



• Editorial du Président	2
• Une équipe en Région Centre: Immunité structurale au CBM	3
• Une nouvelle ère pour la protéomique	5
• Le synchrotron SOLEIL	7
• Programme du 20 ^{ème} colloque Biotechnocentre	9
• C'est en Région Centre:	
• <i>Biocarburants 2ème génération : la région se positionne</i>	13
• <i>Un « Campus Cosmetic » pour valoriser la recherche</i>	13
• <i>Sanofi-Aventis s'agrandit à Tours</i>	14
• <i>Journée de l'innovation en Loir-et-Cher (stand de Biotechnocentre)</i>	14
• Brèves biotechnologiques :	
• <i>Purified Dinosaur Protein Linked to Chickens</i>	6
• <i>Découverte de la stratégie du VIH pour se multiplier dans certains globules blancs</i>	11
• <i>Médicaments encapsulés dans les globules rouges</i>	11
• <i>Le vin rouge en prévention du cancer de la prostate</i>	11
• <i>Vinification: précurseurs d'arômes et déviations aromatiques</i>	11
• <i>Le double pénis: une fausse « bonne idée » de l'évolution ?</i>	12
• <i>Les mycoplasmes, ont-ils une sexualité ?</i>	12
• <i>Un métabolisme bactérien vieux de 3.5 milliards d'années</i>	12
• <i>Des abeilles étouffeuses de frelons</i>	12
• <i>Les lymphocytes « tueurs » activent les cellules de l'immunité innée induisant une protection 10 000 fois supérieure contre les microbes</i>	13
• <i>Les principales cause de décès en France</i>	13
• Thèses	15
• Vous et votre région : votre participation	16

SOMMAIRE

Le 25 et 26 Octobre 2007 se tiendra le 20^{ème} Colloque de Biotechnocentre. En 1987, quelques chercheurs et enseignants de la région Centre ont créé cette association afin de développer des relations professionnelles entre les Universités de Tours et Orléans et les laboratoires académiques et privés. Grâce au soutien du Conseil Régional et de la participation de nombreux chercheurs, Biotechnocentre a su créer un réseau de collaborations entre équipes régionales et permis le financement de nombreux projets par la recherches de financements au niveau ministériel, régional et des différents départementaux. De nombreux liens se sont établis avec nos collègues du secteur privé aboutissant très souvent à des collaborations très fructueuses.

Ce vingtième colloque concrétise la vitalité de notre association et son implantation de la vie scientifique de la Région Centre.

Souhaitons que dans les prochaines années Biotechnocentre puisse continuer à jouer ce rôle fédérateur dans la région Centre.

Bon Colloque 2007.

Jean-Louis Dacheux
Le Président Biotechnocentre

20^{ème} Colloque
BIOTECHNOCENTRE
Au domaine de Seillac

**Les jeudi 25
et vendredi 26
octobre 2007**

Les mécanismes moléculaires de la réponse immunitaire innée chez la drosophile.

Alain Roussel, équipe "Immunité Structurale", CBM, CNRS-UPR4301, Orléans; roussel@cnrs-orleans.fr

Tous les organismes vivants sont confrontés de façon quotidienne à un grand nombre de microorganismes (bactéries, champignons, parasites protozoaires, virus) qui peuvent affecter leur santé et même leur survie. Deux systèmes de défense les protègent contre ces agressions : un système appelé « immunité innée », qui se retrouve chez toutes les espèces vivantes, et un système immunitaire adaptatif qui est présent exclusivement chez les vertébrés. L'étude de l'immunité innée a connu une explosion particulièrement depuis la découverte des TLR (Toll-like receptors) chez les mammifères. Cette découverte a été rendue possible en partie grâce aux travaux sur l'organisme modèle qu'est la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*. Afin d'aller plus loin dans la compréhension de ces mécanismes de défense, l'équipe 'Immunité structurale' du Centre de Biophysique Moléculaire à Orléans étudie les bases moléculaires et structurales de la réponse immunitaire innée chez la drosophile.

Les réponses immunitaires innées chez la drosophile

Tous les organismes disposent de défenses contre les agressions par des pathogènes ou des parasites. Plutôt que de faire confiance à un seul système de protection, ils ont tous établi une succession de barrières. Les premières d'entre elles sont les barrières physiques comme la peau ou les épithéliums. On trouve ensuite des protéines solubles, produi-

tes en permanence dans le milieu, qui peuvent soit déclencher des cascades de réactions enzymatiques en présence de l'intrus (par exemple le système de la prophenoloxidase conduisant à la mélanisation), soit être directement bactéricides. Lorsque ces barrières sont franchies et les protéines constitutives épuisées, on arrive aux réponses induites. Les réponses cellulaires induites peuvent impliquer le recrutement de cellules mobiles spécialisées (par exemple dans le cas de la phagocytose) mais peuvent être aussi locales. C'est le cas pour les cellules épithéliales qui peuvent produire des peptides antimicrobiens à la suite d'une induction. Chez la drosophile, il a été montré que l'induction de cette réponse « anti-intrus » passe, en partie, par l'activation d'un récepteur présenté à la surface cellulaire (le récepteur Toll). L'activation du récepteur Toll déclenche un signal intracellulaire ordonnant à la cellule stimulée de sécréter dans l'hémolymphe (système circulatoire de la mouche) des peptides antimicrobiens.

