs) sont les principaux médiateurs de la transmission excitatrice dans le système nerveux central (SNC) des Vertébrés. Il a longtemps été considéré que les réponses biologiques provoquées par les iGluRs étaient nécessairement liées au flux d'ions à travers leur canal, d'où l'appellation « ionotropique ». Toutefois de nombreuses données indiquent que plusieurs membres de cette classe de récepteurs peuvent provoquer des signalisations intracellulaires sans ouverture de leur canal. C'est le cas des récepteurs delta (GluD1 et GluD2) qui jouent des rôles importants dans la formation des synapses et la régulation de la transmission synaptique par le biais de signalisations non ionotropiques. Toutefois, leurs mécanismes moléculaires de fonctionnement et de signalisation ainsi que leur pharmacologie, restent mal compris à ce jour par manque d'outils appropriés pour leur étude. Durant ma thèse, j'ai développé de nouvelles méthodes d'étude des récepteurs GluD1. Ces outils offrent un moyen sans précédent d'étude de la pharmacologie et des mécanismes moléculaires de transduction du signal dans cette classe de récepteurs. J'ai ainsi pu caractériser et quantifier la sensibilité des récepteurs GluD1 à une série de ligands synthétiques et naturels.

L. Piot, C. Heroven, S. Bossi, J. Zamith, T. Malinauskas, C. Johnson, D. Wennagel, S. Stroebel, C. Charrier, A.R. Aricescu#, L. Mony# and P. Paoletti#, GluD1 binds GABA and controls inhibitory plasticity. 2023. Science, Vol 382, Issue 6677, pp 1389-1394, DOI: 10.1126/science.adf3406.

co-senior author.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Postdoctorante, Université d'Oxford, Oxford, Royaume-Uni.

Thème de recherche :

Mécanismes moléculaires du trouble bipolaire

Publication majeure :

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adf3406>.

Domaine d'activité :

Sciences biomédicales, trouble bipolaire, neurobiologie moléculaire, spectrométrie de masse



Julia SCHAEFFER

directeur de recherche : Stéphane BELIN

Institut des Neurosciences, Grenoble

Mécanismes de régénération dans le système nerveux central : de la repousse axonale à la reconnexion fonctionnelle

Chez les mammifères adultes, les neurones sont incapables de régénérer spontanément leur axone après une lésion, qu'elle soit traumatique ou dégénérative. Ceci entraîne la perte irréversible des fonctions sensori-motrices et cognitives chez les patients. Pour relever le défi de la régénération neuronale, mes travaux de post-doctorat se sont concentrés sur deux aspects. D'une part, nous avons examiné les propriétés intrinsèques des neurones adultes. Nous avons montré que leur capacité de régénération dépend de la traduction d'ARN messagers spécifiques en protéines, un processus contrôlé par l'association de facteurs tels que la protéine Huntingtin au complexe de traduction. Cette étude identifie la traduction comme un niveau actif de régulation des gènes dans la capacité de repousse. D'autre part, nous avons montré qu'un des obstacles à la régénération est l'occurrence de défauts de guidage des axones en régénération. En utilisant le système visuel murin, nous avons montré que la manipulation des signaux de guidage chez l'adulte permet aux axones en régénération de réinnervier leur cible initiale avec une récupération partielle des fonctions. Ces études identifient le guidage axonal comme un processus clef non seulement du développement des circuits neuronaux, mais aussi de leur régénération dans le système nerveux central mature.

J. Schaeffer, N. Vilallongue, B. Blot, N. El Bakdouri, A.M. Hesse, C. Decourt, E. Plissonnier, B. Excoffier, A. Paccard, J.J. Diaz, S. Humbert, F. Catez, Y. Couté, F. Saudou, H. Nawabi# and S. Belin#, Customization of translational complex regulates mRNA-specific translation to control CNS regeneration. 2023. Neuron 111(18):2881-2898. IF: 18.688. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.06.005>.

co-senior author.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Responsable d'équipe, Institut de Biologie du Développement de Marseille, France.

