



Le risque d'extinction des saumons

pour pouvoir répondre à la demande croissante des consommateurs. Les saumons d'élevage sont fréquemment parasités par *Leleophtheirus salmonis*, un petit crustacé qui se fixe dans la région céphalique (non protégée par des écailles) où il crée des lésions et des plaies qui peuvent s'infecter et se nécroser. Mais, jusqu'à présent, il semblait surtout infester les adultes. Ce parasite des saumons des genres *Salmo* et *Oncorhynchus*, encore appelé *salmon lice*, vit dans les régions froides de l'hémisphère nord. Il comporte un cycle de vie de 10 stades dont les trois premiers sont planctoniques. Sa présence provoque une mortalité importante et il représente un sérieux problème pour l'aquaculture en Colombie britannique. Mais une étude canadienne récente fait état de perspectives encore plus alarmantes [1]. Ces parasites s'attaquent à présent aux jeunes saumons, beaucoup plus vulnérables et la perte varie selon les élevages mais peut atteindre jusqu'à 95 %. De plus, les saumons sauvages sont aussi contaminés, en particulier le saumon rose (*Oncorhynchus gorbuscha*). L'étude a débuté en 2003 dans la région de l'archipel Broughton (au nord de l'île de Vancouver) et a porté sur les élevages, les rivières où les saumons sauvages

1. Krkoseck M, et al. *Science* 2007 ; 318 : 1772-5.

sont en contact avec les saumons d'élevage et celles où les saumons sauvages,

> **Le collagène IV est fait d'un réseau de 3 chaînes α provenant d'un ensemble de 6 chaînes (COL4A1 à COL4A6). Le réseau le plus abondant combine 2 chaînes $\alpha 1$ (COL4A1) et une chaîne $\alpha 2$ (COL4A2). Il est largement répandu dans l'organisme. Des mutations de COL4A1 ont été exceptionnellement décrites chez la souris et chez l'homme et sont à l'origine de lésions du cerveau et des microvaisseaux, comme dans la porencéphalie qui réunit des kystes cérébraux et des lésions de la substance blanche. Plaisier et al. [1] viennent d'individualiser dans trois familles une nouvelle maladie appelée HANAC (*hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms and muscle cramps*) qui se transmet selon un mode autosomique dominant. Le tableau clinique habituel associe de volumineux kystes bilatéraux et une hématurie. La filtration glomérulaire est normale ou diminuée. Les patients se plaignent de crampes musculaires et la concentration de créatine kinase dans le plasma est élevée. Dans le cerveau, l'angiographie montre des anévrysmes multiples siégeant préférentiellement sur la carotide interne, et l'IRM des lésions de leucoencéphalopathie. L'examen du fond d'œil révèle un aspect tortueux de l'artère de la rétine. Dans deux de ces familles, les patients présentaient en outre un syndrome de Raynaud (vasoconstriction périphérique) et une arythmie supraventriculaire. L'examen histologique optique et électronique a montré des lésions des membranes basales de type divers (épaississement irrégulier, coupures et détachement des cellules endothéliales, désorganisations focalisées) dans les reins (tubules, vaisseaux et capsule de Bowman) et la peau. La membrane basale glomérulaire restait, en revanche, intacte.**

1. Plaisier E, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 31-9.

Des études de liaison furent entreprises en utilisant des marqueurs microsatellites qui encadrent le locus contenant

au cours de leur migration, n'ont aucun contact avec les saumons d'élevage.



Saumon parasité par *Leleophtheirus salmonis*

Il semble que l'atteinte des saumons sauvages soit la conséquence de la pullulation des parasites dans les élevages. Aussi, à la suite d'une réunion en septembre, les scientifiques ont recommandé aux éleveurs d'installer des barrières protectrices pour empêcher l'extension des parasites. Certains calculs annoncent une diminution importante des populations de saumons dans les années qui viennent, mais des recherches sont encore nécessaires pour avoir la certitude que cette augmentation de la contamination menace l'écosystème des côtes canadiennes avant de prendre des mesures radicales vis-à-vis des aquacultures industrielles. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Une nouvelle angiopathie héréditaire par mutation du collagène IV

