



Regard *sur la* Biochimie

Edito

DANS CE NUMÉRO

Après six années à la présidence de la SFBBM, Frédéric Dardel a passé le témoin à Dominique Legrand, ex-administrateur et vice-président. Bienvenue à Dominique et aux autres nouveaux élus : Jean-Claude Michalski, vice-président ; Catherine Baugé, Olivier Berteau, Mickaël Cherrier et Gilles Phan, administrateurs.

La SFBBM remercie Frédéric pour les actions qu'il a menées avec l'optimisme et la jovialité qui le caractérisent. Tout en assurant la présidence de l'Université Paris-Descartes et d'autres lourdes charges depuis 5 ans, il a consacré une partie de son emploi du temps à animer la Société. Le succès de l'Article du Mois en est un exemple patent. Un autre est celui de la Conférence 2014 FEBS-EMBO lors de laquelle il a porté haut les couleurs de la SFBBM, en s'entourant d'une équipe efficace et soudée.

Le contenu de ce numéro est varié, comme à l'accoutumée. Dans une tribune libre, Frédéric Dardel exprime avec une plume acérée son désaccord profond sur l'utilisation du diagramme de Scatchard et préconise même l'abandon de son enseignement. Beverley Osborne, anciennement Directeur de Recherche à

Rennes, présente la nouvelle activité qu'il a développée à sa retraite. Avec l'achat de moutons, il est passé de la biologie du développement au tissage. Pas vraiment grégaire le chercheur, et son activité ne tient pas qu'à un fil. Sans transition, Albin Jeanne et Stéphane Dedieu décrivent une nouvelle cible pharmacologique en thérapie anti-cancéreuse. Les actualités scientifiques sont riches, se focalisant sur deux groupes d'articles. Le premier rapporte un nouveau rôle de l'ocytocine dans les relations sociales entre homme et chien, et dans la transmission d'instructions au cerveau de souris femelles, consécutives aux cris des souriceaux. Le deuxième groupe d'articles fait la part belle aux fragments d'ARN de transfert qui n'ont jamais aussi bien mérité leur nom puisqu'ils sont impliqués dans la transmission de traits paternels à leur progéniture. Transmission épigénétique de caractères acquis ?

Dès à présent, notez dans vos agendas le rendez-vous à Barcelone en octobre 2017 pour le premier congrès organisé conjointement par la SFBBM et les Sociétés de biochimie espagnole et portugaise.

Alain Krol

Secrétaire général

Vie de la société	2
Résultats des élections	
Recherche translationnelle	3
La Thrombospondine-1 (TSP-1)	
Actualités scientifiques	6
Reconversion thématique	8
Opinion	10
Diagramme de Scatchard	
Dates à retenir	12

Vie de la

Société

Elections pour le renouvellement partiel du conseil d'administration de la Société française de biochimie et biologie moléculaire.

Lors de la séance du conseil d'administration de la SFBBM, le 23 mars 2016, le président Monsieur Frédéric Dardel donne lecture du résultat des élections pour l'année 2016. Les membres de la SFBBM ont voté par voie électronique. Le vote a commencé le 25 janvier 2016 et s'est achevé le 5 février 2016.

NOMBRE TOTAL DE VOTANTS : 304

SONT ÉLUS POUR 2 ANS

PRÉSIDENT



DOMINIQUE LEGRAND - DR2 CNRS

Unité de glycobiologie structurale et fonctionnelle
Université des sciences et techniques de Lille 1
59655 Villeneuve d'Ascq Cedex
dominique.legrand@univ-lille1.fr

VICE-PRÉSIDENT



JEAN-CLAUDE MICHALSKI
- DR1 INSERM

Unité de Glycobiologie Structurale et fonctionnelle
Université des Sciences et Technologies de Lille
59655 Villeneuve d'Ascq Cedex
Jean-Claude.Michalski@univ-lille1.fr

VICE-PRÉSIDENTES



MAGALI REMAUD-SIMEON
- Professeur

Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et procédés.
Institut national des sciences appliquées
135 Avenue de Rangueil
31077 Toulouse Cedex 4
remaud@insa-toulouse.fr



EMMANUELLE SCHMITT - DR2 CNRS

Laboratoire de biochimie
Ecole Polytechnique
Route de Saclay
91120 Palaiseau
emma@bioc.polytechnique.fr

SONT ÉLUS POUR 4 ANS MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION



CATHERINE BAUGÉ - Professeur

EA4652 Equipe BioConnect
Université de Caen Normandie
14032 Caen Cedex 5
catherine.bauge@unicaen.fr



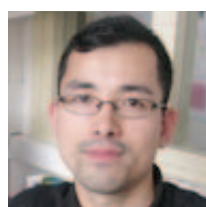
OLIVIER BERTEAU - DR INRA

Institut Micalis
UMR 1319 INRA
78352 Jouy-en-Josas Cedex
olivier.berteau@jouy.inra.fr



MICKAËL CHERRIER - Professeur

Institut de Biologie et Chimie des Protéines
69367 Lyon Cedex
mickael.cherrier@ibcp.fr



GILLES PHAN - Professeur

Laboratoire de Cristallographie et RMN Biologiques
75270 Paris Cedex 06
gilles.phan@parisdescartes.fr

Recherche

Translationnelle

La thrombospondine-1 (TSP-1) :
une cible pharmacologique d'intérêt
en thérapie anticancéreuse

Albin Jeanne & Stéphane Dedieu
UMR CNRS 7369 « Matrice Extracellulaire et Dynamique
Cellulaire » (MEDyC)
Université de Reims Champagne-Ardenne

L'unité MEDyC (UMR CNRS 7369), dirigée par le Professeur François-Xavier Maquart, a pour expertise l'élucidation des fonctions biologiques de composants de la matrice extracellulaire, notamment au niveau du microenvironnement tumoral, dans le but de définir de nouvelles cibles thérapeutiques. Ainsi, une partie de nos travaux se focalise sur l'interaction qui s'établit entre la thrombospondine-1 (TSP-1), une macroglycoprotéine matricielle, et son récepteur endogène CD47.

