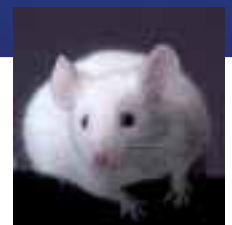
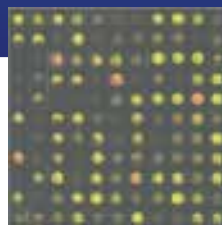
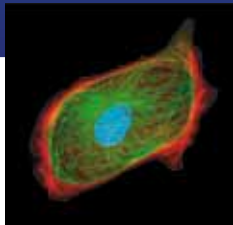


REGARD SUR LA BIOCHIMIE

SFBBM



2012

D'après certains hurluberlus, 2012 serait l'année de la fin du monde, dicit les Mayas et leur calendrier. Ce sont souvent les mêmes qui croient que le SIDA n'est pas causé par le VIH, qu'il y a des preuves irréfutables que la vaccination contre la grippe H1N1 était un complot destiné à empoisonner les habitants de la planète et que l'évolution darwinienne est une invention sans aucun fondement.

J'ai l'impression que la rationalité régresse et que les liens entre nous les scientifiques et l'ensemble de nos concitoyens se distendent. Nous vivons là un paradoxe : à la fois notre société moderne exige le "zéro défaut", attend de ses chercheurs des réponses immédiates et des certitudes et en même temps développe une méfiance à l'égard de la science dont les progrès et la complexité lui échappent de plus en plus. Ceci conduit souvent à des réactions irraisonnées de peur et de rejet. Dans notre domaine, cela a concerné le génie génétique il y a quelques années et le phénomène est en train de se reproduire avec la biologie synthétique.

La communication scientifique auprès du grand public est un enjeu important en ce qu'elle façonne notre image auprès de nos concitoyens. Ceci influence ensuite les décisions politiques de notre représentation nationale. Dans un contexte financier qui s'annonce difficile pour les toutes prochaines années, une société savante comme la SFBBM et ses membres peuvent trouver une place pour éclairer nos concitoyens et l'action publique. Dans le passé, elle l'a déjà fait en interpellant les décideurs sur des sujets

Editorial	1
Vie de la Société (élections)	2
Vie de la Société (congrès annuel)	2
Actualités (Cytochrome P450 réductase)	4
Actualités (maladies mitochondriales)	6
Actualités (en bref...)	9
Pratique	10

qui la concernent et nous le referons avec votre soutien si la nécessité s'en fait sentir.

Je voudrais cependant que ces réflexions un peu austères n'assombrissent pas ce début d'année. Au cours de l'année écoulée, la SFBBM a connu de belles réussites que je veux souligner : le lancement de « l'article du mois » est un véritable succès qui me tient à cœur, le niveau et le nombre des soumissions montre que la communauté de nos jeunes collègues est dynamique et que la relève est vivace. La SFBBM a obtenu d'organiser le congrès de la FEBS en 2014 à Paris, ce qui sera l'occasion d'une célébration d'un lustre particulier, car nous y fêterons notre centenaire et le cinquantenaire de la FEBS.

Je forme donc des vœux pour la Société et pour tous ses membres en cette nouvelle année 2012. Qu'elle vous soit heureuse et propice.

Frédéric Dardel

Concours de l'article de l'année 2011



Le lauréat du concours est Gilles Phan pour son article : Phan G. et al. (2011) Crystal structure of the FimD usher bound to its cognate FimC:FimH substrate. *Nature* **474**, 49-53.

Vie de la Société

Elections pour le renouvellement partiel du bureau et du conseil d'administration

En application du règlement intérieur, il sera procédé, en 2012, à l'élection du président, de trois vice-présidents, d'un trésorier, et de quatre membres du conseil d'administration de la SFBBM. Le vote se fera par voie électronique.

Candidature au poste de président



Frédéric Dardel

LCRB - UMR 8015 CNRS
Faculté de pharmacie, Université René Descartes/Paris V
4 avenue de l'observatoire, 75006 Paris
frederic.dardel@parisdescartes.fr

Candidature à un poste de vice-présidente



Mireille Bruschi

Institut de biologie structurale et microbiologie - CNRS
31 chemin Joseph Aiguier
13402 Marseille cedex 20
bruschi@ibsm.cnrs-mrs.fr

Candidature à un poste de vice-président



Bernard Badet

Institut de chimie des substances naturelles
UPR2301 CNRS
Avenue de la Terrasse
91198 Gif-sur-Yvette
badet@icsn.cnrs-gif.fr



Pierre Plateau

Laboratoire de biochimie
Ecole Polytechnique
Route de Saclay
91128 Palaiseau Cedex
pierre.plateau@polytechnique.edu

Candidature au poste de trésorier



Philippe Fossé

Laboratoire de biologie et pharmacologie appliquée (LBPA) - CNRS
Ecole Normale Supérieure de Cachan
94235 Cachan Cedex
fosse@lbpa.ens-cachan.fr

Candidature à un poste d'administrateur



Laurence Drouard

Institut de biologie moléculaire des plantes
UPR 2357 CNRS
12 rue du Général Zimmer
67084 Strasbourg Cedex
Laurence.Drouard@ibmp-cnrs.unistra.fr



Gilles Lalmanach

Protéases et vectorisation pulmonaires
Faculté de médecine, Université François Rabelais,
37032 Tours Cedex
gilles.lalmanach@univ-tours.fr



Dominique Legrand

Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle - UMR 8576 CNRS
Université des sciences et technologies de Lille I
59655 Villeneuve d'Ascq Cedex
dominique.legrand@univ-lille1.fr



Magali Remaud

Laboratoire ingénierie des systèmes biologiques et des procédés - UMR INSA/CNRS, INSA/INRA
Université de Toulouse
31077 Toulouse Cedex 4
remaud@insa-toulouse.fr



Fernando Rodrigues-Lima

Unité de biologie fonctionnelle et adaptative
EAC 4413 Paris 7/CNRS
Université Paris Diderot
75013 Paris
fernando.rodrigues-lima@univ-paris-diderot.fr



Dominique Weil

Biologie de l'ARN
FRE3402 CNRS/UPMC
Université Pierre et Marie Curie
75252 Paris
dominique.weil@upmc.fr

Une procédure de vote électronique sera mise en place. Cependant, les membres de la SFBBM qui ne seraient pas en mesure de voter de cette façon peuvent le faire par voie postale dès réception de ce numéro de *Regard sur la biochimie* en suivant la procédure décrite en page 10.

Vie de la Société



Congrès annuel de la Société

Le congrès annuel de la SFBBM, organisé par l'équipe *Catalyse et ingénierie moléculaire enzymatiques (CIMES)* du Laboratoire d'ingénierie des systèmes et procédés de Toulouse, s'est tenu du 12 au 14 octobre 2011, sur le plateau de Bonascre au-dessus d'Ax-les-Thermes. Sous l'égide du groupe thématique *Enzymes : Structure/Fonction/Catalyse/Ingénierie/Régulation*, le thème retenu *Enzymes et protéines de reconnaissance : du mécanisme à la biologie synthétique* a réuni près de cent-dix participants dans une atmosphère très conviviale, chaleureuse et propice aux échanges. Avec pour objectif de traiter des différentes facettes de la recherche en enzymologie, des évolutions et des perspectives, le programme de la conférence s'est décliné en six sessions, vingt-huit présentations orales et quarante-quatre affiches.