les gènes *COL4A1* et *COL4A2*. Elles permirent d'incriminer cette région chez les sujets atteints. L'ADNc obtenu à partir de l'ARN de fibroblastes cutanés provenant de patients et de témoins fut utilisé pour amplifier le gène *COL4A1*. Des mutations avec remplacement de la valine ou de l'arginine par la glycine ou remplacement de la glycine par l'acide glutamique furent découvertes dans les exons 24 et 25. Ces mutations affectent le domaine collagène à triple hélice de la molécule qui contient les séquences répétées Gly-X-Y. Elles n'influencent pas la sécrétion de la forme $\alpha 1$. $\alpha 1$. $\alpha 2$ du collagène IV, mais remodelent en l'altérant la matrice extracellulaire. Ce travail décrit une nouvelle maladie rénale atteignant les membranes basales de cet organe, mais aussi d'autres tissus. Elle diffère de la maladie d'Alport associant néphropathie hématurique et surdité, la plus connue jusqu'alors des maladies génétiques du collagène rénal, mais qui affecte COL4A5 ou plus rarement COL4A3 ou COL4A4, expliquant ainsi l'atteinte glomérulaire prédominante dans cette maladie. Au contraire, le nouveau syndrome HANAC atteint COL4A1 et, de ce fait, les membranes basales rénales autres que celle du glomérule, ce qui fait son originalité. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

L'éléphant sait flairer l'ennemi

donc développé des moyens de détecter sa présence et de l'éviter le plus possible. Mais l'éléphant fait mieux : il sait reconnaître les hommes selon leur groupe ethnique et le danger qu'ils représentent. Une étude vient d'être faite dans le parc national d'Amboseli au Kenya où se trouvent deux types de population : des Massaï, éleveurs guerriers semi-nomades dont certains, pour prouver leur virilité - et bien que ce soit interdit -, chassent encore parfois l'éléphant à la lance, et des Kamba, paisibles agriculteurs qui laissent l'éléphant en paix [1]. Les auteurs ont analysé, en les filmant, les réactions d'un troupeau de 18 éléphants (*Loxodonta africana*) vis-à-vis de ces populations, et recherché par quels moyens ils étaient capables de les reconnaître. C'est par l'odeur que les éléphants les distinguent, car la présentation à l'animal de vêtements de couleur identique, mais ayant été

portés pendant 5 jours par un Massaï ou un Kamba n'a pas les mêmes conséquences : en présence de vêtements portés par un Massaï, les animaux manifestent une grande peur et s'enfuient loin dans les hautes herbes vers un habitat protecteur en restant groupés. La réaction aux vêtements de Kamba est faible, ainsi que celle obtenue en présence de vêtements qui n'ont jamais été portés. Il est difficile d'expliquer cette réaction olfactive. Peut-être par le régime alimen-

taire différent, les Kamba étant végétariens et les

Massaï plutôt carnivores. Aucun des animaux qui s'enfuyaient n'avait auparavant été chassé, il semble plutôt s'agir d'une transmission par l'éducation. Les auteurs ont aussi étudié la possibilité d'une réaction visuelle disposant près des animaux des vêtements rouges ou des vêtements blancs (les Massaï s'habillent en effet toujours en rouge tandis que les autres tribus portent des vêtements de couleurs variées). Il est à noter que la vision des éléphants est dichromate, ils perçoivent donc le rouge comme une couleur terne et peu intense [2]. Après s'être arrêté auprès des vêtements, l'immobilisation est plus nette et plus longue face aux vêtements rouges et l'éléphant peut devenir agressif et se mettre à charger. La différence avec la réaction olfactive serait due au fait que l'éléphant possède un bulbe olfactif très important : l'odeur du Massaï lui fait redouter la présence proche du danger, il a peur et fuit. Dans l'exploration visuelle, il n'y a pas de danger immédiat, c'est l'hostilité qui domine et le rend agressif. Ainsi, l'éléphant disposerait d'un large registre de perception des prédateurs, le rendant capable de distinguer les hommes de son environnement. Une fois de plus, on retrouve chez l'animal des capacités que l'on croyait spécifiques des humains [3]. ♦