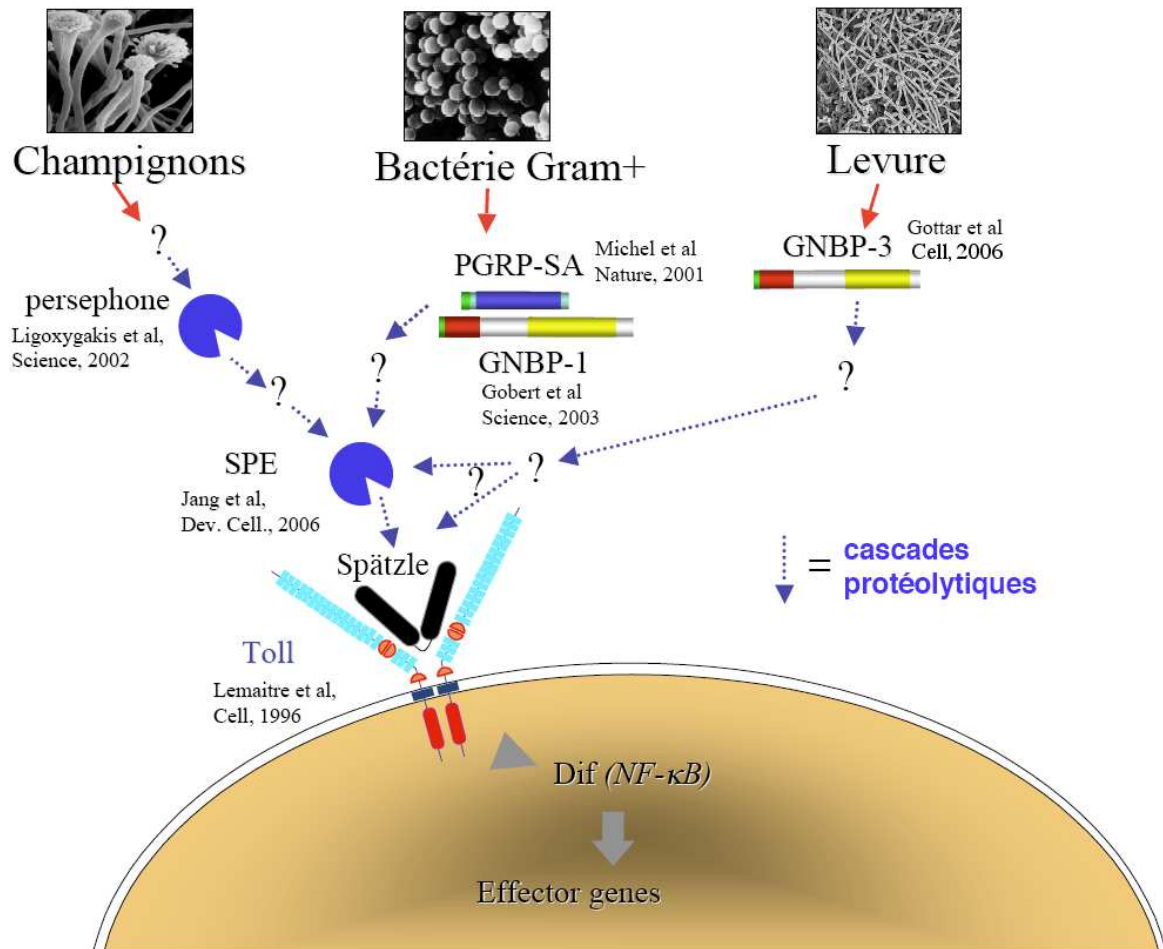
L'activation du récepteur Toll

Le mécanisme moléculaire qui conduit à l'activation du récepteur Toll comporte 2 étapes : (i) la reconnaissance de l'intrus et (ii) la transmission de ce signal de reconnaissance. Des analyses génétiques chez la drosophile ont permis de mettre en évidence l'implication de toute une série de gènes indispensables à cette activation



(Hoffmann, Nature, 2003). Une première catégorie de gènes code pour des protéines dites de « reconnaissance de l'intrus ». On peut citer des protéines de la famille des PGRP (Peptidoglycan Recognition Protein) et celles des GGBP (Gram Negative Binding Protein) capables de reconnaître des composants moléculaires de la paroi cellulaire des bactéries. Une autre catégorie de gènes code pour des protéines impliquées dans la transmission et l'amplification du signal de reconnaissance capable d'induire la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules effectrices. Parmi ces dernières protéines, il existe un grand nombre de protéases de la famille des « Clip-Trypsines » capables de s'activer par un processus dit « en cascade » (amplification du signal) qui conduit au final à l'activation de la voie Toll. La dernière protéase de ce processus en cascade qui a été appelée SPE pour "Spätzle Processing Enzyme" est directement responsable du clivage du ligand de Toll (appelé "Spätzle").

Titre de la figure 1 :
Les protéines impliquées dans l'activation de la voie Toll qui contrôle la synthèse des peptides antimicrobiens.



L'apport de la biologie structurale

La découverte de plusieurs protéines impliquées dans l'activation de la voie Toll a permis de lever un coin du voile, mais de nombreuses questions restent en suspens comme par exemple : Quels sont les déterminants de la spécificité de reconnaissance des microorganismes ? Comment la reconnaissance d'un motif structural à la surface d'un microbe peut entraîner l'activation d'une protéase nécessaire à l'amplification du signal ? Comment sont régulées les cascades protéolytiques ? Afin de répondre à ces questions et de mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la réponse immunitaire chez la drosophile nous avons engagé un programme d'études structurales de plusieurs protéines de reconnaissance et pro-

téases. Ce projet repose sur une collaboration étroite avec le laboratoire 'Réponse Immunitaire et Développement chez les Insectes' à Strasbourg. La mise en commun des données structurales et fonctionnelles permettra d'établir une vue générale de la réponse immunitaire innée chez la *Drosophila* et servira de modèle à la compréhension de certains mécanismes homologues chez l'homme.

Les grandes étapes d'une étude structurale

Pour étudier une protéine par cristallographie aux rayons X, il est d'abord nécessaire de la produire en grandes quantités (plusieurs milligrammes). Après purification, la protéine est cristallisée. Ensuite, les cristaux sont placés dans un faisceau de rayons X. Le spectre de diffrac-

tion ainsi obtenu est enregistré puis traité par des logiciels spécialisés pour donner une image tridimensionnelle de la protéine à la résolution atomique. Les deux goulets d'étranglement de ce genre d'études sont l'obtention de la protéine et sa cristallisation. L'expression de protéines d'origine eucaryote n'est la plupart du temps pas réalisable dans le système classique procaryote (*bactérie E. coli*). Le projet repose sur l'utilisation d'un système d'expression homologue en cellules de drosophile. La seconde étape critique qui est la cristallisation de la protéine d'intérêt sera facilitée par l'acquisition d'un robot de cristallisation. Le projet bénéficiera également de l'ouverture très prochaine des lignes dédiées à la cristallographie sur le nouveau synchrotron SOLEIL.

Une nouvelle ère pour la protéomique

Valérie LABAS, Laboratoire de Spectrométrie de Masse pour la Protéomique, INRA, Nouzilly, labas@tours.inra.fr

L'analyse protéomique permet de décrire l'état biologique d'une cellule, d'un tissu ou d'un organisme et de corréler les changements observés à une maladie ou à un traitement.

Jusqu'à maintenant, la mise en évidence et l'identification de bio-marqueurs reposaient essentiellement sur l'analyse différentielle par **électrophorèse bidimensionnelle (gel-2D) combinée à la spectrométrie de masse**.

Cependant, cette stratégie analytique rencontre de nombreuses limitations liées au faible pouvoir séparatif des protéines extrêmes (protéines hydrophobes et basiques, de hauts et bas poids moléculaires) et surtout par son accès restreint à la large gamme dynamique d'expression des protéines. De plus, l'analyse différentielle par gel-2D peut se révéler être longue et fastidieuse, en fonction du nombre de conditions à comparer.

Aujourd'hui, de nouvelles approches protéomiques plus globales et plus rapides émergent afin de s'affranchir de ces problèmes en éliminant les étapes d'extraction et/ou de séparation, tout en conservant une dimension quantitative.

Ces nouvelles stratégies analytiques permettent ainsi l'analyse directe par spectrométrie de masse d'extraits protéiques totaux, de cellules entières (procaryotes ou eucaryotes) ou de coupes de tissus entiers. En effet, suite aux développements de la chimie des protéines (marqueurs isotopiques) et aux avancées instrumentales et bio-informatiques, la protéomique s'engage dans une autre dimension mettant ainsi la chromatographie liquide double dimension couplée à la

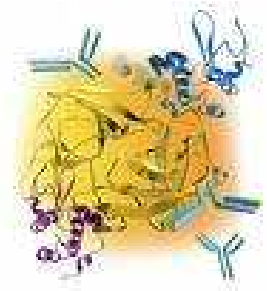
spectrométrie de masse (LC2D MS/MS ou « shotgun », le profil protéique (« **profiling** ») et **l'imagerie** au premier rang des approches émergentes.

Analyse de mélanges complexes par LC2D MS/MS (« Shotgun »):

Cette approche consiste à analyser des mélanges très complexes de peptides issus, par exemple, d'extraits protéiques totaux. Elle fait appel au pouvoir séparatif des systèmes nano-chromatographies pour les peptides et à la capacité de la spectrométrie de masse en tandem (LC-MSMS) à les fragmenter pour identifier les protéines. Jusqu'à aujourd'hui, cette technique permettait d'établir la carte de référence d'un protéome donné mais restait limité pour l'analyse différentielle et la quantification.