Au cours de la dernière décennie, l'avènement de la biologie des systèmes a permis une meilleure appréhension des limites associées aux thérapies anticancéreuses ciblées ayant pour but de bloquer d'uniques voies de signalisation et/ou facteurs de croissance. Cela a inévitablement conduit à la mise en place de mécanismes compensatoires (dits « de résistance ») et aboutissant à une reprise de la croissance tumorale voire à une dissémination métastatique exacerbée. Parallèlement, l'arrivée sur le marché d'approches immuno-modulatrices (anti-CTLA-4 : Ipilimumab ; anti-PD1 : Nivolumab & Pembrolizumab) a profondément bouleversé le paysage thérapeutique en oncologie, avec des efficacités cliniques supplantant largement l'existant. Face à cette révolution - encore émergente - de l'immuno-oncologie (plus de 75 molécules en développement contre seulement 3 spécialités approuvées), le principal défi thérapeutique actuel consiste en l'identification de cibles originales limitant la mise en place de résistances, tout en proposant des agents médicamenteux innovants et/ou un mécanisme d'action compatible avec une stratégie immuno-modulatrice. Dans ce contexte, une attention particulière est accordée aux protéines matricielles et à leurs récepteurs cellulaires qui agissent comme des nœuds intégrateurs de signaux à l'interface tumeur/microenvironnement.

L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

L'assemblée générale
de la SFBBM aura lieu
le mardi 21 juin
à partir de 15h

► Centre Universitaire
des Saints-Pères,
45 Rue des Saints-Pères,
Paris 6

Translationnelle

(suite)

La thrombospondine-1 (TSP-1) : une cible pharmacologique d'intérêt en thérapie anticancéreuse

LA THROMBOSPONDINE-1 (TSP-1) :

UN ACTEUR CLEF AU SEIN DU MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

TSP-1 est depuis longtemps présentée comme un acteur de la progression tumorale, une concentration plasmatique élevée et sa surexpression au sein du stroma tumoral ayant été rapportées dans de nombreux types de cancers [1]. Plus récemment, TSP-1 a été présentée comme un marqueur de mauvais pronostic et de récurrence dans divers cancers solides tels que le gliome, le mélanome ou le carcinome ovarien et pancréatique. Parmi ses nombreux ligands, les récepteurs de surface cellulaire CD47 et CD36 forment avec TSP-1 une plateforme de signalisation dynamique modulant à la fois le comportement des cellules cancéreuses et des cellules stromales du microenvironnement tumoral [2,3].

TSP-1 est unanimement reconnue pour son rôle d'inhibiteur endogène de l'angiogenèse, via l'activation des récepteurs CD47 et/ou CD36 [4]. En réalité, ses effets sur la progression tumorale sont multiples et parfois même antinomiques selon la composition moléculaire et cellulaire du microenvironnement tumoral. En particulier, l'axe TSP-1/CD47/SIRP (Signal-regulatory protein alpha) est fortement impliqué dans le contrôle de l'immunité tumorale. Dans le but d'identifier de nouveaux agents thérapeutiques, il est essentiel de garder en tête que plusieurs facteurs solubles et/ou récepteurs de surface cellulaire peuvent interagir et se comporter comme compétiteurs, ou encore moduler leurs voies de signalisation respectives de façon allostérique. Dès lors, une stratégie d'extinction génique ou de blocage par anticorps est susceptible de provoquer d'importants effets indésirables, de par la nature même de la TSP-1, de ses récepteurs et leurs fonctions pléiotropiques.

CIBLAGE THÉRAPEUTIQUE DES VOIES LIÉES À TSP-1

En dépit de ces considérations, un certain nombre de stratégies ont été développées, dont la plus avancée concerne des anticorps humanisés ciblant le récepteur CD47 (4 essais de phase I en cours). Leur utilisation est basée sur l'hypothèse selon laquelle les cellules cancéreuses expriment fortement CD47 comme signal d'échappement à la phagocytose (« don't eat me » signal), en interagissant avec SIRP présent à la membrane des macrophages. Cependant, un aspect essentiel reste non élucidé dans la mesure où aucune des preuves de concept apportées ne l'a été en

contrôlant la présence de TSP-1. En effet, TSP-1 (i) est capable de moduler indirectement l'interaction CD47:SIRP, (ii) inhibe la réponse immunitaire anti-tumorale adaptative en se liant à CD47 présent à la membrane des cellules immunitaires et (iii) a récemment été montrée comme se liant également à SIRP [5]. En outre, l'injection systémique d'anticorps ciblant CD47 est susceptible d'altérer de nombreuses fonctions physiologiques de ce récepteur ubiquitaire telles que le maintien de l'homéostasie plaquettaire, érythrocytaire ou de l'endothélium vasculaire.