Massaï, les guerriers de la pluie (film de Pascal Plisson)

1. Bates LA, et al. *Curr Biol* 2007 ; 17 : 1938-42.

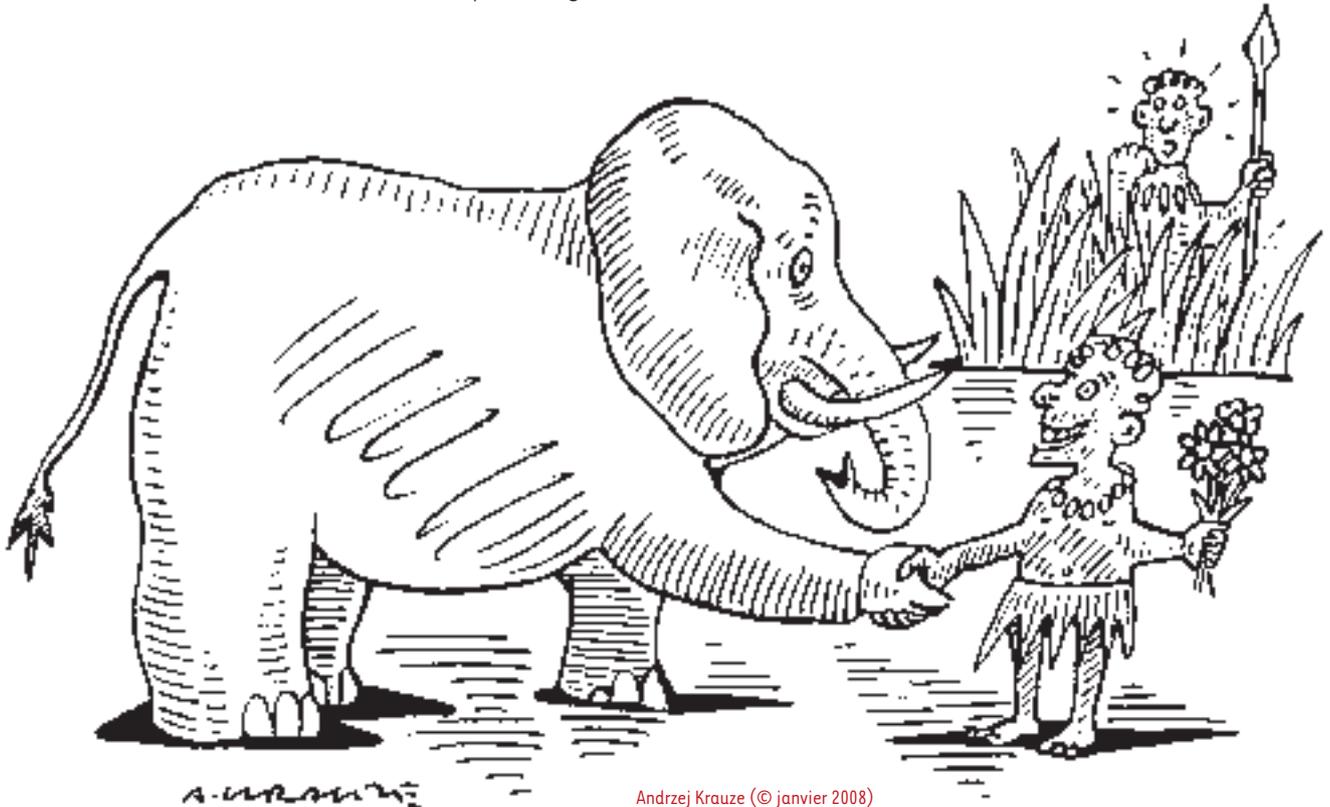
2. Yokoyama S, et al. *Genetics* 2005 ; 170 : 335-44.