Désormais, **l'analyse différentielle quantitative** de plusieurs protéomes complexes (jusqu'à 8), en une seule analyse, est désormais possible grâce à l'arrivée sur le marché des réactifs de type **iTRAQ** (Applied Biosystems). Le principe est simple. Chaque extrait protéique total est digéré par la trypsine afin de générer un mélange complexe de peptides qui sera marqué par un **réactif isobarique** spécifique, via les amines primaires (N-ter et K). Ainsi, pour chaque protéome individuellement étiqueté, une même espèce peptidique marquée présentera la même masse. Les protéomes sont ensuite multiplexés pour être analysés par **nano-LC à une ou deux dimensions** (échangeuse d'ions et phase reverse) couplée à la **spectrométrie de masse en tandem**. Chaque espèce moléculaire, représen-

tant la somme du signal d'un même peptide présent dans les différents



protéomes, est sélectionnée à la fragmentation.

Cette étape apporte alors 2 informations importantes : I) l'identification de la protéine grâce aux informations de séquence obtenues ; II) un reflet du niveau d'expression de cette même protéine par la visualisation des étiquettes du réactifs qui représentent une signature de l'origine du peptide et de son niveau de présence.

Cette approche révolutionnaire s'affranchit de tous les problèmes liés à la séparation des protéines et présente plusieurs avantages tels que : I) d'analyser de multiples protéomes en une seule expérience ce qui augmente la gamme des conditions analysables tout en réduisant les coûts et le temps d'analyse ; II) de multiplier jusqu'à 8 le signal **d'espèces peptidiques minoritaires** difficilement accessibles tout en confortant le score d'identification ; III) de **quantifier de façon relative voire absolue** les marqueurs d'intérêt ; IV) de conserver l'intégrité des modifications post-traductionnelles et l'accès à leur quantification ; V) de compiler les données et de s'appuyer sur des analyses statistiques grâce aux outils bio-informatiques dédiés à cette application (Applied Biosystems):

<http://docs.appliedbiosystems.com/pebiadocs/00113381.pdf>

Profil protéique (Profiling) et Imagerie par spectrométrie de masse :

Le profiling sur cellules entières et l'imagerie sur coupes de tissus s'affranchissent totalement de tous les problèmes liés à l'extraction et aux difficultés analytiques des méthodes séparatives et nécessitent peu ou pas de préparation d'échantillon. Ces approches donnent un accès direct et instantané aux marqueurs d'intérêt dans des gammes de masses parfois inaccessibles par les autres approches (bas PM). La spectrométrie de masse de type **MALDI-TOF** (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation – Time Of Flight) ou **MALDI-TOF-TOF** est utilisée pour la caractérisation et l'identification des marqueurs protéiques. Le profiling et l'imagerie permettent ainsi d'accéder à la distribution, à la composition et à la structure chimique d'un grand nombre de composés (peptides et protéines) en mélange sur une surface biologique et sans aucun a priori.

Le profiling sur cellules entières appelé plus communément **ICM-MS (Intact Cells MALDI-TOF Mass Spectrometry)** s'applique sur cellules procaryotes (cellules bactériennes, spores, virus) ou eucaryotes (algues, champignons, spermatozoïdes, etc...). Introduit en 1996, ce concept a vu le jour dans le but d'identifier les micro-organismes en comparant leur profil spectral avec une banque de spectres de référence. Aujourd'hui, au-delà de l'aspect chimiotaxonomique (phyloprotéomique), l'ICM-MS

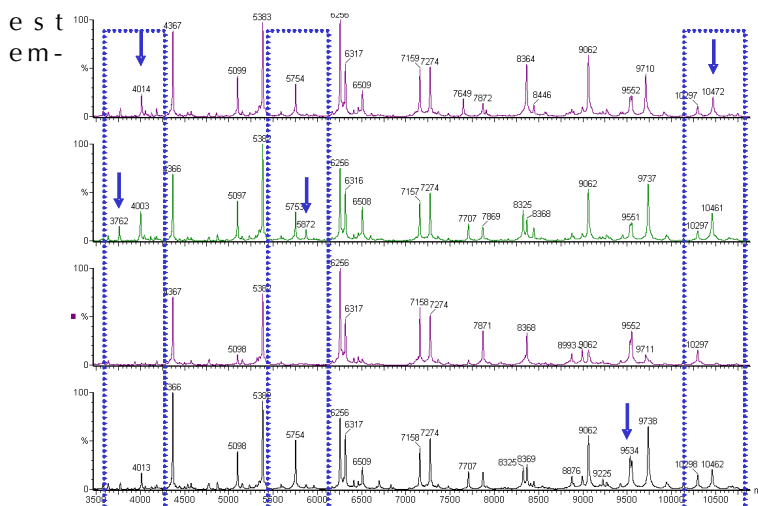
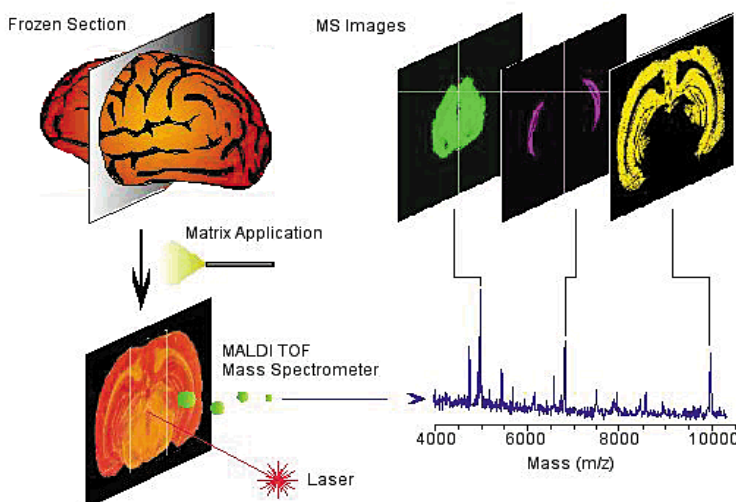


Figure 1: Analyse différentielle de souches *Escherichia coli* impliquées dans des infections néo-natales (V. Labas, INRA Nouzilly)

est employée pour **discriminer** les cellules entre elles, dans le but de mettre en évidence des marqueurs d'intérêt et cela en quelques minutes d'analyse. L'imagerie par Spectrométrie de Masse (**IMS**) permet également la discrimination et la caractérisation de tissus variés mais présente l'avantage d'avoir une **résolution spatiale** suffisamment fine pour localiser un marqueur spécifique au sein d'un tissu. Pour cela, toute la surface du tissu est analysée par

MS pour obtenir des milliers de spectres. La reconstruction d'images est alors effectuée pour un des composés analysés sur l'ensemble du tissu. Ainsi, il y aura autant d'images qu'il y a de pics dans les spectres. L'IMS peut être ainsi **corrélée aux études histologiques** et être un outil de choix pour la protéomique clinique.

Figure 2 : Stoeckli, Chaurand, Hahlahan, Caprioli, *Nature Medicine* 2001, 7, 493-496



Purified Dinosaur Protein Linked to Chickens

Scientists at Harvard Medical School and Beth Israel Deaconess Medical Center, both in Boston, extracted and sequenced collagen protein from a 68 million-year-old *Tyrannosaurus rex*. They purified the protein, broke it into peptides, and analyzed it with an ion mass spectrometer, then compared it with existing amino acid se-

quences and discovered that the sequences most closely matched the collagen of chickens. Although there was evidence of a link to birds in the past, this is the breakthrough that says it is possible to get protein from fossilized remains older than one million years.