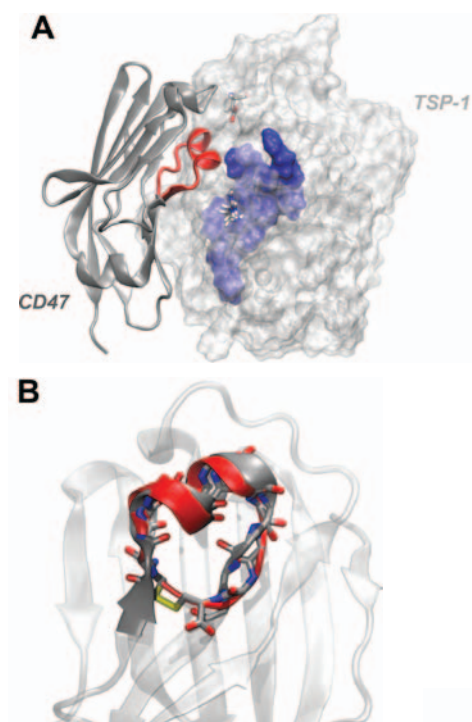


Figure 1.
Identification du peptide TAX2 ciblant l'interaction TSP-1:CD47

(A) Modèle d'interaction entre le module globulaire C-terminal de la TSP-1 et le domaine extracellulaire du CD47 (docking protéine-protéine).

(B) Alignement structural du peptide TAX2 avec le domaine extracellulaire du CD47.

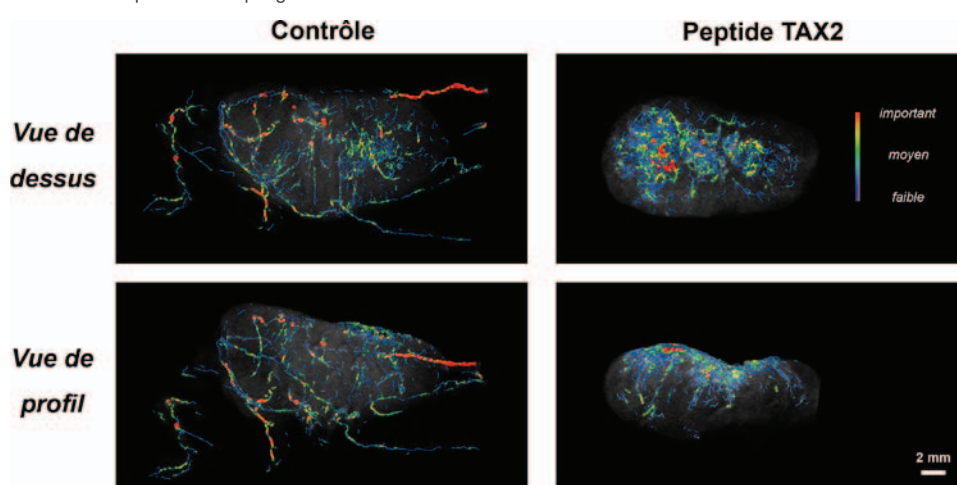


Figure 2.

Le peptide TAX2 ciblant l'interaction TSP-1:CD47 inhibe l'angiogenèse tumorale

Représentation tridimensionnelle (micro-tomographie à rayons X) du réseau vasculaire tumoral (le code couleur utilisé est fonction du calibre des vaisseaux).

L'état actuel des connaissances et de nos travaux présente le peptide TAX2 ciblant spécifiquement l'interaction TSP-1:CD47 comme une alternative thérapeutique intéressante, qu'il soit considéré seul ou combiné avec des chimiothérapies ciblées et immunothérapies. A moyen terme, le prochain challenge concernera le transfert clinique de cette nouvelle technologie.

Références :

- (1) Kazerounian, S et al. (2008). Thrombospondins in cancer. *Cell Mol Life Sci* 65,700-712.
- (2) Sick, E, et al. (2012). CD47 update: a multifaceted actor in the tumour microenvironment of potential therapeutic interest. *Br J Pharmacol* 167,1415-1430.
- (3) Jeanne, A et al. (2015). Original insights on thrombospondin-1-related antireceptor strategies in cancer. *Front Pharmacol* 6,252.
- (4) Isenberg, JS et al. (2009). Regulation of nitric oxide signalling by thrombospondin 1: implications for anti-angiogenic therapies. *Nat Rev Cancer* 9,182-194.
- (5) Yao, M et al. (2014). Thrombospondin-1 activation of signal-regulatory protein- stimulates reactive oxygen species production and promotes renal ischemia reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 25,1171-1186.
- (6) Di, L (2015). Strategic approaches to optimizing peptide ADME properties. *AAPS J* 17,134-143.
- (7) Floquet, N et al. (2008). Human thrombospondin's (TSP-1) C-terminal domain opens to interact with the CD-47 receptor: a molecular modelling study. *Arch Biochem Biophys* 478,103-109.
- (8) Jeanne, A et al. (2015). Identification of TAX2 peptide as a new unpredicted anti-cancer agent. *Oncotarget* 6,17981-18000.
- (9) Schadler, KL et al. (2014). Immunosurveillance by antiangiogenesis: tumor growth arrest by T cell-derived thrombospondin-1. *Cancer Res* 74,2171-2181.
- (10) Hirata, E et al. (2015). Intravital imaging reveals how BRAF inhibition generates drug-tolerant microenvironments with high integrin 1/FAK signaling. *Cancer Cell* 27,574-588.