3. McComb M, et al. *Biol Lett* 2006 ; 22 : 26-8.

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Andrzej Krauze (© janvier 2008)



PTX3 et neutrophile : un couple suffisant pour combattre une infection par *Aspergillus fumigatus* ?

> Le système immunitaire inné représente la première ligne de défense des organismes contre les microbes. La reconnaissance des microbes (le non-soi immunologique) s'effectue *via* des récepteurs exprimés par les cellules de l'immunité innée (macrophages, neutrophiles, cellules NK, *natural killer*). Ces récepteurs, qui reconnaissent des motifs portés sélectivement par les microbes, sont impliqués dans la capture des microbes ou dans l'activation cellulaire [1]. Le recrutement de ces récepteurs est à l'origine des réponses immunes protectrices anti-microbiennes. À côté des récepteurs cellulaires se trouvent les récepteurs solubles (protéines de la phase aiguë de l'inflammation CRP et SAP, surfactants SP-A et SP-D) qui favorisent la capture et l'internalisation des microbes par les phagocytes. La molécule PTX3 est un récepteur soluble de l'immunité innée appartenant à la famille des pentraxines, comme CRP (*C-reactive protein*) et SAP (sérum amyloïde P). Le rôle joué par PTX3 dans la réponse immune est illustré dans les souris déficientes en PTX3 (*ptx3^{-/-}*) qui succombent à une infection par le champignon pathogène opportuniste *Aspergillus fumigatus* [2]. L'injection de PTX3 protège les souris *ptx3^{-/-}*. D'autres études ayant montré que le

neutrophile est impliqué dans la protection contre *A. fumigatus*, nous avons évalué le lien entre PTX3 et neutrophile dans la protection contre ce pathogène. Nous avons montré que les neutrophiles contiennent un stock préformé de PTX3 qui est rapidement sécrété en réponse à des microbes et en particulier *A. fumigatus*. L'injection de neutrophiles de souris sauvages mais pas ceux de souris *ptx3^{-/-}* protègent les souris *ptx3^{-/-}* contre une infection par *A. fumigatus*. Aucune protection des souris *ptx3^{-/-}* n'est observée en injectant des macrophages qui produisent PTX3 en réponse à un stimulus inflammatoire [3]. Cette étude montre que la molécule PTX3 contenue dans les neutrophiles joue un rôle primordial pour l'initiation d'une réponse protectrice vis-à-vis du pathogène opportuniste de *A. fumigatus*. ♦

Sébastien Jaillon

Inserm U564, CHU d'Angers

sebastien.jaillon@etud.univ-angers.fr

Armand Bensussan

Inserm U841

armand.bensussan@creteil.inserm.fr



> L'arsenic est un polluant ubiquitaire dont l'effet carcinogène est avéré. L'OMS a défini dans l'eau de boisson un taux limite de 10 µg/l. Mais des taux très supérieurs sont couramment observés en Asie du Sud-Est (en particulier

au Bangladesh), de même qu'aux États-Unis dans des états de l'ouest. Une équipe du MIT (Cambridge, États-Unis) a exploré chez le nouveau-né les conséquences d'une intoxication maternelle pendant la grossesse [1]. Chez les rongeurs, l'existence d'effets phénotypiques après intoxication pendant la vie embryonnaire avait fait évoquer des modifications épigénétiques [2]. Les auteurs du travail actuel ont étudié les changements induits dans l'expression de gènes sur des séries de nouveau-nés dont les mères avaient été exposées à l'arsenic, comparées à des témoins non exposés. L'étude a été réalisée en Thaïlande, les possibilités d'intoxication y étant comparables à celles du Bangladesh. Elle a porté sur des cellules de sang de cordon et, chez les mères, sur les ongles des orteils (où 0,5 µg/g correspondent à 10 µg/l dans l'eau de boisson). Les différences d'expression de gènes observées entre les deux séries sont très importantes. Onze gènes en particulier prédisent de façon précise, à 83 %, et de façon dose dépendante, l'existence d'une intoxication sévère et peuvent être considérés comme des marqueurs biologiques. Ils sont impliqués