La première session intitulée *relations structure-activité et mécanisme* a été ouverte par Christophe Léger du Laboratoire de bioénergétique et ingénierie des protéines à Marseille qui a choisi de développer les apports de l'électrochimie catalytique à l'étude des métalloenzymes. *L'impact de la dynamique sur la catalyse* a fait l'objet de la deuxième session au cours de laquelle Stephen Benkovic, de l'Université de Pennsylvanie, a traité, en orateur invité, de l'importance des changements conformationnels et de leurs contributions à la catalyse à partir des nombreux résultats obtenus sur une enzyme modèle, la dihydrofolate réductase. Le troisième thème concernait les *systèmes multi-protéiques et multi-domaines*. Il a été introduit par Juan Hermoso de l'Instituto Rocasolano-CSIC de Madrid, qui s'est appuyé sur ses travaux originaux en biophysique structurale pour mettre en relief la fonction des assemblages macromoléculaires et leurs implications, notamment dans la virulence des pneumocoques. Au cours de la quatrième session, les exposés ont été consacrés aux *diverses méthodes in silico et in vivo déployées pour le criblage fonctionnel d'activité catalytique*. Jean-Loup Faulon, de l'Institut de biologie systémique et synthétique à Evry, a introduit ce thème en nous présentant les algorithmes développés pour identifier la promiscuité de certaines enzymes ou développer une approche rétro-synthétique en biologie de synthèse. *L'ingénierie métabolique* étant un domaine en forte expansion dans lequel les enzymes jouent un rôle majeur, la cinquième session du congrès lui a été consacrée. Elle a débuté par l'exposé d'un industriel, Bruno Dumas de la société Sanofi-Aventis, qui a retracé l'histoire de la synthèse de l'hydrocortisone par la levure, une expérience pionnière dans la construction de nouvelles voies métaboliques. La dernière session a été focalisée sur *l'ingénierie*

d'enzymes et les différentes techniques d'évolution mises à profit pour la construction de catalyseurs dotés de nouvelles propriétés. Un premier exposé alliant le descriptif des multiples approches à de nombreux exemples fructueux, a été proposé par Uwe Bornscheuer de l'Université de Greifswald. Toutes ces sessions ont été enrichies par les interventions de chercheurs confirmés mais aussi de jeunes chercheurs qui nous ont fait part de leurs dernières avancées et de leurs futures stratégies.

Les prix Maurice Nicloux et Dina Surdin ont été remis par Frédéric Dardel aux lauréats Alexandre de Brevern (Université Paris Diderot) et Louise Aigrain (Université d'Oxford, GB), pour leurs travaux, en bioinformatique structurale et sur les changements conformationnels de la réductase des cytochromes P450, respectivement.

Une session spéciale a réuni la plupart des participants autour d'une discussion sur l'enseignement de la biochimie - incluant le contenu, les méthodes et les supports - pour conclure qu'il serait bon de coordonner certains enseignements et de mutualiser les diverses expériences.

Enfin, la société ADISSEO a remis le premier prix des meilleures affiches à David Daudé (équipe CILEs, LISBP), pour ses travaux sur l'évolution de glucane-saccharases et à Antoine Mathias (Institut de recherches Servier) pour ses résultats sur l'analyse de l'allostérie de la glucokinase.

Il convient de remercier tous les acteurs de la SFBBM et du LISBP qui ont contribué au bon déroulement du congrès ainsi qu'à la structuration et au développement du groupe thématique *Enzymes*. Les liens se sont renforcés, ils devraient être pérennes. Le prochain rendez-vous est déjà pris et le groupe de Fernando Rodrigues-Lima (Université Paris 7) sera heureux de vous accueillir encore plus nombreux au cœur de la capitale en 2013.

Magali Remaud-Simeon, LISBP-INSA, Toulouse

Prix attribués par la SFBBM en 2011

Le prix Nicloux a été attribué à Satoko Yoshizawa (*Centre de génétique moléculaire UPR3404, Gif-sur-Yvette*)

Le prix Dina-Surdin a été attribué à Louise Aigrain (*Gene Machines Group, Clarendon Laboratory, University of Oxford, GB*)

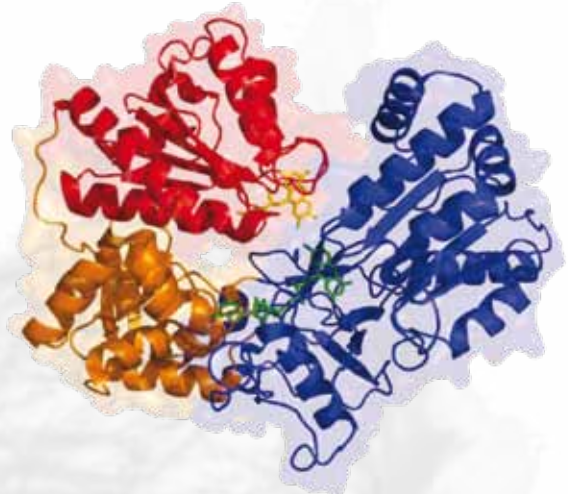
Caractérisation d'une structure ouverte de la NADPH-cytochrome P450 réductase : une étude des relations structure-fonction au sein de protéines multidomaines

Depuis les années 1970 et les tout premiers séquençages de génomes de virus, le nombre d'organismes dont la totalité du génome a été séquencée se compte par centaines et ne cesse d'augmenter. L'analyse de ces nouvelles données fait apparaître que seul un nombre restreint de gènes est nécessaire au fonctionnement biologique d'un organisme. La complexité d'un organisme ne peut d'ailleurs pas être directement reliée au nombre de gènes codants pour des protéines mais plutôt à la multiplication des interactions existant entre protéines ou entre domaines protéiques au sein de protéines multidomaines [1-3]. La diversité et la flexibilité de ces interactions seraient alors à l'origine de l'immense variété des fonctions biologiques au sein d'une cellule et la complexité du réseau d'interactions entre protéines ou domaines protéiques reflèterait bien mieux le caractère évolué ou primaire d'un organisme que la quantité même de ses gènes codants.

Malgré la prépondérance des protéines multidomaines, notamment chez les eucaryotes où elles constituent de 70 à 80 % du protéome [4], la plupart des études se sont jusqu'à présent concentrées sur de petites protéines ou des domaines isolés issus de la fragmentation de protéines multidomaines. Cette tendance a probablement deux origines : l'analyse fonctionnelle ou structurale de protéines de haut poids moléculaire est techniquement difficile et la nature globulaire et compacte d'un domaine autorise *a priori* la dissection de la plupart des protéines multidomaines en domaines catalytiques distincts d'étude est plus aisée. Cette dernière approche est effectivement concluante dans le cas des protéines dont les propriétés globales correspondent à la somme des propriétés de chacun de leurs domaines isolés [5]. Toutefois, ce comportement est loin d'être majoritaire. Lors de la dissection d'une protéine multidomaines, une grande quantité d'informations concernant les interactions entre domaines, la dynamique de l'ensemble, les caractères de coopérativité et d'allostérie ou encore le rôle des domaines de connexion est perdue [6-8].