Albin JEANNE a bénéficié d'une bourse conjointe SFBBM/FEBS pour participer au congrès IUBMB&FEBS « From Single Molecules to Systems Biology » (Séville, 2012) ainsi que d'un soutien de la fondation Jean-Pierre Ebel pour présenter ses travaux au congrès FASEB « Matricellular Proteins in Development, Health and Diseases » (Saxtons River, USA, 2013).

Actualités

Scientifiques

Alain Krol

Architecture et Réactivité de l'ARN

L'OCYTOCINE,

FACILITATRICE DES CONNEXIONS SOCIALES ENTRE CHIEN ET HOMME

Hormone fac-totum, c'est ainsi que l'on pourrait dénommer l'ocytocine. Neuropeptide produit par l'hypothalamus, cette hormone est connue depuis longtemps comme médiatrice du déclenchement de l'accouchement et de la lactation, et importante au niveau comportemental. Dans une étude récente (1), elle s'est vu également attribuer un rôle crucial dans les relations étroites entre humains et chiens. Mesurant la concentration d'ocytocine dans l'urine du chien et de son maître, avant et après interaction forte par regard mutuel et prolongé, les auteurs de l'étude ont observé l'apparition d'un pic élevé de cette hormone chez le chien et l'homme. Le lien de causalité entre regard et forte concentration d'ocytocine fut démontré par l'administration d'ocytocine à un nouveau groupe de chiens, avant interaction avec l'homme. Non seulement cela conduisit à une augmentation des regards entre homme et chien mais, encore plus remarquable, à une augmentation de la concentration de l'hormone chez les propriétaires. Des expériences similaires avec des loups ne furent pas concluantes. La coévolution des liens chien-homme est par conséquent un processus complexe qui ne résulte pas simplement de l'héritage du loup.

OCYTOCINE, TOUJOURS :

SI VOTRE ENFANT PLEURE LA NUIT,

BOUCHEZ-VOUS L'OREILLE GAUCHE MAIS PAS LA DROITE

Les auteurs (2) ont étudié comment les souris femelles réagissaient aux ultra-sons produits par les cris des souriceaux. Des mères et des nounous vierges reconnaissent les cris de détresse des petits, s'approchent d'eux et les portent vers le nid. Des femelles inexpérimentées, en revanche, ne reconnaissent pas les cris et ne portent pas les souriceaux. En inactivant par un procédé pharmacologique l'activité corticale gauche du système auditif, les auteurs du travail ont montré que l'activité des femelles expérimentées était sévèrement réduite, alors que l'inactivation à droite avait peu d'effet. De façon surprenante, des souris naïves vierges qui ont subi l'injection d'ocytocine dans le cortex auditif gauche, portaient les petits. De ces expériences, il ressort que l'ocytocine est capable d'altérer l'équilibre entre les directives inhibitrices et excitatrices. Chez les femelles naïves, ces directives sont déséquilibrées et l'injection d'hormone dans le cortex auditif gauche conduit à un affaiblissement des courants inhibiteurs.

Regard

sur la

Biochimie

DES ARN DE TRANSFERT

QUI TRANSMETTENT DES TRAITS PATERNELS À LEUR PROGÉNITURE

Dans l'une des études (3), les auteurs ont montré que dans la progéniture de souris nourries avec un régime faible en protéines, les gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol et des lipides déploient une activité élevée. En analysant le sperme des mâles soumis à ce régime, les auteurs de la publication ont découvert une augmentation significative de fragments provenant de plusieurs sortes d'ARNt. Les auteurs concluent que le sperme a acquis ces fragments d'ARNt lors du passage des cellules immatures à travers l'épididyme.

L'autre publication (4) est encore plus fascinante. Après avoir nourri des souris mâles avec un régime soit faible soit riche en graisses, les auteurs du travail ont injecté le sperme des animaux dans des oeufs non fertilisés. Ils ont aussi suivi le métabolisme de la descendance de ceux qui étaient soumis à un régime normal. La progéniture des pères soumis à un régime riche en graisses restaient maigres mais ils étaient porteurs de pathologies souvent trouvées chez leurs pères et chez des personnes obèses ou diabétiques : absorption anormale du glucose et résistance à l'insuline. Mieux encore. Ils ont inséré des fragments d'ARNt dans des oeufs fertilisés avec un autre sperme. Les fragments provenant de pères nourris au régime riche en graisses donnèrent une descendance montrant également un défaut d'absorption du glucose.

Les deux études montrant à l'évidence que les fragments d'ARNt ont transféré de l'information. Est-ce via leur séquence ou une modification du profil de leurs bases modifiées ? La réponse arrivera sans doute prochainement. Peut-être un nouvel exemple d'épigénétique.

Références :

(1) Nagasawa M, Mitsui S, En S, Ohtani N, Ohta M, Sakuma Y, Onaka T, Mogi K and Kikusui T. (2015). Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds. *Science* 348, 333-336.