Le synchrotron SOLEIL

SOLEIL est le centre de rayonnement synchrotron français. Il est installé au sud de Paris sur le plateau de Saclay, à côté du site du CEA. C'est un outil pluridisciplinaire permettant d'explorer la matière inerte ou vivante qui est aujourd'hui incontournable pour la recherche autant fondamentale qu'appliquée. Il accueillera à partir de 2008, plus de 2000 utilisateurs par an. En ce qui concerne la recherche fondamentale, SOLEIL couvre des besoins en physique, en chimie, en sciences des matériaux, en sciences du vivant (notamment en cristallographie des macromolécules biologiques) et en sciences de la terre et de l'atmosphère. Il offrira la possibilité d'utiliser une large gamme de méthodes spectroscopiques depuis l'infrarouge jusqu'aux rayons X. Le rayonnement issu de SOLEIL trouvera également des applications dans des domaines comme la pharmacie, le médical, la chimie et la pétrochimie, l'environnement, le nucléaire, l'industrie automobile, les nanotechnologies, la micromécanique et la microélectronique, etc... Le synchrotron SOLEIL est financé par le CEA, le CNRS, la région Ile de France, le département de l'Essonne, la Région Centre et l'Etat (Ministère de la recherche). Le budget total de SOLEIL pour la période 2002 - 2009 (construction et début d'exploitation) est de 372 Meuros.

Principe de fonctionnement

Une particule chargée de forte énergie émet un rayonnement électromagnétique quand elle est déviée par un champ magnétique. Dans le cas d'un synchrotron comme SOLEIL, ces particules sont des électrons qui se déplacent à des vitesses relativistes (proche de la vitesse de la lumière). Le synchrotron est constitué d'un canon à électrons, d'un accélérateur circulaire (booster) et d'un anneau de

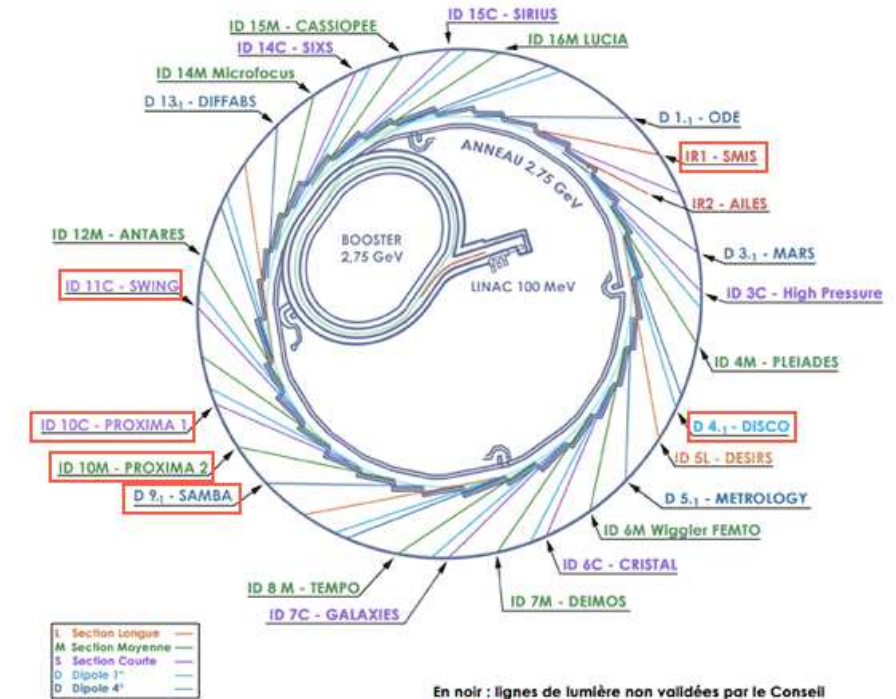


Figure 1 : vue générale du synchrotron SOLEIL (septembre 2006)

stockage (354 mètres de circonférence dans le cas de SOLEIL, figure 1) dans lequel tournent des électrons. L'anneau de stockage est composé d'un certain nombre de sections droites reliées entre elles par des aimants qui assurent la courbure. Les électrons déviés par les aimants de courbure produisent du rayonnement synchrotron. Les synchrotrons de 3ème génération comme SOLEIL sont caractérisés par l'installation d'éléments magnétiques supplémentaires (éléments d'insertions) dans les sections droites pouvant produire des rayonnements jusqu'à 1000 fois plus intenses que ceux produit par les aimants de courbure. De chaque aimant de courbure ou élément d'insertion sort une ligne de lumière. Sur les 43 emplacements possibles de SOLEIL, 24 lignes de lumières sont prévues pour couvrir les besoins des différentes communautés (voir figure 2).

Apport pour la biologie

Le rayonnement synchrotron permet l'étude de la matière vivante aux niveaux moléculaire et cellulaire. En plus des applications en analyse structurale

des biomolécules (techniques de radio-cristallographie et spectroscopies d'absorption, de diffraction et de diffusion X), des nouvelles applications dans les domaines du diagnostic et de l'imagerie moléculaire, cellulaire et tissulaire sont en cours d'émergence. Elles exploitent, en plus des rayons X, des domaines d'énergie très étendus du spectre d'émission du rayonnement synchrotron, en particulier dans l'Ultra-Violet (UV), le Visible (V) et l'Infra-Rouge (IR). Parmi les 24 lignes de lumières prévues sur SOLEIL, les 6 lignes suivantes seront plus particulièrement dédiées à des applications en biologie :

PROXIMA I et II : Cristallographie des macromolécules : étude de la structure tridimensionnelle des protéines, ADN, ARN et de leurs complexes.

DISCO : Dichroïsme circulaire; Spectrométrie de masse des protéines; Imageries de fluorescence : application en biochimie, chimie et biologie cellulaire

SAMBA : Spectroscopie d'absorption des rayons X : informa

tions locales précises sur la structure des biomolécules.

SMIS : microscopie infrarouge : étude microscopique de composés variés, comme, entre autres, des films de polymères, des inclusions minérales, des matériaux d'intérêt biologiques et biomédicaux, des matériaux d'intérêt archéologique.

SWING : diffusion des rayons X aux petits angles : caractérisation des interactions entre particules et information sur la forme des particules.

SAMBA : Spectroscopie d'absorption des rayons X : informa-

tions locales précises sur la structure des biomolécules.

SMIS : microscopie infrarouge : étude microscopique de composés variés, comme, entre autres, des films de polymères, des inclusions minérales, des matériaux d'intérêt biologiques et biomédicaux, des matériaux d'intérêt archéologique.

SWING : diffusion des rayons X aux petits angles : caractérisation des interactions entre particules et information sur la forme des particules.

Conclusion

L'ouverture prochaine (début 2008) des premières lignes de lumières de SOLEIL aux utilisateurs représente une opportunité unique pour les chercheurs de la région Centre. Les applications du rayonnement synchrotron, en particulier pour la biologie, sont de plus en plus nombreuses. Cette présentation succincte et non exhaustive des possibilités offertes à SOLEIL peut être complétée par une visite sur le site Web (très bien fait) du synchrotron :

<http://www.synchrotron-soleil.fr>



Figure 2 : Les 24 lignes de lumières prévues sur le synchrotron SOLEIL.