Thème de recherche :

Dans mon équipe de recherche, nous explorons comment l'expression des gènes est régulée localement dans le compartiment axonal, afin de comprendre comment il est spécifié et maintenu, et comment il répond à une lésion. Pour ce faire, nous mettons en œuvre des analyses de la transcription et de la traduction dans le compartiment axonal, de l'imagerie dynamique haute-résolution et des tests fonctionnels.

Publication majeure :

Schaeffer, J., Vilallongue, N., Decourt, C., Blot, B., El Bakdouri, N., Plissonnier, E., Excoffier, B., Paccard, A., Diaz, J.-J., Humbert, S., Catez, F., Saudou, F., Nawabi, H.#, Belin, S.# (2023). Customization of translational complex regulates mRNA-specific translation to control CNS regeneration. Neuron 111(18):2881-2898. doi.org/10.1016/j.neuron.2023.06.005.

Distinctions :

2025 : Article sélectionné parmi les Faits Marquants de l'année 2024 par la Société des Neurosciences
2025 : Article sélectionné parmi les 4 Avancées Scientifiques Majeures en Neurosciences de l'année 2024 par l'Inserm
2024 : Article sélectionné comme fait marquant de Nature Reviews Neuroscience
2023 : Meilleur poster au meeting de la Royal Society "Ribosome heterogeneity and specialisation"
2022 : Meilleur poster à la conférence Gordon Research "Central Nervous System Injury and Repair"

Domaine d'activité :

Développement et régénération du système nerveux, axone, régulation d'expression des gènes, régulation traductionnelle, traduction locale

Lauréats 2025

Maheva Andriatsilavo

directeur de recherche : Bassem Hassan

Carole Duchêne

directeurs de recherche : Angela Falciatore et Marianne Jaubert

Ziqiang Patrick Li

directeur de recherche : Emmanuelle Bayer

Satish Moparthi

directeur de recherche : Stéphane Vassilopoulos

Andreas Schoenit

directeur de recherche : Benoit Ladoux

Marlène Vayssières

directeur de recherche : Valérie Lamour

Florian Wernert

directeur de recherche : Christophe Leterrier



Maheva ANDRIATSILAVO

directeur de recherche : Bassem HASSAN

Génétique et biologie du développement, Institut Curie, Paris

Des événements probabilistes séquentiels et indépendants régulent le ciblage différentiel des axones au cours du développement chez *Drosophila melanogaster*

Nos différences individuelles ne s'expliquent pas uniquement par nos gènes ou notre vécu. Mes travaux de postdoctorat visent à comprendre l'origine de ces différences, à travers le développement du cerveau ; organe clé de nos comportements, de nos perceptions et de notre identité personnelle. Tout comme les humains, la mouche du vinaigre, ou drosophile (*Drosophila melanogaster*), présente une individualité comportementale liée à des différences dans les circuits neuronaux d'individus drosophiles soumis à un même environnement et ayant le même patrimoine génétique. Mon travail montre que ces différences proviennent du hasard inhérent aux mécanismes de formation du cerveau. Des techniques de microscopie multiphotonique nous ont permis de visualiser le développement du cerveau de la drosophile en temps réel *in vivo*. Par une combinaison de manipulations génétiques et des modélisations mathématiques, nous avons montré qu'au travers de choix décisionnels aléatoires, chaque neurone en développement a une chance variable de se connecter à certaines régions cérébrales. Ces projections aléatoires génèrent ainsi des cerveaux différents, à l'origine d'une individualité comportementale. Plus largement, ces résultats montrent que les mécanismes du développement du cerveau ne peuvent pas être déduits uniquement à partir de la structure du cerveau adulte. Ainsi, la nature aléatoire des processus développementaux pourrait expliquer une partie de l'étendue des spectres des troubles neurodéveloppementaux.

Andriatsilavo M., Barata C., Reifenstein E., Dumoulin A., Griffin TT., Dutta SB., Stoeckli ET., von Kleist M., Hiesinger PR., Hassan BA. "Sequential and independent probabilistic events regulate differential axon targeting during development in *Drosophila melanogaster*". *Nature Neuroscience* (2025). doi:10.1038/s41593-025-01937-y.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Postdoctorante, dans l'équipe « Développement du cerveau », Institut du Cerveau, Paris, France.