(2) Marlin BJ, Mitre M, D'amour JA, Chao MV and Froemke RC. (2015). Oxytocin enables maternal behavior by balancing cortical inhibition. *Nature* 520, 499-504.

(3) Sharma U. et coll. (2016). Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. *Science* 351, 391-396.

(4) Chen Q. et coll. (2016). Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science* 351, 397-400.

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

Tél. 01 42 86 33 77

Fax 01 42 86 33 73

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Dominique Legrand

RÉDACTEUR EN CHEF
Alain Krol

RÉDACTEURS
Maria Foka
Eric Westhof

CRÉDIT PHOTO
Collections Ecole Polytechnique
/ J. Barande, Ph. Lavalie

www.sfbbm.fr
sfbbm@sfbbm.fr

APPEL À COTISATION

La SFBBM a besoin de vous. N'oubliez pas de régler votre cotisation 2016.

Elle vous donne droit à une déduction fiscale et vous permet d'assister à tarif réduit aux nombreuses manifestations scientifiques organisées par la Société.

Des bourses et des prix sont réservés aux jeunes chercheurs en réglant votre cotisation 2016. Le paiement par carte bancaire est à nouveau possible.

Consultez www.sfbbm.fr

Reconversion

Thématique

DE LA BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT AU TISSAGE

Howard Beverley Osborne

Directeur de Recherche CNRS retraité / Tisserand

Toisons Bretonnes Handmade - 57 La Charrière - 35580 Saint-Senoux

Il y a plusieurs mois, le Pr. Alain Krol m'a demandé si je pouvais écrire un article au sujet de ma «reconversion thématique» qu'il disait intéressante. Je n'étais pas certain qu'il avait raison, à vous de juger.

UNE RECONVERSION THÉMATIQUE

Une «reconversion thématique» donc, de la recherche en biologie du développement à la confection de tissu en laine par le tissage manuel. Le lien, mon départ à la retraite en janvier 2010. Des projets pour ma retraite, j'en avais : la menuiserie, la marqueterie, le jardinage biologique et la production de nos propres graines et d'autres, comme s'impliquer dans la vie de la commune. Mais au cours du printemps 2010, un nouveau vent a soufflé – piloter un projet de valorisation de la laine (AB) de deux races de moutons bretons. Pourquoi moi comme pilote ? Nous avions précédemment acheté 3 brebis Landes de Bretagne comme tondeuses écologiques et nous avions donc adhéré à l'association des éleveurs. Etant un non-professionnel, qui s'est permis d'exprimer des idées lors d'une Assemblée Générale, je me suis trouvé au CA où la valorisation de la laine avait été discutée depuis plusieurs années sans que le projet n'avance. Mon épouse, Lucienne, avait travaillé la laine pour son plaisir depuis de longues années, j'avais donc des notions de comment faire et, en principe, le temps.

Nous voilà donc partis dans une activité complètement nouvelle avec un calendrier qui est devenu plus chargé au cours du temps. A partir de mai 2010, la collecte des informations sur la filière laine en France, l'organisation d'une journée formation sur la laine, la collecte et le tri des toisons (≈ 400 kg), organiser leur lavage dans la Haute-Loire et leur filage dans le Creuse et puis, fin octobre, réceptionner la laine filée à la filature et notre premier essai de vente lors des 11èmes Journées Nationales de la Laine à Felletin (23). En raison de son succès, cette opération de valorisation a été reconduite par l'association des éleveurs en 2011. A l'automne de cette même année, il était devenu clair que la nature essentiellement commerciale de ce projet n'avait pas sa place dans une association plutôt tournée vers les conditions d'élevage. Le projet devrait être externalisé.

Pour externaliser une activité, il faut un repreneur. Faute de candidat, j'ai créé une entreprise – Les Toisons Bretonnes – en juin 2012 afin de continuer l'activité en attendant de trouver la perle rare. Cela est maintenant chose faite grâce à un partenariat avec Gwenola Kerhornu qui est gérante de l'entreprise Laine et Tricot SARL, près de Nantes. Cette entreprise a pris en charge la collecte des toisons et organise leur transformation en laine filée ainsi que sa commercialisation sous le nom original "Les Toisons Bretonnes". Il y a donc de l'espoir que cette activité soit pérennisée. Nous avons conservé la partie Vêtements sous l'appellation "Toisons Bretonnes Handmade".



Figure 1.

Tissage d'un tissu en laine pour des capes. Le tissage est effectué sur un métier lève - baisse 8, cadres de marque Louët (NL).

De 2012 à 2014, nous avions une production annuelle d'environ 400kg de laine filée qui se déclinait en 3 coloris différents et en 3 épaisseurs de fil, soit 90 références. A cette production de base, on avait ajouté des laines teintées avec des extraits de plantes. Malgré l'étendue de l'offre, écouler l'équivalent de 8000 pelotes (50 g) de laine tous les ans n'est pas gagné d'avance. Dès le début en 2010, on s'est aperçu qu'il y avait des clients intéressés par notre démarche mais qui voulaient acheter les produits finis. Donc en 2012 je me suis mis au tissage. Le fait d'avoir une instructrice à domicile, plus l'équipement, n'était pas étranger au choix. A la base le tissage est simple, il consiste à faire croiser les fils de la chaîne avec ceux de la trame. Mais il y a une multitude de manières d'effectuer cette opération conduisant à autant de tissus différents. Donc au début on fait comme les étudiants, les TP. Ensuite on se lance dans la confection de choses simples, comme des châles ou plaids. Pour faire des articles attrayants, on peut jouer avec les motifs, les couleurs, ou les deux. Comme pour les techniques de laboratoire, il y a des livres de méthodes ou de "recettes" mais l'originalité vient de l'interprétation personnelle de ces "recettes". Ainsi, garder une trace écrite des travaux est essentiel, comme un cahier de manipes.