Les systèmes P450 sont des candidats modèles afin d'investiguer le rôle de différents domaines ou partenaires protéiques ainsi que leurs interactions mutuelles au sein de systèmes complexes. Les cytochromes P450 (P450) sont les principaux acteurs du métabolisme des xénobiotiques chez les mammifères. Ils permettent l'excrétion de molécules reconnues comme étrangères à la cellule telles que les polluants ou les médicaments. Selon la nature de l'organisme ou leur localisation cellulaire, les systèmes P450 peuvent comprendre jusqu'à trois protéines distinctes jouant respectivement le rôle d'oxydoréductase, de transporteur et d'accepteur final. Le P450 utilise le flux d'électrons provenant de ses partenaires redox afin de catalyser une réaction de monooxygénation. Dans de nombreux systèmes P450, les différents partenaires redox sont regroupés au sein de protéines multidomaines. Ainsi, la NADPH-cytochrome P450 réductase (CPR), sur laquelle portent mes travaux de thèse, constitue le principal fournisseur d'électrons pour les P450 eucaryotes. La CPR réunit au sein d'une unique protéine multidomaine les fonctions d'oxydoréductase et de transporteur. Cette protéine est issue de la fusion de deux gènes ancestraux codant pour des pro-

téines distinctes dans d'autres systèmes P450, une ferrédoxine réductase et une flavodoxine contenant respectivement les cofacteurs flaviniques FAD et FMN. L'activité de la CPR ne peut cependant se résumer à la somme des activités de ses domaines séparés puisque les tentatives de reconstitution d'activité à partir de domaines de CPR disséqués ont échoué [9]. Par ailleurs la CPR comprend, en plus de ses deux domaines catalytiques, un domaine de connexion qui semble n'avoir aucun rôle catalytique propre et ne correspond structurellement à aucun autre domaine protéique de la PDB.



Superposition des structures des CPR de rat et de levure dans la conformation fermée (fichiers PDB IAMO et 2BF4). Les domaines FMN, de connexion et FAD sont indiqués en rouge, orange et bleu. Les cofacteurs FMN et FAD sont représentés en jaune et vert.

Lorsque j'ai débuté ma thèse en 2007, seules deux structures cristallographiques de la CPR avaient été publiées, correspondant aux CPR de rat [10] et de levure [11] (Figure 1). Bien que ces deux protéines ne partagent que 20% d'identité de séquence, elles ont été cristallisées dans des conformations extrêmement similaires compatibles avec un premier transfert électronique intramoléculaire direct entre le FAD et le FMN. Mais dans cette configuration, la molécule de FMN est profondément enfouie au cœur de la protéine, rendant impossible le transfert électronique final entre le FMN et un P450. Dès la publication de ces deux structures, l'hypothèse d'une autre conformation de la CPR en solution dans laquelle la molécule de FMN serait exposée au solvant a été proposée. Il est également intéressant de noter que, bien qu'ayant des structures très proches, les CPR de rat et de levure - ou encore celles issues d'autres organismes évolutivement éloignés - présentent des propriétés biochimiques très différentes (vitesses de transfert électronique, potentiel d'oxydoréduction des cofacteurs flaviniques, reconnaissance des P450...).

Deux questions principales se posaient alors : Existe-t-il réellement une autre conformation de la CPR en solution et, si oui, pouvons-nous la caractériser ? Quel est le rôle de chacun des domaines au sein de la CPR ? Un domaine dicte-t-il son comportement au reste de la protéine ? Le domaine de connexion pourrait-il par exemple jouer le rôle de charnière autorisant, voire même contrôlant des changements conformationnels au sein de l'enzyme ? En construisant des CPR chimériques à partir des domaines catalytiques de CPR issues d'organismes éloignés (humain et levure), nous avons intro-

Actualités Scientifiques

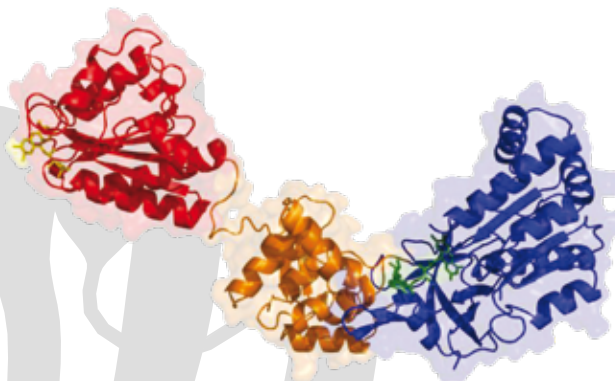
duit une perturbation au sein de la protéine sans pour autant inhiber complètement son activité. Nous pouvions alors comparer les comportements biochimiques et structuraux de ces chimères avec ceux des CPR parentales et tenter d'en déduire le rôle de chacun des domaines et de leurs interactions dans le fonctionnement de la CPR.

Grâce à une caractérisation cinétique détaillée, j'ai pu prouver que ces CPR chimériques étaient fonctionnelles bien qu'ayant des activités inférieures à celles des deux CPR parentales. De façon intéressante, l'échange de domaines perturbe peu la reconnaissance d'accepteurs artificiels ou naturels mais ralentit par contre fortement le transfert électronique interne entre les domaines FAD et FMN12. La modification des potentiels d'oxydoréduction des flavines au sein des CPR chimères démontre que l'environnement direct de ces cofacteurs, situés à l'interface des deux domaines catalytiques, a également été modifié. Globalement, les CPR chimériques sont capables de transférer des électrons aux P450 mais leur comportement ne correspond à aucune des deux CPR parentales. La diversité des propriétés biochimiques de CPR issues d'organismes éloignés n'est donc pas due à un domaine en particulier mais plutôt aux interactions entre ces domaines qui ont justement été perturbées lors de la construction de nos chimères.

Comme souvent en biochimie, c'est la mise en regard de données enzymologiques et structurales qui a permis d'élucider l'origine des différences comportementales observées entre les protéines parentales et les chimères. Grâce à une collaboration avec le Laboratoire d'enzymologie et de biologie structurale (CNRS, Gif-sur-Yvette), j'ai pu résoudre la structure d'une des CPR chimériques [13]. A notre grand étonnement, nous vîmes que cette nouvelle structure possédait une conformation très différente de celles connues jusqu'à lors, dans laquelle les deux domaines catalytiques n'étaient plus en contact (Figure 2) ! Dans cette nouvelle conformation, dite ouverte par opposition à la forme globulaire fermée des CPR de rat ou de levure, le FMN est totalement exposé au solvant, permettant l'approche potentielle d'un P450 et le dernier transfert électronique vers celui-ci. Non seulement cette forme ouverte peut expliquer certaines étapes du cycle catalytique de la CPR jusqu'à lors incompatibles avec la conformation fermée, mais elle correspond également à la première structure ouverte d'une diflavine reductase active ; des hypothèses de changements conformationnels avaient également été proposés et étayés par des caractérisations biochimiques pour d'autres membres de cette famille de protéines telles que la nitrique oxyde synthase (NOS) [14,15] ou la méthionine synthase réductase (MSR) de mammifère [16,17].

Une analyse plus approfondie des interfaces entre les différents domaines catalytiques des CPR parentales et chimériques révèle que, lors de l'échange de domaines, 50 % des interactions sont perdues. Ceci conduit à une déstabilisation de la forme fermée de l'enzyme, pouvant expliquer sa cristallisation dans la conformation ouverte, probablement minoritaire chez les protéines parentales. Qu'il s'agisse des protéines parentales ou chimériques, la nature dynamique de la CPR et le rôle de ces mouvements de domaines dans sa fonction de transporteur d'électrons sont aujourd'hui admis. La fréquence et l'amplitude de ces changements conformationnels dépendent par contre probablement de la CPR étudiée

voire même plus généralement du système P450 dans lequel elle interagit. Ces différences de comportements dynamiques pourraient alors expliquer les variations en termes d'activités, de vitesse de transfert électronique et de potentiels d'oxydo-réduction observées entre CPR.