Contact : Alain Roussel : roussel@cnr-orleans.fr

Site internet sur les médicaments issus des biotechs

Un nouveau site internet www.bioimpact.org est dédié aux médicaments issus des biotechnologies. On y trouve en particulier non seulement une liste de ces médicaments actuellement disponibles mais aussi de ceux en cours de développement, avec leurs caractéristiques.

XXème colloque BIOTECHNOCENTRE

Jeudi 25 Octobre

9 h 00 : Ouverture du colloque – Séance académique

9 h 30 : Bernard **PAU**, PDG de l'Institut d'innovations thérapeutiques (I2T-SA)
« *Valorisation médicale et économique de la recherche : le nécessaire et le possible* ».

10 h 10 : Denis **GUILLOTEAU**, PU-PH Université de Tours:
« *Imagerie moléculaire des maladies neurodégénératives* »..

10 h 40 : Nadine **MULOT**, Secrétaire Générale de l'Union des Industries Chimiques de la Région Centre, Orléans :
« *REACH: une opportunité à l'interface entre la chimie et les sciences de la vie* ».

11 h 10 : *Communications par affiches*

11 h 40 : Jean-Marc **GROGNET**, Directeur scientifique, CEA :
« *Nanotechnologies des sciences de l'information aux sciences du vivant* ».

12 h 20 : Friedrich **PILLER**, Chargé de recherche INSERM, Orléans :
« *Glycosylation et humanisation des biomédicaments* ».

12 h 50 : *Déjeuner*

14 h 30 : Jean-Pierre **BELAICH**, Directeur de Recherche, Laboratoire de Bioénergétique et ingénierie des protéines, CNRS, Marseille :
« *Le cellulosome: une machinerie efficace pour l'hydrolyse des ligno-celluloses* »

15 h 10 : Francis **VALTER**, Chef de service Bioproduits-Bioénergie, Chambre régionale d'Agriculture d'Orléans :
« *Biomasse et énergie en Région Centre* ».

15 h 40 : **Présentations de projets financés :**

1 : Pascale **REVERDIAU**, Université de. Tours :
« *Rôle du TFPI-2 dans l'invasion et la dissémination métastatique de cellules tumorales pulmonaires* ».

2 : Hélène **BENEDETTI**, CBM Orléans :
« *Régulation de la protéine NF1* ».

16 h 10 : *Assemblée générale*

16 h 30 : *Communications par affiches.*

17 h 10 : Roger **FOURME**, Directeur Scientifique, Société civile Synchrotron SOLEIL, Saint-Aubin :
« *Synchrotron Soleil, formidable source de lumière pour la communauté scientifique* ».

17 h 50 : Christian **DAMBLON**, Professeur CBM Orléans :
« *Que peut apporter la RMN ? De l'enzymologie à signalisation cellulaire* ».

18 h 20 : 2 Communications orales sélectionnées sur la base des résumés.

18 h 35 : Bernard **WALTHER**, Directeur du centre de pharmacocinétique et métabolisme technologie Servier, Orléans :
« *Approche métabolomique dans l'industrie pharmaceutique : définition et exemple* ».

20 h 00: *Dîner et Soirée « Seillac »*



Vendredi 26 Octobre

9 h 00 : Anne **ESTREICHER**, Swiss-Prot Group Swiss Institute of Bioinformatics (ISB / SIB), Geneva:
« *Présentation des bases de données protéiques « UniProtKB/Swiss-Prot», apport à la communauté scientifique* ».

9 h 40 : Stéphan **CHEVALIER**, Directeur du Laboratoire de Toxicologie Cellulaire et Moléculaire, Pfizer R&D, Amboise :
« *Mécanismes moléculaires et biomarqueurs associés aux vasculopathies induites par les inhibiteurs de PDE4 chez les rongeurs* ».

10 h 10 : 2 Communications orales sélectionnées (sélection sur les résumés).

10h 25 : *Communications par affiches*

11 h 10 : Catherine **GUETTE** MCU Centre de Lutte contre le Cancer Paul Papin de Angers, Laboratoire d'Oncopharmacologie, Angers:
« *Etude de la neurotoxicité de l'oxaloplatine par une approche protéomique* »

11 h 50 : Nathalie **HEUZÉ-VOURC'H**: Chargée de Recherche INSERM U618 Université de Tours:
« *Remodelage de la matrice extracellulaire dans les cancers* ».

12 h 20 : *Photo de groupe*

12 h 30 : **Déjeuner**

14 h 00 : Patrick **BEAU** : Directeur, Spincontrol, Tours :
« *Cosmétologie, les nouveaux tests d'efficacité* ».



14 h 30 : **Présentations de projets financés :**

1 : Catherine **BEAUMONT**, INRA Nouzilly:
« *Résistance génétique au portage de salmonelles chez le canard* ».

2 : Franck **BRIGNOLAS**, Université Orléans:
« *Diversité de l'efficience de l'utilisation de l'eau chez le peuplier* ».

15 h 00 : Eric **REITER** : Directeur de Recherche, INRA, Nouzilly :
« *Nouvelles voies de signalisations des récepteurs couplés aux protéines G* ».

15 h 30 : Claude **JACQ** Professeur, Laboratoire de Génomique ENS, Ulm:
« *Approches génomiques globales et biologie cellulaire: la mitochondrie* ».

16 h 10 : **Remise du prix « Biotechnocentre » pour la meilleure affiche**

16 h 15 : Discussion générale et clôture du colloque

Découverte de la stratégie du VIH pour se multiplier dans certains globules blancs

Le VIH (virus de l'immuno-déficience humaine) s'attaque à deux sortes de globules blancs : les macrophages, qui interviennent précocement, en phagocytant puis en digérant les corps étrangers, et certains lymphocytes (lymphocytes T CD4), qui interviennent plus tardivement dans la réponse immunitaire. Le VIH s'accumule dans les macrophages infectés, véritables réservoirs viraux difficilement accessibles aux traitements antiviraux. En revanche, la multiplication du virus dans les lymphocytes T CD4 provoque leur destruction.

Des chercheurs ont montré que les particules virales s'accumulent dans certains compartiments des macrophages infectés. Or, ces compartiments possèdent normalement un pH acide où le VIH ne devrait pas survivre. Mais les mesures de pH réalisées par les chercheurs ont révélé un défaut d'acidification dans ces compartiments : le VIH parvient à modifier ce milieu hostile et à créer un environnement favorable à sa survie et à son stockage. Dans ces compartiments, les enzymes de dégradation, qui ont besoin d'un pH acide pour fonctionner et dégrader le virus, sont mises hors course. En contrôlant son environnement, le VIH peut se multiplier au sein des macrophages infectés.

Cette étude apporte de nouvelles connaissances sur la persistance du VIH chez les personnes contaminées et ouvre la voie à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, pour éliminer les stocks viraux présents dans les macrophages.

Médicaments encapsulés dans des globules rouges

Erytech Pharma a réussi à rendre stable et reproductible à une échelle industrielle l'encapsulation de traitements dans des globules rouges, dans le but d'en améliorer l'index thérapeutique. Trois grandes approches ont été mises au point.