Faire des tissus est bien mais faire des vêtements est encore mieux. Nous avons eu la chance de rencontrer une jeune créatrice à Rennes, Lucile Pennec ou Louk, avec qui nous collaborons pour la confection de certains vêtements tels que capes, gilets homme et femme, et des vestes homme.

La promotion d'un produit fait partie de sa valorisation. Ainsi en 2015, nous avons été présents à 15 événements « textiles » (salon, marché, exposition ou animations) à travers la France. Nous avons aussi un site web (<http://handmade.lestoisonsbretonnes.fr>) qui présente, outre l'agenda de nos déplacements, les photographies des vêtements que nous pouvons faire. Enfin, comme beaucoup de scientifiques, on fait partie de plusieurs associations professionnelles.



Figure 2.

Cape en laine non-teintée doublée avec du lin. Le tissu en laine a été tissé par H.B. Osborne et le vêtement confectionné par Lucile Pennec (Louk, Rennes). La présentation est assurée par Mélanie Osborne.

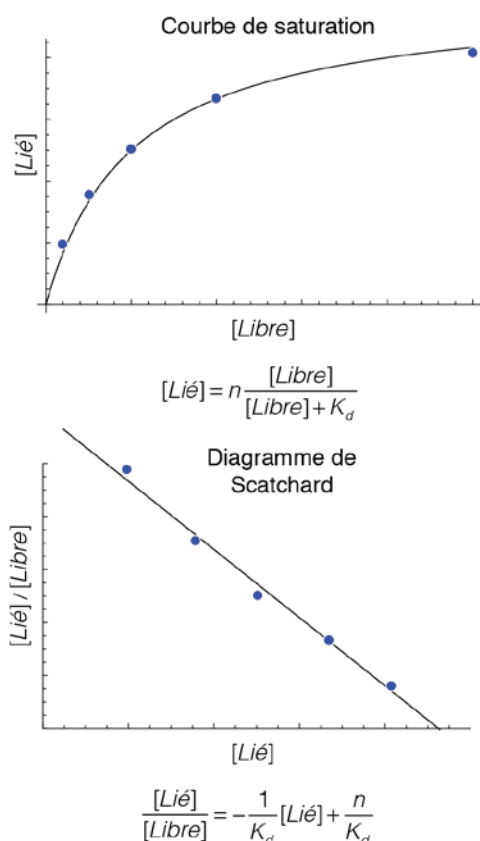
Scientifique

EN FINIR AVEC LE DIAGRAMME DE SCATCHARD ?

Frédéric Dardel
Président de l'Université Paris-Descartes

GEORGE SCATCHARD, UN GRAND PHYSICO-CHIMISTE DES SOLUTIONS

George Scatchard (1892-1971) était un brillant chimiste, spécialiste de la théorie des solutions. Professeur de chimie au MIT pendant toute sa carrière, de 1928 à 1957, il y a dirigé le laboratoire de chimie-physique et effectué d'importantes contributions à sa discipline. Pendant toutes ces années, il a travaillé en particulier sur les interactions entre ions, dipôles et surfaces non-chargées dans les liquides. Il s'est aussi intéressé à la solubilité des solutés, la congélation des liquides ou encore à l'osmolarité. Il a été un pionnier de l'étude physico-chimique des acides aminés en solution, s'intéressant entre autres à ces derniers en raison de leur caractère zwitterionique. Il a aussi été l'un des premiers à étudier le comportement en solution des protéines, en particulier l'albumine, et de leurs interactions avec les ions. Son travail sur le « salting out » des protéines est en particulier à la base des méthodes de fractionnement des extraits protéiques par précipitation au sulfate d'ammonium, toujours utilisées aujourd'hui.



C'est au cours de ce travail que Scatchard va décrire la méthode qui a transmis son nom à la postérité. En 1949, il publie un article intitulé « The attraction of proteins for small molecules and ions » (1). Dans cet article, il propose la fameuse représentation des données (dans sa notation originale) :

Où c représente la concentration de ligand libre, n le nombre de sites, k la constante d'équilibre d'association et la fraction des sites occupés par du ligand lié. Ainsi, pour n sites équivalents, si on trace pour le ligand le rapport lié/libre en fonction du libre (Figure 1), on obtient en principe une relation linéaire, facile à tracer et simple à comprendre :

A partir d'une simple régression linéaire, on obtient la pente du diagramme de Scatchard qui donne la constante d'équilibre k (ou K_d), et l'ordonnée à l'origine qui donne le nombre de sites n .

Figure 1.

Les mêmes données d'une expérience de saturation d'une protéine par un ligand, présentées de manière classique (à gauche) ou sous forme de diagramme de Scatchard. Les équations correspondantes sont indiquées sous une forme plus classique en enzymologie.