1. Fry RC, et al. *PLoS Genet* 2007 ; 3 : 2180-9.
2. Dolinoy DC, et al. *Environ Health Perspect* 2006 ; 114 : 567-72.

dans des réactions moléculaires de réponse au stress et dans la régulation du cycle cellulaire. Pour évaluer

L'intoxication par l'arsenic chez les nouveau-nés

l'impact fonctionnel au niveau du génome entier des différences d'expression génétique dans les populations de nouveau-nés dont la mère a été exposée à l'arsenic, les gènes modifiés ont été identifiés puis les transcrits et les interactions possibles entre les protéines de traduction ont été recherchés. Un réseau de 105 protéines interagissant entre elles a été caractérisé, et dans ce réseau, 3 sous-réseaux, dont l'un est centré sur NFκB. On sait que celui-ci contrôle de nombreux gènes impliqués dans l'inflammation, l'apoptose, ou des cytokines. Les deux autres activeraient la réponse au stress. Chez les nouveau-nés, on constate une activation, entre autres, de HIF-1α (*hypoxia inducible factor-1α*), de l'interleukine IL-1β, du TNF-α, activation indicative d'une réaction inflammatoire systémique avec modulation de nombreux gènes. Tous ces désordres de la transcription sont la conséquence de l'intoxication prénatale par l'arsenic et expliqueraient les pathologies ultérieures. Pourrait-on utiliser les 11 marqueurs identifiés pour un diagnostic, et de là, établir une prophylaxie dans les pays où le taux d'arsenic dans l'eau de boisson s'avère trop élevé ? La question mérite d'être posée. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> Le concept de French paradox est né il y a plus d'une décennie lorsque statisticiens et cardiologues ont constaté que les Français, et plus particulièrement les habitants des régions du sud-ouest de la France, avaient moins de coronaropathies alors

qu'ils ont une ration calorique plus riche, un taux de cholestérol sanguin équivalent à ceux des habitants des autres pays industrialisés, et sans avoir une alimentation particulièrement pauvre en graisses animales. Mais ils consomment davantage de gras végétal, de fruits et légumes... et de vin [1]. Le mécanisme de ce paradoxe s'expliquerait par une propriété anti-oxydante liée à des polyphénols, dont le resvératrol qui réduit l'oxydation des LDL (*low density lipoproteins*) ainsi qu'à une bioactivité accrue du NO et à une meilleure activité fonctionnelle des cellules endothéliales. Nous avons évoqué dans *M/S*, l'an passé, son rôle bénéfique contre l'obésité dans les régimes hypercaloriques chez la souris et, il y a quelques mois, contre l'arthrite rhumatoïde [2] (→).

Et qu'en est-il de l'action du vin rouge dans la réponse à l'ischémie? Celle-ci implique, en effet, une néo-vascularisation, avec activation et migration de cellules endothéliales matures sous l'action du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), mais aussi, chez le nouveau-né, la mise en circulation par la moelle de cellules endothéliales progénitrices (EPC). On peut rapprocher les deux situations. En effet, le flux sanguin et l'angiogenèse sont insuffisants au cours de l'hypercholestérolémie et le rôle du stress oxydatif joue dans les deux cas. Des chercheurs

1. Renaud S, et al *Lancet* 1992 ; 339 : 1523-6.
2. Labie D. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 265.
3. Lefèvre J, et al. *FASEB J* 2007 ; 21 : 3845-52.

de l'Université de Montréal viennent d'étudier l'effet du vin rouge comme anti-oxydant dans une ischémie expérimentale [3]. Des souris *ApoE^{-/-}* reçoivent soit de l'eau, soit une solution à 6% d'éthanol,