Thème de recherche :

L'identité neuronale est un concept complexe, définit par un ensemble de caractéristiques : morphologiques, génétiques, fonctionnelles... Mes recherches visent à comprendre comment ces multiples facettes de l'identité neuronale émergent au cours du développement, avec quelles dynamiques et quelle plasticité. Ceci, en utilisant la Drosophile comme modèle, en combinant des approches génétiques, de biologie cellulaire et moléculaire et de vidéomicroscopie.

Publication majeure :

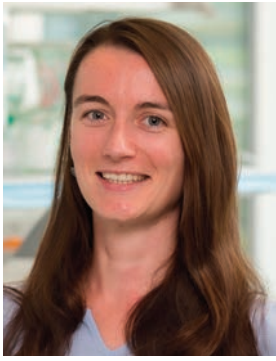
Andriatsilavo M., Barata C., Reifenstein E., Dumoulin A., Griffin TT., Dutta SB., Stoeckli ET., von Kleist M., Hiesinger PR., Hassan BA. "Sequential and independent probabilistic events regulate differential axon targeting during development in *Drosophila melanogaster*". *Nature Neuroscience* (2025). doi:10.1038/s41593-025-01937-y.

Distinctions :

2011 : Bourse d'étude « du mérite » de Master du Ministère de l'enseignement supérieur.

Domaine d'activité :

Neurodéveloppement, identité cellulaire, biologie cellulaire, génétique moléculaire, microscopie photonique



Carole DUCHÊNE

directeurs de recherche : Angela FALCIATORE et Marianne JAUBERT

Institut de Biologie Physico-Chimique (IBPC), Paris

Le phytochrome des diatomées intègre le spectre lumineux sous-marin pour détecter la profondeur

La vie marine est structurée par la distribution de la lumière qui diminue en intensité avec la profondeur, tout en subissant un changement de spectre avec l'absorption des lumières rouge et rouge lointain dans les premiers mètres de la colonne d'eau. Les diatomées, d'importantes microalgues marines, possèdent des protéines spécialisées dans la perception de la lumière, en particulier la lumière bleue, ainsi que des phytochromes, des protéines impliquées dans la perception des lumières rouge et rouge lointain chez les plantes terrestres. Ces phytochromes sont capables de réguler l'expression de gènes en réponse à la lumière rouge lointain chez les diatomées, mais leur rôle dans l'environnement marin reste un mystère. En mesurant l'activité du phytochrome *in vivo*, j'ai démontré que ce dernier ne répond pas seulement aux lumières rouge et rouge lointain, mais à l'ensemble du spectre lumineux. Cette capacité permettrait aux diatomées de détecter la profondeur. De plus, nous avons établi que les diatomées adaptent leurs capacités photosynthétiques à différentes lumières via le phytochrome. Enfin, grâce aux données de métagénomique de l'expédition Tara Oceans, j'ai observé que les diatomées contenant le phytochrome sont présentes dans les zones polaires et tempérées, mais absentes des zones tropicales. Cette distribution suggère que le phytochrome serait particulièrement utile pour faire face aux variations de profondeur dans les zones où les eaux sont fortement brassées.

Duchêne et al, Diatom phytochrome integrate the underwater light spectrum to sense depth, 2025, Nature, 637, 691-697.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Post-Doctorante, Department of Algal Development and Evolution, Max Planck Institute for Biology Tübingen, Tübingen, Allemagne.

Thème de recherche :

Les algues brunes sont des algues multicellulaires qui peuplent les côtes des zones tempérées. Ces algues sont infectées par des virus au cycle de vie particulier, qui intègrent leur ADN dans celui de leur hôte au cours de l'infection, pour se réactiver uniquement lorsque l'algue entame sa reproduction sexuée. Grâce à des outils modernes tels que la génomique et CRISPR, j'étudie les différentes étapes du cycle de vie de ces virus.