La première consiste à encapsuler des enzymes thérapeutiques. C'est le cas de l'asparaginase pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique. Encapsulée, sa demi-vie passe de deux jours à un mois (début des essais en phase III)

La deuxième exploite la faculté du globule rouge à fournir de l'oxygène aux tissus. En encapsulant un effecteur de l'hémoglobine, le rendement d'oxygénation est multiplié par trois. Est visé le traitement de maladies hypoxiques ou ischémiques et la radiothérapie. (essais phase I)

Enfin il est envisageable de moduler la demi-vie d'un globule rouge en modifiant sa membrane. Objectif : faire vieillir prématurément le globule rouge pour limiter la durée d'un traitement encapsulé et donc sa toxicité. (Essais précliniques dans le traitement de métastases hépatiques)

Cette information rappellera, sans doute, aux plus anciens, les travaux engagés à Tours par le Dr Ropars et qui furent ruinés par l'irruption soudaine de l'affaire « du sang contaminé » !

Le vin rouge en prévention du cancer de la prostate ?

Voici une étude clinique dont les conclusions vont ravir nombre de viticulteurs français. Après avoir vanté ses mérites dans la prévention des maladies cardio-vasculaires, des scientifiques de l'Université d'Alabama à Birmingham (UAB) viennent de montrer que des composés du vin rouge pourraient contribuer à réduire le risque de cancer de la prostate. Face aux campagnes actives de prévention de l'alcoolisme, il va falloir peser avantages et inconvénients d'une telle assertion et surtout préciser l'aspect quantitatif de la recommandation.

Vinification : précurseurs d'arômes et déviations aromatiques

Il est désormais possible de prédire le potentiel aromatique d'un vin, avant même la vendange, directement dans les baies. Les chercheurs de l'INRA de Montpellier ont mis au point une méthode d'extraction et de dosage des « précurseurs d'arômes ». Ces molécules, non odorantes, lourdes et hydrophiles, vont devenir plus volatiles au cours de la vinification. Elles se rattachent à trois grandes familles. Les glycosylés ont surtout une influence sur les vins évolués, ils sont à l'origine d'odeurs aussi variées que celles de la pomme, du miel, de la résine. Les caroténoïdes génèrent des arômes floraux ou fruités. Enfin les composés soufrés correspondent à des dérivés cystéinylés à l'origine des thiols (arômes végétaux) et à des composés de diméthylsulfure (à l'origine de l'odeur de truffe, apanage du bouquet des grands vins moelleux du Jurançon).

Mais des déviations aromatiques produites par des microorganismes peuvent venir perturber ce subtil équilibre.

Deux types sont recensés pour la Vallée de la Loire :

-l'arôme de champignon frais (ACF) rencontré surtout chez les cépages blancs (Chenin et Sauvignon), il s'agit de molécules faisant parties des octénols et octénones

-le goût moisi-terreux (GMT) rencontré majoritairement chez les Gamay et provoqué souvent par *Penicillium expansum*. Les molécules identifiées sont la géosmine, l'iso-

propyl-méthoxy-pirazine et le méthyl-iso-bornéol. En l'état actuel seule la géosmine est dosable en routine.



Le double pénis une fausse « bonne idée » de l'évolution ?

Les mâles humains sont souvent très attentifs à la taille de leur pénis mais n'ont pas comme de nombreux arthropodes tels les araignées ou certaines crevettes à se poser tous les jours la même question : vais-je user de mon pénis droit ou du gauche ? Des animaux à double pénis comme les lézards ou les serpents ont eux une réponse simple : ils sont parfaitement « ambidextres ».

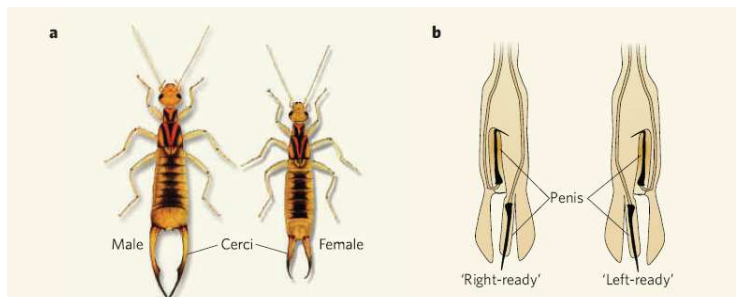
Par contre la situation est beaucoup plus complexe pour les perce-oreilles et notamment *Labidura riparia* à double pénis dont Yoshitaka Kamimura décrit la vie privée dans le *Journal of Morphology* :

Cette espèce copule en effet préférentiellement avec son pénis droit alors que d'autres espèces utilisent de façon aléatoire le pénis droit ou le gauche ou même ne possèdent qu'un

pénis droit. Il ne s'agit pas simplement d'observations anecdotiques de naturaliste mais d'études comportementales à partir desquelles Kamimura suggère une bien singulière histoire évolutive de la copulation chez les perce-oreilles mâles.

Les plus anciens avaient deux pénis prêts pour la copulation, ils ont évolué vers un état où un des deux pénis est prêt, au hasard le gauche ou le droit. Le saut évolutif suivant fût l'apparition de mâles avec deux pénis morphologiquement identiques mais qui plaçaient préférentiellement le droit en position de pénétration. Et dans les espèces les plus récentes, le pénis gauche a disparu laissant au seul pénis droit la possibilité de pénétrer la femelle. Ainsi une asymétrie purement comportementale a évolué vers une asymétrie morphologique.

Une question fondamentale reste entière : pourquoi le pénis droit ?



Labidura riparia à double pénis : D'après Nature 444 2006 page 689

Un métabolisme bactérien vieux de 3,5 milliards d'années

Jusqu'à présent, on pensait qu'il y a 3,5 milliards d'années, certaines des premières bactéries tiraient leur énergie de la réduction des sulfates, comme elles le font aujourd'hui aux abords des sources hydrothermales au fond des océans. En analysant les proportions d'isotopes des composés soufrés dans des roches australiennes, il a été montré

que ces anciennes bactéries tiraient leur énergie non pas du sulfate mais du soufre élémentaire. Le métabolisme proposé, la disproportionation, est un métabolisme rudimentaire encore peu connu et peu étudié. L'utilisation du soufre élémentaire plutôt que du sulfate (composé oxydé) par ces microorganismes primitifs renforce la thèse selon laquelle l'environnement de la toute jeune Terre était pauvre en oxygène.

Les mycoplasmes ont-ils une sexualité ?

Les mycoplasmes sont des bactéries dépourvues de paroi, qui possèdent un nombre de gènes extrêmement réduit ; il en existe de très nombreuses espèces, commensales ou pathogènes. Certains mycoplasmes sont responsables de maladies majeures pour les animaux d'élevage, pouvant engendrer des pertes économiques importantes. Jusqu'à présent, les échanges de matériel génétique entre ces microorganismes étaient considérés comme marginaux. Or, les chercheurs de l'INRA, par des analyses de génomique comparative, ont démontré l'échange d'un nombre important de gènes entre des espèces éloignées de mycoplasmes pathogènes de ruminants. Ces résultats suggèrent ainsi l'existence d'une sexualité chez les mycoplasmes. Cet échange direct de gènes, probablement par conjugaison, pourrait avoir des conséquences en matière d'émergence de nouvelles souches mieux adaptées à leur hôte ou plus virulentes.

Des abeilles étouffeuses de frelons

Un nouveau comportement de défense collective chez l'abeille, inconnu jusqu'ici dans le règne animal. Les abeilles étouffent leurs prédateurs, les frelons, en les enserrant et en bloquant les orifices d'entrée d'air ainsi que les mouvements respiratoires de l'abdomen.