Structure de la CPR chimérique YH dans la conformation ouverte (PDB 3FJO). La représentation suit le code couleur défini pour la figure 1

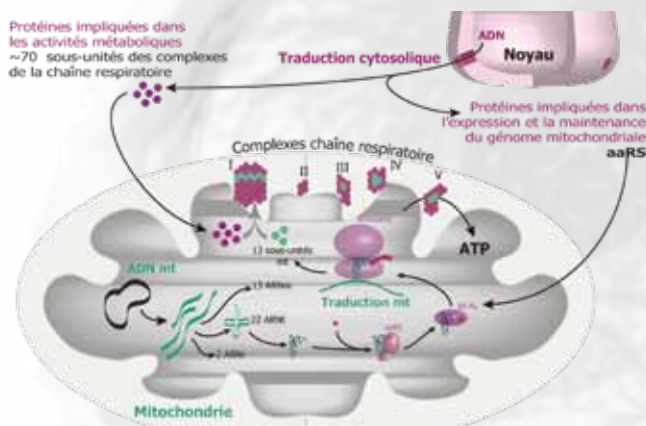
Ce travail a complètement changé ma conception de l'activité des protéines en me révélant l'importance de la mobilité, de la dynamique, des équilibres entre conformations parfois même minoritaires mais particulièrement importantes dans le mécanisme réactionnel des protéines. Ces notions contrebalançaient l'idée que j'avais d'un repliement bien défini correspondant à l'unique forme active d'un enzyme. J'ai également pu constater la richesse et la puissance de techniques « anciennes » telles que la cristallographie permettant la résolution structurale d'une protéine de plus de 70 kDa en quelques mois, voire quelques jours lorsque des cristaux de qualité ont pu être obtenus. Si des données scientifiques, de quelque nature qu'elles soient, sont souvent difficilement interprétables lorsqu'elles sont prises isolément, c'est souvent un faisceau de résultats obtenus par différentes méthodes analytiques qui permet, pas à pas, de cerner un problème, d'éliminer des hypothèses, et de finalement répondre à des questions précises... jusqu'à ce que de nouveaux résultats viennent les contredire !

Louise Aigrain, University of Oxford (prix Dina Surdin 2010)

- 1 - Schuster-Bockler B. and Bateman A. (2007) *BMC Bioinformatics* **8**, 259.
- 2 - Itzhaki Z., Akiva E. et al. (2006) *Genome Biol.* **7**, R125.
- 3 - Ivanic, J., Wallqvist A. et al. (2008) *BMC Syst. Biol.* **2** 11.
- 4 - Apic, G., Gough J. et al. (2001) *J. Mol. Biol.* **310**, 311-325.
- 5 - Scott, K.A., Steward A. et al. (2002) *J. Mol. Biol.* **315**, 819-829.
- 6 - Batey, S., Randles L. G. et al. (2005) *J. Mol. Biol.* **349**, 1045-1059.
- 7 - Kuriyan, J. and Eisenberg D. (2007) *Nature* **450**, 983-990.
- 8 - Ryabov, Y. E. and Fushman D. (2007) *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 3315-9.
- 9 - Smith, G. C., Tew D. G. et al. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **91**, 8710-8714.
- 10 - Wang, M., Roberts D. L. et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **94**, 8411-8416.
- 11 - Lamb D. C., Kim Y. et al. (2006) *Structure* **14**, 51-61.
- 12 - Aigrain L., Pompon D. et al. (2011) *Biochem. J.* **435**, 197-206.
- 13 - Aigrain L., Pompon D. et al. (2009) *EMBO Rep* **10** 742-747.
- 14 - Ilagan R. P., Tejero J. et al. (2009) *Biochemistry* **48**, 3864-3876.
- 15 - Stuehr D. J., Tejero J. et al. (2009) *Febs J.* **276**, 3959-3974.
- 16 - Hall D. A., Vander Kooi C. W. et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **98**, 9521-9526.
- 17 - Wolthers K. R. and Scrutton N. S. (2007) *Biochemistry* **46**, 6696-.

Les maladies mitochondriales : une nouvelle famille de protéines incriminées

Les mitochondries occupent une place importante dans le métabolisme cellulaire énergétique. Elles interviennent dans des fonctions aussi primordiales que la respiration, la production d'énergie sous forme d'ATP, ou la biosynthèse de métabolites. Ainsi, un dysfonctionnement mitochondrial a généralement une répercussion importante sur le fonctionnement cellulaire, et peut être associé à diverses maladies humaines neurodégénératives et musculaires. Les mitochondries possèdent leur propre machinerie traductionnelle dédiée, chez l'homme, à la synthèse de seulement treize protéines, toutes sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire (figure 1). Alors que les vingt-deux ARNt et deux ARNr requis sont également codés par le génome mitochondrial, toutes les autres macromolécules nécessaires à la synthèse protéique sont codées par le génome nucléaire, synthétisées dans le cytosol et importées dans les mitochondries grâce à une séquence d'adressage spécifique. Parmi les protéines importées, les aminoacyl-ARNt synthétases (aaRS) ont un rôle clé dans le processus de traduction car elles sont responsables de l'attachement spécifique de chacun des acides aminés sur l'ARNt correspondant, qui les transfère à la chaîne protéique naissante au niveau du ribosome. L'importance cruciale des ARNt et aaRS dans un processus cellulaire vital fait que leur implication possible dans des pathologies humaines n'a été suspectée que tardivement.



Origine double des molécules de la machinerie de traduction mitochondriale humaine. Le génome mitochondrial code pour 22 ARNt, 2 ARNr et 13 ARNm (en vert), traduits en 13 des sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire (hexagones verts). Toutes les autres molécules (en violet) requises pour la fonctionnalité de la mitochondrie (impliquées dans les nombreuses voies métaboliques, le maintien et l'expression du génome mitochondrial) sont codées par le génome nucléaire, synthétisées dans le cytosol et importées dans la mitochondrie grâce à une séquence d'adressage spécifique. Figure adaptée de Florentz et al., 2003 par Agnès Gaudry.

Ce n'est en effet qu'en 1989 qu'une première mutation dans un gène d'ARNt mitochondrial a été décrite et formellement corrélée à une maladie. Vingt ans plus tard, plus de 130 mutations touchant les vingt-deux ARNt sont répertoriées dans la banque de référence Mitomap (<http://www.mitomap.org/MITOMAP>) et de nouvelles mutations sont fréquemment identifiées. Les phénotypes cliniques associés sont extrêmement variés, allant de désordres "légers" à apparition tardive, telles que des déficiences auditives neuro-sensibles

liées à l'âge, des myopathies oculaires, des diabètes... à des désordres dévastateurs et souvent fatals dès l'enfance, tels que par exemple le syndrome de Leigh. Bien plus tardivement, en 2007, une première série de mutations a été découverte dans les gènes nucléaires codant pour l'aspartyl-ARNt synthétase mitochondriale (DARS2, enzyme spécifique de l'acide aspartique) de patients atteints d'un syndrome décrit sous l'acronyme LSBSL pour *Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation* (Scheper et al., 2007). Cette première description constitua, à son tour, les prémices d'une liste qui risque de s'avérer longue, puisqu'en cinq ans seulement, des mutations dans cinq autres gènes d'aaRS mitochondriales ont été montrées être à l'origine de maladies mitochondriales.