Domaine d'activité :

Génétique, génomique et physiologie des algues et de leurs virus



Ziqiang Patrick LI

directeur de recherche : Emmanuelle BAYER

Biogenèse membranaire, Université de Bordeaux, Bordeaux

Les ponts de plasmodesmes végétaux se forment par une cytokinèse incomplète dépendante du réticulum endoplasmique

En divergence avec les modèles conventionnels de division cellulaire, les cellules végétales subissent une division incomplète afin de générer des ponts de communication — les plasmodesmes — entre cellules filles. Bien que ces structures soient fondamentales pour la multicellularité végétale, les événements moléculaires menant à la stabilisation de ces ponts, plutôt qu'à leur sectionnement, restaient inconnus. En utilisant la tomographie électronique, nous avons cartographié la transition des fenêtres de la plaque cellulaire vers les plasmodesmes. Nous montrons que le réticulum endoplasmique (RE) relie les cellules filles à travers ces fenêtres et qu'au fur et à mesure de la maturation de la plaque cellulaire, les fenêtres se contractent, entraînant une mise en forme de la membrane plasmique autour des tubes de RE rétrécis. La présence du RE empêche la fusion des fenêtres, permettant la formation de plasmodesmes, alors que son absence entraîne leur fermeture. Les protéines de liaison RE-membrane plasmique MCTP3, MCTP4 et MCTP6 stabilisent davantage les plasmodesmes naissants lors de la contraction des fenêtres. L'invalidation génétique de ces protéines chez *Arabidopsis* réduit la formation de plasmodesmes. Nos résultats apportent un premier éclairage mécanistique sur la manière dont les plantes réalisent une division incomplète pour promouvoir la communication intercellulaire.

LI Z, Hortense M, et al., Bayer E. Plant plasmodesmata bridges form through ER-driven incomplete cytokinesis. *Science*, 386(6721), pp.538-545.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chercheur postdoctoral, Institute of Science and Technology Austria (ISTA), Klosterneuburg, Autriche.

Thème de recherche :

Je suis un scientifique animé par la curiosité, à l'interface entre biologie physique et biologie moléculaire. Après m'être concentré sur la communication cellulaire chez les plantes, j'ai rejoint l'équipe de Michael Sixt, attiré par la manière fascinante dont les cellules immunitaires décident rapidement de leur mode de déplacement en détectant la forme de leur environnement. Aujourd'hui, j'explore comment les cellules interprètent leur environnement dans les deux sens : de l'extérieur vers l'intérieur, comme dans le guidage topologique, et de l'intérieur vers l'extérieur, via la lecture cellulaire et la traduction géométrique. En collaboration avec des physicien·nes et spécialistes de la nanofabrication, je mène des expériences sur cellules uniques et réfléchis souvent aux parallèles avec les systèmes multicellulaires, tels que les plantes : les racines des plantes « lisent-elles » les propriétés physiques du sol pour y naviguer ? Et lorsque des vers nuisibles perturbent le sol en s'approchant, cette perturbation pourrait-elle servir de signal d'alerte précoce ?

Publication majeure :

LI Z, Hortense M, et al., Bayer E. Plant plasmodesmata bridges form through ER-driven incomplete cytokinesis. *Science*, 2024 .

Distinctions :

2023 : Prix de la meilleure présentation, Symposium Early Career du Gregor Mendel Institute

2021 : Prix de la meilleure présentation, Endoplasmic Reticulum ITMO 2021

Domaine d'activité :

Communication et locomotion cellulaires, recherche interdisciplinaire



Satish MOPARTHI

directeur de recherche : Stéphane VASSILOPOULOS

Département de biochimie et de biologie cellulaire de l'Université de Linköping, SUÈDE

L'échafaudage sous-membranaire actine-spectrine limite l'endocytose le long des axones proximaux

Au cours de mon travail de post-doctorat, je me suis intéressé au rôle de l'endocytose dans le fonctionnement neuronal. En collaboration avec le laboratoire de Christophe Leterrier à Marseille, nous avons mis en œuvre une approche innovante de microscopie corrélative pour explorer ce processus. En combinant la microscopie électronique et la microscopie photonique, nous avons analysé la nano-architecture des axones. Nos travaux ont montré que la surface axonale est constellée de « puits », enchâssées dans un échafaudage de clathrine, une protéine classiquement impliquée dans l'endocytose. Nous avons montré que ces puits restent inactifs et immobiles en l'absence de stimulation. Ce n'est qu'en cas d'activité neuronale soutenue qu'ils se mobilisent, déclenchant l'endocytose axonale, un mécanisme essentiel à l'adaptation et à la récupération du neurone. Cette découverte met en lumière un mode de régulation de l'endocytose jusque-là inconnu, étroitement lié à l'activité neuronale.