USAGES ET MÉSUSAGES DU DIAGRAMME DE SCATCHARD

Cette simplicité de représentation, et le fait qu'elle permette d'extraire de manière directe deux paramètres biochimiques essentiels, ont fait du diagramme de Scatchard un « hit » immédiat. Bientôt 70 ans après, l'article original décrivant la méthode est encore cité aujourd'hui et totalise plus de 23 500 citations.

Cette popularité persistante est étonnante. En effet, si à l'époque de Scatchard et jusqu'à il y a une trentaine d'années, ce diagramme a pu s'avérer très utile pour déterminer des paramètres enzymatiques, faute de meilleure méthode, il existe aujourd'hui des outils beaucoup plus efficaces, plus précis et surtout plus rigoureux sur le plan mathématique. C'est en effet il y a un peu plus de trente ans que les micro-ordinateurs ont fait leur entrée dans les labos et avec eux, des outils d'analyse non-linéaire, des tableurs, des outils statistiques permettant de traiter les données.

Le diagramme de Scatchard peut conduire à faire des erreurs importantes dans l'estimation des paramètres, et de ce point de vue il souffre du même défaut que toutes les techniques de linéarisation en enzymologie (Lineweaver-Burk, Eadie-Hofstie) : il déforme de manière inacceptable les erreurs de mesure.

Les données que traitent tous ces outils sont en effet des données expérimentales qui sont intrinsèquement sujettes à des variations, à des imprécisions ou à des fluctuations statistiques. Lorsqu'on fait une transformation non-linéaire des données, on n'a en général pas conscience qu'on transforme aussi les barres d'erreurs. Pour peu que l'expérience soit « bruitée », lorsqu'ensuite on effectue une régression linéaire après transformation de Scatchard, on peut obtenir un résultat significativement faussé. Ceci est expliqué sur la paire de diagrammes suivante (Figure 2).

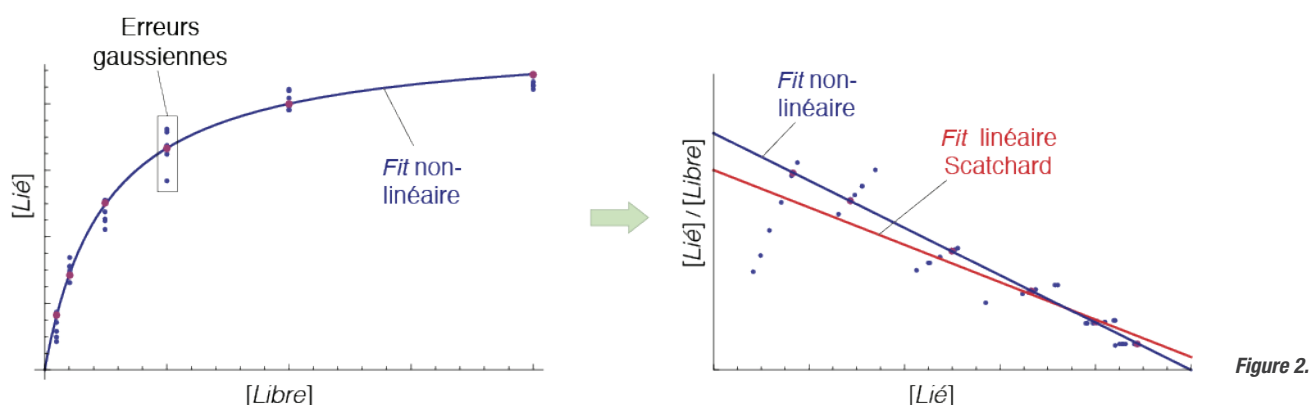


Figure 2.

Par rapport au schéma simple précédent, on a ajouté des erreurs expérimentales gaussiennes centrées à chaque point. Six répliques de chaque point de dosage sont incluses pour simuler la barre d'erreur associée à chaque mesure. A gauche on voit que ces erreurs sont à peu près distribuées de manière identique. Ceci permet d'effectuer un fit avec un outil non-linéaire rigoureux (minimisation du χ^2) et d'obtenir des paramètres fiables.

A droite, on voit les mêmes données après transformation de Scatchard. On remarque tout de suite la transformation des erreurs qui ne sont plus distribuées de manière verticale sur le graphe mais de manière radiale. On constate aussi que pour la première mesure

(la plus à gauche), la dispersion des points est considérablement augmentée par la linéarisation. Ceci est problématique, car ce premier point est très important pour déterminer de manière fiable la pente de la droite. Le schéma de droite compare ainsi le fit non-linéaire (bleu) correspondant à l'hyperbole de gauche et le fit après linéarisation (rouge), que l'on obtient par régression linéaire après transformation de Scatchard. On voit que les deux droites sont différentes et donc que la linéarisation conduit à des erreurs d'estimation des paramètres. Dans certains cas, ces erreurs peuvent être très significatives (par exemple, si au lieu d'utiliser une expérience répliquée six fois, on n'avait qu'un seul point par mesure).

Ce qui est vrai pour le Scatchard l'est aussi pour les autres méthodes de linéarisation (Lineweaver-Burk). Si elles conservent un certain intérêt pédagogique ou historique, qui peut d'ailleurs se discuter, je suis absolument convaincu qu'elles sont à proscrire dans la pratique. Je milite donc pour que leur place se réduise dans nos manuels et nos cours de Biochimie. Ce n'est pas parce qu'on nous les a enseignées il y a 10, 20 ou 30 ans que nous sommes obligés de continuer à les infliger à nos étudiants.