Les faits

Ainsi, les premières mutations décrites concernent le gène nucléaire de l'aaRS mitochondriale spécifique de l'acide aspartique (DARS2, Scheper et al., 2007; Lin et al., 2010). D'autres ont rapidement été découvertes, répertoriées et validées. Elles concernent les enzymes spécifiques de l'arginine (RARS2, Edvardson et al., 2007), de la tyrosine (YARS2, Riley et al., 2010), de la sérine (SARS2, Belostotsky et al., 2011), de l'histidine (HARS2, Pierce et al., 2011), et très récemment, de l'alanine (AARS2, Götz et al., 2011) (tableau). Une pathologie ne se manifeste qu'en cas de double récessivité de mutations de type homozygotes ou hétérozygotes. Les mutations sont principalement de type faux-sens, mais des défauts d'épissage des introns sont également répertoriés. Ces défauts sont toujours partiels, permettant une production résiduelle de l'enzyme de séquence sauvage.

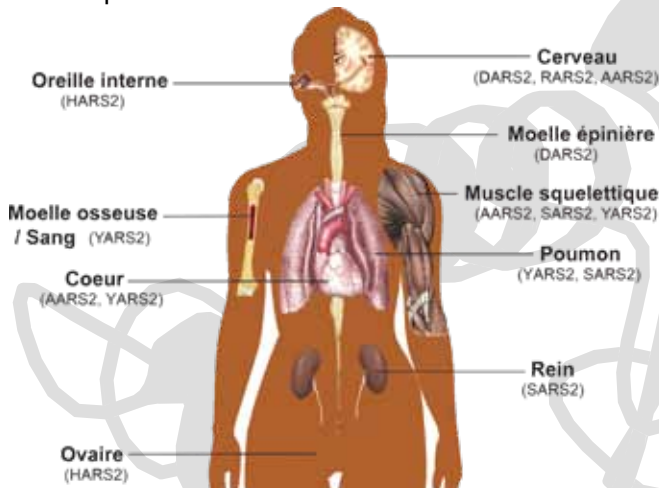
La fonction primordiale et connue des aaRS mitochondriales est d'aminocycler les ARNt homologues afin de contribuer à la synthèse de treize des sous-unités de la chaîne respiratoire lors de la traduction mitochondriale, et de ce fait à la production d'ATP. Les désordres de la chaîne respiratoire mitochondriale sont parmi les plus ardues à diagnostiquer, guérir, ou prévenir. Il est toutefois attendu que toute mutation produisant une pathologie affecte chacune des étapes listées ci-dessus, et en particulier les activités des complexes I et IV, qui contiennent le plus grand nombre de protéines codées par le génome mitochondrial (le complexe II en est totalement dépourvu, et d'origine exclusivement nucléaire). L'effet primaire prévu est une diminution de la production de l'énergie cellulaire (ATP), et parmi les effets secondaires possibles, la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS, pour *reactif oxygen species*), chimiquement très réactifs et causes de stress oxydant, de vieillissement ou d'apoptose cellulaire. Cette cascade d'événements est en effet généralement observée dans les cas décrits dans la littérature (tableau), avec des activités d'aminocyclation réduites (mais non abolies), des synthèses protéiques mitochondriales impactées, et des activités de complexes de la chaîne respiratoire restreintes. Pourtant, le décryptage des maladies mitochondriales liées à des défauts des aaRS reste complexe du fait d'éléments et particularités encore incompris à ce jour.

Les incompréhensions

Des activités d'aminocyclation réduites ont été démontrées pour un sous-groupe de DARS2 recombinantes portant des

Actualités Scientifiques

mutations faux-sens corrélées au syndrome LBSL. Or, aucune perturbation significative de la traduction mitochondriale n'a été observée dans des fibroblastes ou lymphoblastes (des cellules non-neuronales) dérivés de patients. De même, aucune différence notable des taux des complexes de la chaîne respiratoire n'est démontrée, et aucun défaut relié aux activités mt n'est détecté dans ces mêmes cellules (tableau). Ces observations font exception à la cascade d'événements attendus. A noter toutefois qu'il est à ce jour impossible d'exclure que des différences soient observables dans les cellules neuronales de patients.



Manifestations symptomatiques variables et expressions phénotypiques tissus-spécifiques propres à chacune des aaRS mt humaines impactées.

De plus, une particularité additionnelle provient de l'observation de manifestations symptomatiques extrêmement variables chez les divers patients, ainsi que des expressions phénotypiques tissus-spécifiques propres à chacun des syndromes décrits, et donc propres à chacune des aaRS mitochondriales impactées (figure 2). Les premiers cas décrits proposaient une généralisation vers une altération du système nerveux central (mutations de DARS2 et de RARS2), rapidement démentie par la description des cas cliniques suivants, où des organes aussi diversifiés que le cœur, l'oreille interne, les poumons ou

encore le rein sont affectés. Cette disparité symptomatique et tissulaire est d'autant plus surprenante compte tenu de l'ubiquité de l'expression et de la fonction des aaRS.

Enfin, une autre incompréhension résulte de l'absence totale de corrélation entre les phénotypes observés dans les cas de mutations dans les gènes nucléaires d'aaRS mitochondriales et dans les gènes mitochondriaux d'ARNt de spécificité correspondante. Les deux molécules sont pourtant étroitement impliquées dans le même processus cellulaire et devraient donc produire la même expression phénotypique, à la condition que seules les fonctions primaires de ces molécules soient impactées. Or, une absence de corrélation a clairement été notée pour l'ensemble des systèmes décrits à ce jour. Par exemple, les phénotypes observés chez les patients atteints de LBSL (mutations de DARS2) n'incluent pas d'altération du nerf optique ou de dysfonctionnement musculaire, comme cela est observé suite à des mutations dans le gène de l'ARNt Asp mt (Seneca *et al.*, 2005; Bosley *et al.*, 2008).

Les éventualités

Les aaRS mt sont des enzymes ubiquitaires, impliquées dans un processus cellulaire essentiel. Or l'expression phénotypique de leurs mutations varie en termes de tissu-spécificité et de présentation clinique. Un premier paramètre qu'il est utile de rappeler est la variabilité en besoin énergétique des différents tissus. Toutefois cette vue réductionniste désignerait les muscles, le cerveau, le cœur, ou le foie comme les organes les plus sensibles aux mutations des molécules de la traduction mitochondriale. Ils sont certes fréquemment affectés, mais pas systématiquement, et d'autres tissus le sont également.

*Aminoacyl-ARNt synthétases mitochondriales humaines et pathologies. ND, non déterminé(e). CR, chaîne respiratoire. ^a le défaut d'épissage des introns étant partiel, une faible quantité d'enzyme de séquence sauvage est produite. ^b le défaut d'importation a été démontré pour une mutation située dans la séquence d'adressage vers la mitochondrie (Messmer *et al.*, 2011). ^c indique une connexion entre les taux d'expression de RARS2 et de l'ARNt correspondant.*