Wernert F*, Moparthy SB*, Pelletier F, Lainé J, Simons E, Moulay G, Rueda F, Jullien N, Benkhelifa-Ziyyat S, Papandréou MJ, Leterrier C[#], Vassilopoulos S[#]. The actin-spectrin submembrane scaffold restricts endocytosis along proximal axons. *Science*. 2024 Aug 23;385(6711):eado2032. doi: 10.1126/science.ado2032. PMID: 39172837. *contribution égale ; [#]auteurs pour correspondance.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Chercheur post-doctorant, UMR_S 974, Sorbonne Université, INSERM, Institut de Myologie, Paris, France.

Thème de recherche :

Dans le muscle squelettique, l'autophagie est essentielle au maintien de l'homéostasie cellulaire, à la préservation de la structure musculaire et à la régulation de la masse musculaire. Activée par l'exercice et le jeûne, elle soutient l'endurance et l'équilibre énergétique. Mon projet, explore les mécanismes moléculaires impliqués dans la biogénèse des autophagosomes et leur dysfonctionnement dans la myopathie centronucléaire et la dystrophie musculaire de Duchenne.

Publication majeure :

Mohan J*, Moparthy SB*, Girard-Blanc C, Campisi D, Blanchard S, Nagues C, Rama S, Salles A, Pénard E, Vassilopoulos S[#], Wollert T[#]. ATG16L1 induces the formation of phagophore-like membrane cups. *Nat Struct Mol Biol*. 2024 Sep;31(9):1448-1459. doi: 10.1038/s41594-024-01300-y. PMID: 38834913. *contribution égale ; [#]auteurs pour correspondance.

Distinctions :

2023 : Prix de la meilleure présentation orale (25th Meeting of the Exo-Endo Club, June 2023, Lacanau)

Domaine d'activité :

Endocytose, autophagie, microscopie corrélative, microscopie électronique, dynamine 2, myopathie centronucléaire



Andreas SCHOENIT

directeur de recherche : Benoit LADOUX

Institut Jacques Monod, Paris

La transmission de la force est un régulateur principal de la concurrence entre les cellules mécaniques

La compétition cellulaire est un mécanisme de surveillance des tissus permettant d'éliminer les cellules indésirables, indispensable au développement, à l'infection et à la tumorigénèse. Bien que des études aient établi le rôle des mécanismes biochimiques dans ce processus, la façon dont les forces mécaniques déterminent le résultat de la compétition n'est pas claire, en raison des difficultés à mesurer les forces dans ces systèmes. Nous rapportons ici une forme de compétition cellulaire qui est régulée par des différences dans les capacités de transmission de la force, sélectionnant les types de cellules ayant une plus forte adhésion intercellulaire. Des mesures de force directes dans des tissus ex vivo et dans différentes lignées cellulaires révèlent une activité mécanique accrue à l'interface entre deux types de cellules en compétition, ce qui peut conduire à d'importantes fluctuations de stress entraînant des forces ascendantes et l'élimination des cellules. Nous montrons comment un type de cellule gagnant, doté d'une adhésion intercellulaire plus forte, présente une plus grande résistance à l'élimination et bénéficie d'une transmission efficace de la force aux cellules voisines. Ce mécanisme d'élimination cellulaire pourrait avoir de larges implications pour le maintien d'une forte capacité de transmission des forces afin de préserver les limites des tissus et la pathologie de l'invasion cellulaire.

Schoenit et al.: Force transmission is a master regulator of mechanical cell competition, Nature Materials, 2025.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Doctorant, Institut Jacques Monod, Paris, France.