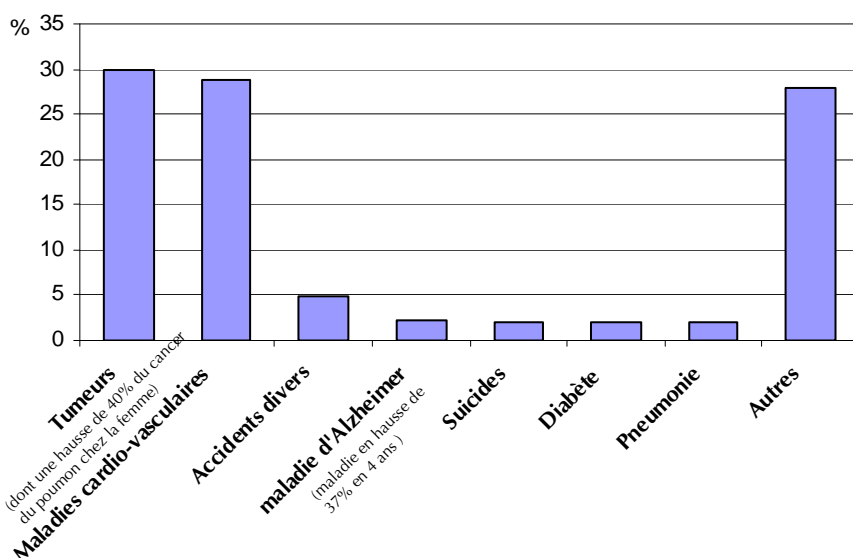
Les lymphocytes 'tueurs' activent les cellules de l'immunité innée induisant une protection 10 000 fois supérieure contre les microbes.

Des souris immunisées avec de faibles doses de *listeria monocytogenes* l'éliminent rapidement et développent consécutivement à cette infection des lymphocytes T CD8 'mémoires' conservés au cours de la vie de l'animal. Lors d'une infection secondaire par une dose importante de cette même bactérie, ces lymphocytes sont capables de protéger ces souris immunisées ; alors que cette dose est normalement létale avec une activité 10 000 fois plus efficace. L'activité 'tueuse' des lymphocytes TCD8 mémoires n'est pas la seule à protéger contre une infection secondaire par ce même agent infectieux. Leur potentiel protecteur dépend aussi de leur capacité à sécréter une chimiokine proinflammatoire (CCL3) au cours de leur réactivation. Cette propriété fonctionnelle permet à la fois l'activation rapide des cellules de l'immunité innée (monocyte/macrophages et polynucléaires neutrophiles) et l'expression des fonctions effectrices microbicides nécessaires à la destruction de la bactérie.

Ce résultat suggère qu'un autre agent pathogène pourrait être éliminé de manière non spécifique par les cellules de l'immunité innée à la suite de la réactivation des lymphocytes T CD8 mémoires anti-*Listeria*.

Les principales causes de décès en France

Selon l'Institut de veille sanitaire et la Direction générale de la santé, les tumeurs cancéreuses deviennent la première cause de décès devant les maladies cardio-vasculaires étude qui examine en détails les causes de décès des Français.



la mortalité par maladies cardiovasculaires prédomine chez la femme (31,7% contre 26,4% chez l'homme) alors que la mortalité par cancer est plus importante chez l'homme (34,5% contre 25,5% chez la femme).

Chez les enfants la mort reste liée majoritairement à des affections liées à la période périnatale ou à des anomalies congénitales dans un cas sur deux. Une différence liée au sexe existe également chez les 25/44 ans, le suicide constituant la première cause de mortalité chez l'homme alors que les tumeurs cancéreuses dominent déjà chez la femme.

tière sèche végétale.

L'INRA a montré qu'il était alors possible de produire alors 5 tonnes équivalents pétrole à l'ha contre 1,2 TEP pour le colza.

Deux voies sont explorées parallèlement pour cette seconde génération :

La voie biologique (transformation de la biomasse en éthanol par fermentation), voie sélectionnée par les régions Picardie et Champagne-Ardennes.

La voie thermo-chimique (transformation de la biomasse par l'action de la chaleur et sous pression) à laquelle s'intéresse la Région Centre.

L'association Bio-énergie Centre, réunissant entreprises, organisations et laboratoires publics de recherche, s'implique pour faire émerger une unité-pilote par voie thermo-chimique sur le site d'Artenay (45). Le groupe coopératif Tereos réaliserait une première transformation de la biomasse agricole ou forestière conduisant à un liquide (ou un solide densifié) apte à être ensuite finalisé en biocarburant au cours d'une deuxième étape industrielle. Un partenariat est recherché avec des laboratoires CNRS et le CEA qui maîtrise bien certains processus industriels à haute température et

C'est en Région Centre

Biocarburants 2ème génération : la région se positionne

A côté des bio-carburants dits de « 1ère génération » se développent ceux dits de seconde génération. La différence entre les deux : la matière première. Les carburants actuels n'exploitent qu'une partie des plantes, comme, par exemple, les acides gras issus des graines d'oléagineux pour le biodiesel. La seconde génération vise à utiliser la lignocellulose c'est à dire toutes les macromolécules carbonées conduisant aux fibres de celluloses, hémicelluloses et lignines constituant les parois cellulaires des plantes, c'est à dire la majeure partie de la ma-

Sanofi-Aventis s'agrandit à Tours

Après l'ouverture en 2005 d'un nouveau laboratoire analytique de 2000m² pour un investissement de 10M€, l'usine de Tours-Nord va s'agrandir fin 2007 grâce à un nouvel investissement de 6M€. Cet équipement de granulation ouvrira mi-2008.

C'est, il y a quarante ans, en 1967, que les Laboratoires Dausse s'installent sur 13 000m² de bâtiments. En 1970 ce sera le rapprochement de Dausse et de Robert et Carrière pour fonder Synthélabo. En 1980, c'est la fusion avec Métabio-Jouillé, en 1999 la création du groupe Sanofi-Synthélabo, avant la création en 2004 de Sanofi-Aventis.

L'unité de phytothérapie de Dausse a donné naissance à Indena implanté juste à côté et spécialisée dans les produits d'extraction végétale.

Sanofi possède à Tours une unité développement industriel à l'interface entre la recherche et la production. L'actualité de l'innovation c'est actuellement Acomplia, médicament traitant l'obésité abdominale associée à des facteurs de risques cardio-métaboliques, notamment le diabète de type 2.

Un « Campus Cosmetic » pour valoriser la recherche

Deux ans après avoir été labellisé pôle de compétitivité, la Cosmetic Valley s'affiche comme la première concentration d'entreprises françaises dans le domaine de la beauté et du bien-être. Demain, elle souhaite se voir reconnue comme la plus belle concentration de chercheurs et de formations dans ce domaine et se construire « une image de pôle scientifique mondial ». Pour ouvrir des perspectives à

long terme, la dernière assemblée générale cet été à Orléans, a détaillé la présentation du projet « Campus Cosmetic ». Ce « campus » sera essentiellement virtuel et regroupera quatre universités (Tours, Orléans, St Quentin en Yvelines et Rouen), une quinzaine de laboratoires publics, une soixantaine de cursus spécialisés, l'ISIPCA à Versailles, l'École d'esthétique et l'IMT à Tours, ainsi que de nombreux partenaires de recherche privés. A terme, il pourrait déboucher sur la création de plateaux techniques spécialisés, avec des chercheurs estampillés « Cosmetic Valley ».