	Type de mutation	Composition génétique	Activité (amino acylation)	Synthèse protéique mt	Impact(s) moléculaire(s)	Impact(s) sur les complexes de la CR	Manifestations pathologiques
DARS2 Aspartyl-ARNt synthetase (Scheper <i>et al.</i> 2007)	• non-sens / faux-sens • défaut d'épissage (partiel) ^a	hétérozygote	réduite	normale	activité, importation dans la mitochondrie ^b	non observée (dans fibroblastes et lymphoblastes)	LBSL "Leukoencephalopathy with Brain stem and Spinal cord involvement and Lactate elevation"
RARS2 Arginyl-ARNt synthetase (Edvardson <i>et al.</i> 2007)	faux-sens / défaut d'épissage (partiel) ^a	homozygote	normale (sur ARNt ^{Arg} résiduel)	impactée	enzyme tronquée, réduction du taux d'ARNt ^{Arg} mt ^c	I,III,IV	PCH "Severe Infantile encephalopathy associated with Pontocerebellar Hypoplasia"
YARS2 Tyrosyl-ARNt synthetase (Riley <i>et al.</i> 2010)	faux-sens	homozygote	réduite	impactée	expression de l'enzyme, reconnaissance de l'ARNt	I,III,IV,V (production de ROS, stress oxydatif)	Syndrome MLASA "Myopathy, Lactic Acidosis, and Sideroblastic Anemia"
SARS2 Seryl-ARNt synthetase (Belostotsky <i>et al.</i> 2011)	faux-sens	homozygote	réduite (seulement pour ARNt ^{Ser} AGY)	ND	stabilité de l'ARNt, discrimination de l'ARNt	I,III,IV	Syndrome HUPRA "Hyperuricemia, Pulmonary Hypertension, Renal failure in Infancy and Alkalosis"
HARS2 Histidyl-ARNt synthetase (Pierce <i>et al.</i> 2011)	• faux-sens / défaut d'épissage • faux-sens	hétérozygote	réduite	impactée	activation de l'acide aminé, reconnaissance de l'adénylate	ND (production de ROS, initiation de l'apoptose)	Syndrome de Perrault "Ovarian dysgenesis and Sensorineural hearing loss"
AARS2 Alanyl-ARNt synthetase (Götz <i>et al.</i> 2011)	• faux-sens • faux-sens	homozygote ou hétérozygote	réduite	ND	activité, reconnaissance de l'ARNt	I,III,IV	CMP "Infantile Mitochondrial Cardiomyopathy"

En cas de composition génétique hétérozygote, ou en cas de défaut d'épissage partiel des introns, il est envisagé qu'une proportion d'enzymes de séquence sauvage soit produite. Cette proportion, même faible, serait visiblement suffisante pour expliquer qu'aucune diminution de la synthèse protéique mitochondriale n'ait été observée dans les cellules de patients atteints de mutations de DARS2, ou pour expliquer l'aminocyclation normale des ARNtArg résiduels produits dans les fibroblastes de patients atteints de RARS2.

Enfin, la variabilité tissu-spécifique d'éléments modulateurs, de facteurs d'épissage, ou de chaperons pourrait affecter le taux d'aaRS actives dans les différents tissus, en rendant certains plus vulnérables à une activité réduite, en deçà d'un seuil critique, alors que l'activité adéquate serait maintenue ailleurs. De même, il est possible que la variabilité du niveau de base d'expression des gènes eux-mêmes puisse expliquer une sensibilité tissulaire différente. L'évaluation par PCR quantitative des ARNm correspondant aux aaRS mitochondriales (données personnelles non publiées) dans vingt tissus humains différents indique en effet une grande variabilité d'expression. De manière surprenante, les taux d'ARNm les plus bas sont observés dans les tissus aux besoins énergétiques les plus grands. Ces données suggèrent que la plus grande sensibilité du cerveau, du cœur et des muscles aux mutations des ARNt ou aaRS mt pourrait résulter de dysfonctionnements même légers d'aaRS présentes en quantité intrinsèquement limitantes.

Les perspectives

Des observations similaires ont été décrites lors de l'étude des effets pathogéniques de mutations dans les gènes mitochondriaux d'ARNt (revue par Florentz *et al.*, 2003). De fortes diminutions des taux de synthèse protéique mitochondriale ont certes été observées dans la majorité des cas, mais de nombreuses exceptions ont été également répertoriées. Il a été démontré par ailleurs que, en fonction de la mutation analysée, chacune des étapes du cycle de vie de l'ARNt pouvait être affectée, démontrant la complexité de la relation génotype/phénotype. Dès lors, l'existence de facteurs additionnels ou la possibilité de mécanismes alternatifs (ou additifs) impliquant les ARNt ont été considérées. Leurs altérations par les mutations pourraient contribuer à l'étiologie de la maladie. Aujourd'hui, une hypothèse semblable d'implication des aaRS mt dans une ou plusieurs activités non-canonique(s) (différente de celle connue d'aminocyclation) est proposée. Un premier argument en faveur de cette hypothèse est l'absence dans certains cas d'une connexion claire entre l'expression moléculaire de la mutation et l'expression phénotypique de la maladie. Souvent, la relation génotype/phénotype ne peut s'expliquer par la seule possibilité d'une perte de fonction ou d'un gain d'une fonction toxique, mais éventuellement par l'altération d'une fonction secondaire, non canonique. Cette hypothèse est soutenue par les découvertes relativement récentes de nombreuses fonctions alternatives des aaRS humaines à localisation cytosolique (revue par Antonellis & Green, 2008; Park *et al.*, 2008). Ces fonctions incluent une large diversité d'activités, allant du contrôle transcriptionnel à la signalisation angiogénique. Ainsi, de telles fonctions alternatives doivent être recherchées pour les aaRS à localisation mitochondriale. On pourrait envisager qu'elles soient tissu-

spécifiques. Ainsi et par exemple, l'identification de protéines qui s'associeraient spécifiquement à une ou plusieurs aaRS mitochondriales, de manière tissu-spécifique mais traduction-indépendante, suggérerait très fortement la présence d'une fonction non-canonique importante.

Ainsi, l'incrimination des aaRS mitochondriales dans les pathologies dites mitochondriales est un domaine de recherche qui n'est aujourd'hui qu'à un stade naissant, mais les découvertes futures révéleront indéniablement une implication plus complexe et fascinante des aaRS dans les maladies génétiques humaines.

Hagen Schwenzer et Marie Sissler (Université de Strasbourg)

- Antonellis A. & Green E.D. (2008) The role of aminoacyl-tRNA synthetases in genetic diseases. *Annu. Rev. Genom. Human Genet.* **9**, 87-107.
- Belostotsky R. *et al.* (2011) Mutations in the mitochondrial seryl-tRNA synthetase cause hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure in infancy and alkalosis, HUPRA syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **88**, 193-200.
- Bosler T. *et al.* (2008) Sporadic bilateral optic neuropathy in children: the role of mitochondrial abnormalities. *Invest. Ophthalmol. and Visual Science* **49**, 5250-5256.
- Edvardson S. *et al.* (2007) Deleterious mutation in the mitochondrial arginyl-tRNA synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia. *Am. J. Hum. Genet.* **81**, 857-862.
- Florentz C. *et al.* (2003) Human mitochondrial tRNAs in health and disease. *Cell. Mol. Life Sci.* **60**, 1356-1375.
- Götz A. *et al.* (2011) Exome sequencing identifies mitochondrial alanyl-tRNA synthetase mutations in infantile mitochondrial cardiomyopathy. *Am. J. Hum. Genet.* **88**, 635-642.
- Lin J. *et al.* (2010) Leukoencephalopathy with Brain stem and Spinal Cord Involvement and Normal Lactate: a new mutation in the DARS2 gene. *J. Child Neurol.* **25**, 1425-1428.
- Messmer M. *et al.* (2011) A human pathology-related mutation prevents import of an aminoacyl-tRNA synthetase into mitochondria. *Biochem. J.* **433**, 441-446.
- Park S.G. *et al.* (2008) Aminoacyl-tRNA synthetases and their connections to disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**: 11043-11049.
- Pierce S.B. *et al.* (2011) Mutations in mitochondrial histidyl-tRNA synthetase HARS2 cause ovarian dysgenesis and sensorineural hearing loss of Perrault syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **108**, 6543-6548.
- Riley L.G. *et al.* (2010) Mutation of the mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase gene, YARS2, causes myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia: MLASA syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **87**, 52-59.
- Scheper G.C. *et al.* (2007) Mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase deficiency causes leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation. *Nat. Genet.* **39**, 534-539.
- Seneca S. *et al.* (2005) A mitochondrial tRNA aspartate mutation causing isolated mitochondrial myopathy. *Am. J. Med. Genet. A.* **137**, 170-175.