Thème de recherche :

Après avoir travaillé sur le rôle des forces mécaniques sur la compétition cellulaire, j'étudie actuellement si ces forces peuvent avoir un impact sur la différenciation cellulaire. Je travaille actuellement avec la peau humaine, plus précisément l'épiderme interfolliculaire, comme système modèle. L'épiderme est constitué de plusieurs couches présentant différents niveaux de différenciation. La couche basale est un compartiment de cellules souches. C'est là que les cellules commencent à se différencier et remontent vers le haut, dans un processus appelé délamination cellulaire. Le rôle des forces mécaniques dans ces deux processus n'est pas clair. C'est pourquoi j'étudie les signatures mécaniques de la différenciation et de la délamination des cellules souches, en combinant des organoïdes de peau in vitro avec des mesures de force. Grâce à cette recherche, j'espère contribuer à la compréhension de la manière dont l'épiderme se construit au cours du développement et se maintient chez l'adulte.

Publication majeure :

Schoenit et al.: Force transmission is a master regulator of mechanical cell competition, Nature Materials, 202.

Domaine d'activité :

Dynamique des tissus, biophysique, différenciation des cellules souches, compétition cellulaire, adhésion cellule-cellule



Marlène VAYSSIÈRES

directeur de recherche : Valérie LAMOUR

*Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire
(IGBMC), Strasbourg*

Base structurale de la capture des croisements d'ADN par l'ADN gyrase d'*Escherichia coli*

La longueur de l'ADN chromosomique dépasse largement les dimensions de la cellule qui le renferme. Pour permettre son empaquetage efficace, les organismes ont développé divers mécanismes de compaction, tels que le surenroulement de l'ADN chez les bactéries. Toutefois, cette compaction doit rester réversible pour permettre aux enzymes d'accéder localement à l'information génétique quand nécessaire. L'ADN gyrase est une enzyme qui appartient à la famille des topoisomérases, elle peut surenrouler et relâcher les nœuds d'ADN. Son rôle est essentiel dans la prolifération bactérienne, et par conséquent, elle est la cible de nombreux antibiotiques.

Notre article décrit la toute première structure moléculaire de l'ADN gyrase, liée à un croisement d'ADN, son substrat naturel, étape décisive permettant de réguler le surenroulement de l'ADN. Cette étude, alliant cryo-microscopie électronique, pinces magnétiques et biochimie, fournit des preuves expérimentales démontrant une hypothèse formulée il y a 40 ans, sur le mécanisme d'inversion de signe du nœud d'ADN catalysé par une topoisomérase de type 2.

Vayssières M, Marechal N, Yun L, Lopez Duran B, Murugasamy NK, Fogg JM, Zechiedrich L, Nadal M, Lamour V. Structural basis of DNA crossover capture by *Escherichia coli* DNA gyrase. *Science*. 2024 Apr 12;384(6692):227-232. doi: 10.1126/science.adl5899.

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Ingénieur de recherche, Laboratoire Cibles Thérapeutiques et Conception de Médicaments (CiTCoM), Paris, France.

Thème de recherche :

Notre recherche explore les mécanismes d'assemblage et de régulation des ribonucléoprotéines (RNP) comme les ribosomes, machines moléculaires essentielles à la synthèse protéique. Nous étudions leur rôle dans la biogenèse des ribosomes et son lien avec la régulation du cycle cellulaire. Ce travail vise à concevoir de nouvelles approches thérapeutiques anticancéreuses ciblant cette voie pour freiner la prolifération tumorale. Nous étudions également des protéines et des complexes RNP impliqués dans la biogenèse des ribosomes chez les Archaea et les bactéries.

Publication majeure :

Vayssières M, Jüttner M, Haas K, Ancelin A, Marchfelder A, Leulliot N, Ferreira-Cerca S, Blaud M. RNase W, a conserved ribonuclease family with a novel active site. *Nucleic Acids Res*. 2024 Oct 24:gkae907. doi: 10.1093/nar/gkae907.