Si on doit honorer la mémoire de George Scatchard, c'est plutôt en rappelant sa contribution fondamentale à la compréhension de la solvation des macromolécules qu'en perpétuant l'usage d'un outil devenu obsolète.

Référence :

Annals of the New York Academy of Sciences (1949), 51:660-672

DATES

À retenir !



41^{ÈME} CONGRÈS DE LA FEBS

"MOLECULAR AND SYSTEMS BIOLOGY FOR A BETTER LIFE"

Ephesus/Kusadasi (Turquie), 3-8 septembre 2016

► Dates limites :

Young Scientists' Forum, 15 avril 2016

Date limite pour abstracts, 1 mai 2016

Date limite pour demande de « bursaries », 1 mai 2016

Inscription précoce, 20 juin 2016

► Renseignements sur :

<https://www.febs2016.org>



LA SFBBM, LA SEBBM ESPAGNOLE ET LA SPB PORTUGAISE
ont le plaisir de vous annoncer la tenue

DE LEUR PREMIER CONGRÈS COMMUN

en octobre 2017 à Barcelone.

AIDES AU VOYAGE

Un second appel d'offres pour aides au voyage pour congrès internationaux se déroulant à l'étranger paraîtra au mois de mai.

BOURSES JEAN-PIERRE EBEL

Un second appel d'offres pour les bourses Jean-Pierre Ebel pour congrès internationaux se déroulant à l'étranger paraîtra au mois de mai.

Cotisation 2016

MADAME / MONSIEUR

NOM

PRÉNOM

ADRESSE PROFESSIONNELLE

Complète

ADRESSE PERSONNELLE

Complète

TÉLÉPHONE PROFESSIONNEL

TÉLÉPHONE PERSONNEL

COURRIEL

COURRIEL PERSONNEL

(indispensable pour la diffusion d'informations actualisées et la réception de Regard sur la Biochimie)

L'adresse e-mail professionnelle sera communiquée à la FEBS :

[] Je refuse

TARIFS DES COTISATIONS POUR **L'ANNÉE 2016** y compris la cotisation à la Fédération Européenne des Sociétés de Biochimie (FEBS) et l'abonnement à "Regard sur la Biochimie". Vous recevrez un reçu donnant droit à déduction fiscale

	personne physique *	personne morale**
TARIF normal	80 €	100 €
TARIFS réduits justificatif obligatoire		
Jeune chercheur - 35 ans	40 €	60 €
Étudiant - 30 ans (master, doctorat)	25 €	50 €
Retraité	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, chèque ou virement.**La cotisation étant nominative, il est **important de mentionner le nom et prénom de la personne qui cotise.**

Merci d'envoyer au secrétariat de la SFBBM votre fiche de cotisation remplie, accompagnée de votre chèque règlement.

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 : www.sfbbm.fr

Règlement

- Chèque bancaire à l'ordre de la S.F.B.B.M.
- Bon de commande. N°SIRET : 784 281 818 00038
- Virement à la BANQUE POSTALE
IBAN : FR25 2004 1000 0101 7482 6J02 025
BIC : PSSTFRPPPAR





FEBS2016
41ST FEBS CONGRESS
SEPTEMBER 03-08, 2016 / KUŞADASI, TURKEY



SAVE THE DATES

41ST FEBS CONGRESS

Molecular and Systems
Biology for a Better Life
September 03-08, 2016
Ephesus, Kuşadası, Turkey

CONGRESS PRESIDENT

Professor Nazmi Özer, PhD
Department of Medical Biochemistry
Faculty of Medicine
Near East University, Nicosia, TRNC

HOST SOCIETY

Turkish Biochemical Society
Hırfanlı Sokak No: 9/3
06700 Gaziosmanpaşa, Ankara, Turkey
www.turkbiyokimyaderneği.org.tr

CONGRESS VENUE

Kuşadası Ephesus Convention Center
Bayraklı Mahallesi, Çam Limanı Mevkii
09400 Kuşadası, Aydın, Turkey

TOPICS

- Gene Expression and Regulation
- Cell Functions at the Molecular Level
- From Systems Biology to Single Molecules
- Biochemical Aspects of the Immune Response
- Novel Advances in Cancer Research
- Molecular Basis of Cardiac Function and Regeneration
- Biomaterials
- Molecular Neurosciences, Aging and Oxidative Stress

CONFIRMED PLENARY SPEAKERS

- Bruce Alberts, United States of America, Closing Lecturer
- Elena Conti, Germany, Theodor Böhler Lecturer
- Alicia J. Kowaltowski, Brazil, PABMB Lecturer
- Sabine Ladstätter, Austria, Opening Lecturer
- Seppo Meri, Finland
- Roelard Nüsse, United States of America, IUBMB Lecturer
- Jacques Pouyssegur, France, EMBO Lecturer
- Kari Stefánsson, Iceland, Sir Hans Krebs Lecturer
- Anthony P.F. Turner, Sweden, Datta Lecturer
- Kamal Ugurbil, United States of America

CONTACT, PCO

Şirîn Sk. No: 58 Emirgan 34467
Sarıyer, İstanbul, Turkey
Phone : +90 212 299 9984
Fax : +90 212 299 9977
E-mail : febs2016@kenes.com



www.febs2016.org