Pour être (ou rester) dans la liste de diffusion de la SFBBM, nous vous serions gré de transmettre au secrétariat de la Société vos modifications d'adresse électronique dès lors que vous ne recevez plus de messages

Courriel du secrétariat : sfbbm@sfbbm.fr

Actualités Scientifiques

En bref...

La physiologie et la longévité hors-norme du rat-taupe nu révélées par le séquençage de son ADN

Le rat-taupe nu fournit la plus belle démonstration qu'un phénotype "laid" peut en réalité procurer d'innombrables avantages évolutifs. Qu'on le trouve hideux ou adorable, ce petit rongeur pour le moins curieux présente des caractéristiques physiques et physiologiques remarquables qui le différencient nettement de ses cousins rat et souris, et des mammifères en général. Il vit exclusivement dans la corne de l'Afrique, en colonies souterraines pouvant comporter jusqu'à 200 individus. L'animal est quasi-glabre (il possède quelques vibrisses sensorielles sur le corps), arbore de longues incisives proéminentes ayant la double fonction d'outil pour creuser les galeries et de défense redoutable contre l'invasion d'autres colonies, possède des yeux atrophiés entraînant une quasi-cécité ; ces rats sont admirablement adaptés à la vie en conditions hostiles : résistance à la douleur, thermorégulation optimisée, tolérance à l'hypoxie. A l'instar de certains insectes, la colonie est régentée par une seule femelle reproductrice fécondée par deux ou trois mâles, les autres femelles voyant leur ovulation abolie. Autres traits frappants rendant cet animal unique : sa longévité supérieure à 25 ans (environ deux ans pour une souris) et son « immunité » totale face aux tumeurs malignes.

La séquence du génome de cet animal (Kim et coll., 2011) recèle une richesse d'information incomparable. Son annotation a permis de mettre en regard modification ou absence de gènes orthologues avec la majorité des phénotypes exhibés. Sans écrire un inventaire à la Prévert, notons 1) l'enrichissement en pseudogènes liés à la vision et à la spermatogenèse. Ainsi, parmi les 200 gènes associés à la perception visuelle chez la souris et l'homme, 10 % sont inactivés ou absents chez le rat-taupe ; 2) la présence de résidus uniques au rat-taupe dans des protéines orthologues participant au cycle cellulaire, à la réparation de l'ADN et à des gènes reliés au cancer ; 3) un patron d'expression différent (par rapport aux rat/souris et homme) de protéines mitochondriales et de la transcriptase inverse de la télomérase, pouvant sous-tendre les mécanismes liés à l'extrême longévité de l'animal. Pour faire face aux faibles concentrations en oxygène de son habitat, le rat-taupe dispose comme attendu d'une hémoglobine à affinité modifiée pour l'oxygène. Mais il fait montre également d'une activité métabolique réduite et d'un développement ralenti. Enfin, non anecdotique est l'absence de nombreux récepteurs pour le goût amer, qui sont pourtant communs à la plupart des mammifères, ce qui lui permet de dévorer certaines racines. Il possède en revanche une hyper-réactivité au goût sucré.

Désormais mis sous les feux de la rampe, ce petit animal qui vivait paisiblement dans l'ombre a de fortes chances de peupler rapidement les animaleries des laboratoires de recherche publics et privés travaillant dans les domaines du cancer, du vieillissement, des rythmes circadiens et des régulations hormonales.

Kim et al. (2011) Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature* **479**, 223-227.

Alain Krol (Strasbourg)

En bref...

Invasion intracellulaire d'algues chez la salamandre tachetée

L'association symbiotique, dans laquelle l'un des organismes est présent à l'intérieur des cellules de son hôte, est appelée endosymbiose. Des organismes photosynthétiques peuvent être des endosymbiotes. C'est le cas chez les coraux (Madréporaires) où des algues microscopiques (zooxanthelles) sont localisées dans l'endoderme de polypes et sont donc intracellulaires. Cependant, dans ce cas, l'hôte est un invertébré et aucun exemple n'était connu chez les vertébrés (1). L'incapacité des symbiotes à pénétrer dans des cellules de vertébrés peut être attribuée au système immunitaire adaptatif qui reconnaît et détruit les cellules étrangères. En revanche, cette réponse adaptative n'est pas encore mise en place chez les embryons. La symbiose entre algues (*Oophila amblyostomatis*) et embryons de salamandres tachetées (*Ambystoma maculatum*) est connue depuis les travaux de H. Orr (1888), mais cette association était considérée comme ectosymbiotique. Kerney et coll (2) viennent de démontrer qu'il s'agit en fait d'une endosymbiose. Les auteurs ont pu démontrer la présence des algues dans les œufs et les embryons par la fluorescence due à la chlorophylle et par amplification par PCR de l'ARN ribosomique (ARNr) 18S du symbiote. L'hybridation in situ à l'aide d'oligonucléotides fluorescents (FISH) spécifiques de l'ARNr 18S a confirmé la présence intracellulaire de l'algue *Oophila* dans les tissus de la salamandre pendant le développement. Enfin, les ultra-structures de l'algue ont été observées dans la capsule des œufs et aux différents stades larvaires à l'aide de la microscopie électronique par transmission. Cette analyse montre que les algues envahissent les tissus et les cellules pendant le développement embryonnaire de la salamandre. Des changements structuraux au niveau des algues à l'intérieur des tissus des embryons ont également été montrés. On a longtemps admis que ces algues provenaient de l'environnement (acquisition horizontale), mais les auteurs ont trouvé de l'ADN d'*Oophila* dans les oviductes de salamandres adultes. Une transmission verticale des algues via les voies reproductives de l'adulte n'est donc pas exclue. Quel bénéfice les embryons tirent-ils de cette endosymbiose ? Des chercheurs ont trouvé une augmentation du taux d'oxygène dans les œufs infectés par les algues vertes (3). Il pourrait expliquer l'éclosion plus précoce des embryons et la diminution de leur mortalité (4). Quant aux algues, elles bénéficieraient des déchets azotés des embryons. Les algues pourraient-elles se transformer en une forme de chloroplastes dans l'évolution future ?

Guy Dirheimer et Gilbert Eriani (Strasbourg)

1 - Douglas A. (2010) *The Symbiotic Habit*, Princeton Univ Press

2 - Kerney R., Kim E., Hanharter R.P., Heiss A.A., Bishop C.D. and Hall B.K. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **108**, 6497-6502

3 - Bachmann M., Carlton R., Burkholder J. and Wetzel R. (1985) *Can. J. Zool.* **64**, 1586-1588

4 - Tattersall G. and Spiegelaar N. (2008) *Can. J. Zool.* **86**, 1289-1298.

Agenda de la SFBBM

Congrès Annuel 2012 SFBBM-SFB

Mécanismes moléculaires et processus vitaux intégrés, du 21 au 23 novembre 2012 à Grenoble

Co-organisé par la SFBBM et la Société française de biophysique, les groupes thématiques Archées, Biochimie structurale, GGMM (modélisation), la Société française de photobiologie et le labex Alliance grenobloise pour la biologie structurale et cellulaire intégrées, le congrès se tiendra au cœur des Alpes françaises, à Grenoble, ville internationalement reconnue comme centre de biologie structurale et cellulaire, de protéomique, nanosciences et neurobiologie.