Journée de l'innovation, une première en Loir-et-Cher

Près de 450 personnes ont participé à la Journée de l'innovation, le 18 septembre dernier à Blois. Pour la première fois, 38 exposants - les principales ressources régionales pour l'innovation - étaient rassemblés afin de proposer leurs services aux entreprises.

Les visiteurs pouvaient aussi participer à des démonstrations, des exposés, des tables rondes et des rendez-vous individuels sur des thèmes clés pour les PME : la stratégie et le marketing spécifiques de l'innovation, présentée par Paul Millier, professeur de l'École de management de Lyon, la participation aux projets de R&D européens, présentée par Rafael Garcia-Villar, invité d'Oséo et de l'Aritt.

Un message d'Hervé Novelli a conclu cette journée : le Secrétaire d'État chargé des entreprises et du commerce extérieur a évoqué les nouvelles mesures gouvernementales pour stimuler l'innovation comme la réforme concernant l'amplification, la simplification et la sécurisation du crédit d'impôt recherche (Cir).

La Journée de l'innovation marquait aussi le lancement officiel de TrempoliNNo, un programme d'action de trois ans en faveur de l'innovation des entreprises, initié par la Chambre de commerce et d'industrie et le Conseil général de Loir-et-Cher, en partenariat

avec la Région Centre, la DIRE, l'Union européenne, l'Aritt Centre et Oséo. Objectif : aider un maximum d'entreprises loir-et-chériennes à se développer par l'innovation : en incitant celles qui n'innovent pas encore à le faire et en consolidant la démarche de celles qui le font déjà.

Photo du stand de Biotechnocentre

Contact :
florence.ducasse@cg41.fr



En Sciences de la Vie et de la Santé

Université de Tours

4 mai 2007

Frédéric SEBE

Mise en place de la reconnaissance acoustique mère-jeune et identification des caractéristiques de la signature vocale individuelle chez les ovins.

Directeur de thèse : P. POINDRON

29 mai 2007

Etienne ZUNDEL

Listeria monocytogènes dans les élevages laitiers : excrétion par les animaux et survie dans l'environnement d'élevage.

Directeur de thèse : J. de Rycke

29 mai 2007

Sandrine LACOUME

Développement et succès reproducteur des mâles parasitoïdes, *Dynarmus basalis*, suite à des contraintes environnementales.

Directeur de thèse : C. Chevrier

31 mai 2007

Gaëlle PERRIN

Comportement maternel et reconnaissance du jeune chez les ovins : structures cérébrales et processus mnésiques impliqués.

Directeur de thèse : F. Lévy

5 juin 2007

Luiziane VERISSIMO CORREIA DA NOBREGA

Effet des stimulations bucco-faciales et du support oral sur la succion-déglutition du nouveau-né prématuré.

Directeur de thèse : E. Saliba

21 juin 2007

Caroline MAJORAL

Métrologie des aérosols dans des conditions physiologiques pour la prédiction de leur dépôt dans les voies respiratoires.

Directeur de thèse : A. Le Pape

21 juin 2007

Sabah HEDHILI

Caractérisation fonctionnelle de facteurs de transcription pour l'ingénierie métabolique végétale.

Directeur de thèse : P. Gantet

22 juin 2007

Arnold FERTIN

Ecologie physique du piège des fourmilions : une construction animale en milieu granulaire.

Directeur de thèse : J. Casas

27 juin 2007

Marie LAMBELE

Etude du trafic intracellulaire des glycoprotéines d'enveloppe

d'isolats primaires du VIH-1 et de son impact sur l'assemblage viral.

Directeur de thèse : D. Brand

29 juin 2007

Gaël ROCHEFORT

Domiciliation et différenciation musculaire lisse des cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse dans des modèles de remodelage vasculaire chez le rat.

Directeur de thèse : P. Bonnet

17 juillet 2007

Nicolas GIBOUREAU

Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer : développement de médicaments radiopharmaceutiques fluorés pour l'exploration scintigraphique en tomographie d'émission de positons (TEP).

Directeur de thèse : D. Guillo-teau

17 juillet 2007

Mitchell QUINLIVAN

Développement de nouvelles méthodes scintigraphiques de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Validation dans des modèles animaux.

Directeur de thèse : D. Guillo-teau

Université d'Orléans

18 juin 2007

Simion AMIARD

Dynamique et régulation des assemblages nucléoprotéiques des télomères humains : Fonctions de la protéine TRF2.

Directeur de thèse : M. J. GI-RAUD-PANIS

13 juillet 2007

Patrick GONZALEZ

Aspects moléculaires et cellulaires de l'activité cytotoxique de la mitogaligine, une protéine inductrice de la mort cellulaire.

Directeur de thèse : A. LE-GRAND

24 juillet 2007

Nicolas NOULIN

Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'inflammation pulmonaire non allergique. Etude de l'implication des récepteurs Toll-Like.

Directeur de thèse : B. RYFFEL

25 septembre 2007

Yuliya SEDLETSKA

signalisation moléculaire par le système de réparation des mésappariements de l'ADN et l'agent anticancéreux cisplatine : étude des interactions protéine MutS-composé de lésion du

cisplatine.

Directeur de thèse : J. M. MAILLANGE



Votre Région et Vous c'est Biotechnocentre

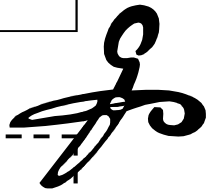
Biotechnocentre (*alias* les Biosciences en Région Centre) est une association qui rassemble les acteurs - tant du secteur public que du secteur privé - travaillant en Région Centre dans les domaines des Sciences de la Vie et de la Santé

L'Association a pour objectifs de :

- De constituer une vitrine des Biosciences de la Région Centre,
- De favoriser les contacts entre les scientifiques des laboratoires universitaires, des organismes de recherche : CNRS, INRA, Inserm, Hôpitaux et les scientifiques des entreprises industrielles,
- De contribuer à la formation des jeunes et à la diffusion de l'information scientifique et technique en organisant un colloque annuel de deux jours et en diffusant une lettre trimestrielle,
- De créer des synergies en tirant partie des potentiels intellectuel et matériel des Biosciences en Région Centre,
- De favoriser les travaux de recherche coopérative en assurant le lancement d'appels d'offres annuels, l'expertise objective des demandes par des spécialistes reconnus et travaillant hors de la Région Centre ; les meilleurs projets sont financés par la Région Centre, les Départements ou l'État.

*Merci de soutenir Biotechnocentre dans son action en réglant dès maintenant votre cotisation 2006.
Dupliquez ce document pour vos collaborateurs et vos collègues*

Dupliquez ce document pour vos équipes et faites-le remplir autour de vous



Nom du demandeur : (M., Mme, Mlle):
Prénoms :
Titres universitaires et scientifiques ou profession :
Adresse professionnelle:

Tél : **courriel :**

Veillez trouver ci-joint ma cotisation pour l'année 2007 :

- **30 € membres actifs** (chercheurs, enseignants, industriels)
- **20 € étudiants**

Par chèque bancaire ou CCP à l'ordre de Biotechnocentre
(Un reçu, donnant droit à une réduction fiscale, vous sera adressé)

Signature du demandeur:

À renvoyer avec votre chèque à Daniel Locker
CBM-CNRS, 45 071 ORLEANS
Tél : 02.38.25.55.82 - Fax : 02.38.63.15.17
locker@cns-orleans.fr