Domaine d'activité :

Biologie structurale, biochimie, biogenèse des ribosomes, ARN



Florian WERNERT

directeur de recherche : Christophe LETERRIER

Institut de Neurophysiopathologie, Marseille

L'échafaudage sous-membranaire actine-spectrine limite l'endocytose le long des axones proximaux

Les fonctions physiologiques des neurones sont rendues possibles par l'établissement de compartiments distincts et de processus cellulaires spécialisés. Dans les neurones, l'endocytose médiée par la clathrine présente des caractéristiques uniques dans les dendrites et les boutons présynaptiques. Cependant, encore peu de choses sont connues sur la façon dont les composants membranaires et extracellulaires sont internalisés le long de l'axone.

Durant ma thèse, je me suis intéressé aux structures à manteau de clathrine et à l'endocytose le long du segment initial de l'axone, ainsi qu'à leur relation avec l'échafaudage périodique d'actine-spectrine qui longe sa membrane plasmique.

L'utilisation de techniques de microscopie super-résolutive et microscopie électronique sur réplique de platine sur des neurones en culture primaire révèlent que des puits de clathrine se forment dans des « clairières » de spectrines au niveau du segment initial de l'axone.

En ciblant l'actine, la clathrine ou les spectrines, les effets distincts sur l'organisation des puits de clathrine axonaux suggèrent que l'échafaudage de spectrine du cytosquelette régule l'accès à la membrane pour la formation des puits.

L'exploration de ces effets m'a permis de révéler que ces puits de clathrine de l'AIS ont une durée de vie longue, et sont étroitement régulés par l'échafaudage d'actine-spectrine qui contrôle l'accès à la membrane cellulaire. Enfin, la mise en œuvre d'un protocole de stimulation synaptique a révélé que ces puits de clathrine à l'AIS sont capables d'endocytose et peuvent être activés pour réguler l'excitabilité neuronale.

Pris dans leur ensemble, ces résultats mettent en lumière la façon dont le cytosquelette axonal participe à la régulation des échanges à la membrane plasmique au sein d'un compartiment clé pour l'excitabilité et la physiologie neuronale.

Wernert F, Moparathi SB*, Pelletier F, Lainé J, Simons E, Moulay G, Rueda F, Jullien N, Benkhelifa-Ziyyat S, Papandréou MJ, Leterrier C*, Vassilopoulos S*. The actin-spectrin submembrane scaffold restricts endocytosis along proximal axons. Science. 2024 Aug 23;385(6711):eado2032. doi: 10.1126/science.ado2032. PMID: 39172837. *contribution égale ; #auteurs pour correspondance.*

AUJOURD'HUI

Fonction actuelle :

Ingénieur de recherche, Institut des Neurosciences de la Timone, Marseille, France.

Thème de recherche :

Mes travaux actuels portent sur le développement de nouvelles méthodes photoniques, chimiques et électroniques pour favoriser la repousse axonale et le développement de nouvelles synapses après lésion. Je travaille sur un modèle cellulaire sur dispositif microfluidique multichambres, puis je validerai ces méthodes sur l'animal entier vivant dans le but final de pouvoir utiliser ces méthodes dans un but thérapeutique chez l'humain.

Publication majeure :

Wernert F, Moparathi SB*, Pelletier F, Lainé J, Simons E, Moulay G, Rueda F, Jullien N, Benkhelifa-Ziyyat S, Papandréou MJ, Leterrier C*, Vassilopoulos S*. The actin-spectrin submembrane scaffold restricts endocytosis along proximal axons. Science. 2024 Aug 23;385(6711):eado2032. doi: 10.1126/science.ado2032. PMID: 39172837. *contribution égale ; #auteurs pour correspondance.*

Domaine d'activité :

Neurosciences cellulaires et moléculaires, cytosquelette, microscopie super-résolutive, endocytose, microscopie corrélative fluorescence-électronique

Directeurs de la publication
Étienne Ghys et Antoine Triller

Co-présidents des Grandes Avancées Françaises en Biologie
Pascale Cosart et Daniel Choquet

Coordination et logistique
Sèlay Diakité et Julia Goncalves

Conception et réalisation graphique
Sophie Gillion et Aurore Lopez

Date de parution : juin 2025



ACADÉMIE
DES SCIENCES

23, quai de Conti - 75006 Paris
academie-sciences.fr