Le congrès réunira une large communauté de scientifiques impliqués dans l'élaboration ou l'utilisation de nouvelles méthodologies pour comprendre des processus cellulaires fondamentaux, comme les interactions hôtes-pathogènes, la compartimentation et la signalisation cellulaires, l'intégrité du génome, la plasticité des protéomes ou le fonctionnement du cerveau.

Avec une trentaine d'orateurs invités, dont un tiers d'étrangers, il sera largement ouvert à une audience internationale. Deux conférences de prestige sont annoncées, l'une par Jules Hoffmann, prix Nobel 2011 de physiologie ou de médecine, l'autre par Ernst Bamberg de l'Institut Max Planck de biophysique à Francfort.

Congrès IUBMB et FEBS en 2012 à Séville

From single molecules to systems biology, organisé par la SEBBM du 4 au 9 septembre 2012. Les premières informations sont déjà disponibles sur le portail web : <http://www.iubmb-febs-2012.org/IUBMBFEBS2012/index.asp?item=2095>

**REGARD
SUR LA BIOCHIMIE**

Bulletin de liaison de la Société Française de Biochimie et de Biologie Moléculaire

Reconnue d'utilité publique
(décret du 27/4/1933)

45, rue des Saints Pères - 75270 Paris cedex 06

© 01 42 86 33 77 Fax : 01 42 86 33 73

Directeur de la Publication :
Frédéric Dardel

Rédacteur en Chef :
Alain Krol

Rédacteur en Chef adjoint :
François Bontems

Rédacteur site Internet:
Christophe Geourjon

Secrétariat de rédaction :
Maria Foka

Rédacteurs:
Maria Luz Cardenas, Maria Foka,
Norbert Latruffe

<http://www.sfbbm.fr>
sfbbm@sfbbm.fr

Procédure de vote par voie postale

Ecrivez sur papier libre le(s) nom(s) du (des) candidat(s) de votre choix et placez-le dans une enveloppe (papier et enveloppe doivent être exempts de toute marque distinctive). Insérez cette dernière sans la cacheter dans une deuxième enveloppe sur laquelle vous inscrivez votre nom et prénom et postez-la à l'adresse de la Société :

SFBBM
Centre Universitaire
45 rue des Saints-Pères
75270 Paris Cedex 6.

Appel à candidatures pour les prix Maurice Nicloux et Dina Surdin**Prix Maurice Nicloux**

Afin de distinguer des travaux scientifiques de haut niveau, le prix Maurice-Nicloux (fondateur de la SFBBM), d'une valeur de 2000 euros, est attribué annuellement par la Société. Ce prix concerne les maîtres de conférences, chargés de recherche ou assimilés, membres de la SFBBM et ayant un niveau proche de celui d'un professeur ou directeur de recherche. Il récompense un ensemble de travaux en biochimie et/ou biologie moléculaire, ou un travail particulièrement original et important dans ces domaines.

Prix Dina-Surdin

Depuis 1981, la Fondation Dina-Surdin accorde chaque année un prix à un jeune chercheur de moins de 35 ans, non statutaire, ayant soutenu sa thèse dans les deux années précédant l'attribution du prix. Le montant du prix est de 1200 euros. Le conseil de la SFBBM est chargé par la Fondation de sélectionner les candidats.

Les lauréats reçoivent leur prix (accompagné de la médaille Maurice-Nicloux dans le cas du prix Maurice-Nicloux) lors du congrès annuel de la Société au cours duquel ils donnent une conférence pour présenter leurs travaux.

Pour connaître la procédure à suivre : <http://www.sfbbm.fr/> : appels d'offres, emploi, bourses sur la page d'accueil. Les dossiers doivent parvenir par voie électronique avant le premier mars 2012, au secrétariat de la SFBBM : sfbbm@sfbbm.fr

Renouvellement de cotisation pour l'année 2012

Votre fidélité est le garant de nos actions présentes et futures. Nous vous remercions de nous apporter votre soutien en réglant dès à présent votre cotisation 2012. Elle vous permet d'assister à de nombreuses manifestations scientifiques organisées par la Société, sans oublier les bourses et les prix pour les jeunes chercheurs.

Les doctorants et les jeunes chercheurs de moins de 35 ans bénéficient d'un tarif réduit.

Pratique

SFBBM - COTISATION 2012

Madame, Mademoiselle, Monsieur

NOM : Prénom :

Adresse professionnelle complète :

Téléphone professionnel : Télécopie professionnelle :

courriel :

(indispensable pour la diffusion d'informations actualisées)

Adresse personnelle

Téléphone personnel (facultatif)

Adresse à laquelle vous désirez recevoir *Regard sur la biochimie* : personnelle professionnelle

Je suis d'accord pour que la SFBBM reproduise ces informations dans son annuaire.

Signature :

TARIFS DES COTISATIONS POUR L'ANNÉE 2012 y compris la cotisation à la Fédération européenne des sociétés de biochimie (FEBS) et l'abonnement à *Regard sur la biochimie*. Vous recevrez une carte de membre 2012 et un reçu donnant droit à déduction fiscale. Les membres de la Société à jour de leur cotisation bénéficient de tarifs réduits pour l'inscription aux réunions scientifiques organisées par la SFBBM. Ils peuvent obtenir des bourses de recherche de la FEBS, des bourses SFBBM, des bourses associées SFBBM/FEBS et des prix attribués par la Société.

Tarif normal (€) :	Personne physique		Personne morale
	(avant le 15/02/2012)	(après le 15/02/2012)	
	70	80	100
Tarifs réduits (€) justificatif obligatoire :			
<i>Jeune chercheur (- 35 ans) :</i>	35	40	60
<i>Etudiant (- 30 ans) en master, doctorant :</i>	20	25	50
<i>Retraité :</i>	45	50	

* Entourez le montant correspondant à votre cotisation.

** La cotisation personne morale s'applique au membre qui fait acquitter sa cotisation par un organisme public ou privé par bon de commande ou chèque. La cotisation étant nominative, il est important de mentionner le nom et prénom de la personne qui cotise.

Groupes Thématiques (GT)

Entourez le numéro du ou des GT qui correspond(ent) à vos centres d'intérêts

- 1 - SIFRARN - Structure, Intégration, Fonction et Réactivité des ARN
- 2 - Protéolyse Cellulaire
- 3 - Biochimie Structurale
- 4 - Enzymes : Structure/Fonction/Catalyse/Ingénierie/Régulation
- 5 - Archées
- 6 - Club Réplicon

GT associés à la SFBBM

- 7 - Interactions Acides Nucléique / Protéines et Expression du Génome
- 8 - Groupe Français des Glucides (GFG)
- 9 - Groupe d'Etude et de Recherche en Lipodominique (GERLI)
- 10 - Graphisme et Modélisation Moléculaire

Activités transversales

- 1 - Forum des Jeunes Chercheurs
- 2 - Formation et Emploi
- 3 - Association pour des Femmes en Science et Ingénierie (AFSI)

Chèque bancaire ou postal à l'ordre de la S.F.B.B.M.

SFBBM - Centre Universitaire des Saints-Pères, 45 rue des Saints-Pères - 75270 Paris cedex 06
Tél.: +33(0)1 42 86 33 77 - Fax: +33(0)1 42 86 33 73 - courriel: sfbbm@sfbbm.fr, site web : <http://www.sfbbm.fr>



50 years



1964
2014

39th FEBS CONGRESS - 2014

100 years



1914
2014

Photo : Wikimedia