(→) *m/s* 2007, n° 3, p. 265

> Pathogènes nouvellement mis en évidence, réémergence de maladies que l'on

croyait en régression, les maladies infectieuses restent l'une des principales causes de mortalité. L'existence de déterminants génétiques a été démontrée, la maladie résultant souvent de l'interaction de deux génomes, celui de l'hôte et celui du pathogène, dans un certain environnement. Concernant les *Salmonelles*, on sait que des typhoïdes sont associées à certains haplotypes du CMH, mais d'autres polymorphismes sont probables. Une étude vient d'être menée par une équipe canadienne et française sur un modèle murin infecté par *Salmonella typhimurium* (dont la pathologie est très proche de celle de la fièvre typhoïde humaine) [1]. Plusieurs espèces de souris congéniques, de sensibilité variée, ont permis la mise en évidence du rôle de différents gènes dont *Nramp1* (*natural resistance associated macrophage protein 1*) et *Tlr4*, récepteur des LPS de la bactérie. Mais ceux-ci sont insuffisants à expliquer tous les phénotypes. Une lignée de souris (AcB61) extrêmement sensible au germe malgré un gène *Nramp1* fonctionnel a été choisie pour l'étude [2]. L'exploration fine a localisé sur le chromosome 3 un locus de 25,3 Mb étroitement associé à la sensibilité (*Lod score* 28,8), appelé *Ity4* (*immunity to typhimurium locus 4*). Il existe dans cette même lignée une mutation spontanée du gène de la pyruvate kinase (*Pklr*), protecteur contre le paludisme à *P. chabaudi* [3]. La coïncidence de *Pklr* et du locus *Ity4* a amené les auteurs supposer que *Pklr* pourrait être un

1. Roy MF, et al. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 2549-61.
2. Roy MF, et al. *Genes Immun* 2006 ; 7 : 655-66.
3. Min-Oo GA, et al. *Nat Genet* 2003 ; 25 : 357-62.

gène candidat à la sensibilité à *Salmonella*. Après avoir limité la zone de corrélation phénotypique à 3,7 Mb (*Lod score* 30,3), les chercheurs ont évalué l'anémie induite par *Salmonella* chez AcB61 par comparaison avec des

Du bon usage du Cabernet Sauvignon

soit du vin rouge à 50 % (Cabernet Sauvignon à 12°, équivalent d'une consommation par l'homme de 2 verres de vin par jour). Deux semaines plus tard, elles furent soumises à une ischémie chirurgicale d'un membre postérieur induisant une néo-vascularisation. Celle-ci est augmentée sous l'effet d'une consommation modérée de vin, ainsi que l'activité et la migration des EPC (59 ± 6 versus 37 ± 4 par champ, $p < 0,01$). Les auteurs ont aussi montré *in vitro* que le vin rouge (mais pas l'alcool) restaure l'activité angiogénique de cellules endothéliales médiées par le VEGF, action préalablement inhibée par des LDL oxydées. Ces résultats québécois incitent donc à conclure que le vin rouge, consommé en quantité modérée, a une activité anti-oxydante et favorise la néo-vascularisation après un stress oxydatif. Le resvératrol, polyphénol majeur du vin rouge, serait responsable de cet effet en augmentant le nombre et la mobilité des cellules endothéliales libérées de la moelle, en libérant du NO et en restaurant un processus angiogénique. L'activité des EPC serait bénéfique dans les maladies coronariennes, mais aussi dans les divers cas d'ischémie : *boire un petit coup... c'est doux !* ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Déficit en PK et Salmonella typhimurium

lignées témoins et constaté une aggravation rapide et intense de l'anémie constitutive due à la mutation de *Nramp1*. Ils ont constaté des troubles de l'homéostasie du fer avec dépôt dans les cellules du foie et augmentation de tous les paramètres sanguins (sans atteinte de la lignée myéloïde). Un résultat comparable a été obtenu en infectant par *Salmonella* des souris rendues anémiques par la phénylhydrazine. Enfin, après surcharge préalable en fer, on observe une susceptibilité accrue. L'ensemble de ces données se rapproche des observations faites chez le drépanocytaire où la mutation de l'hémoglobine protège contre *P. falciparum* tout en s'accompagnant d'une susceptibilité particulière aux infections. Dans le cas de la souris, l'anémie est hémolytique par déficit en PK, avec addition d'une limitation de l'érythropoïèse et une érythrophagocytose, le fer, essentiel à la bactérie, lui étant fourni par l'hémolyse. On peut donc en conclure que c'est par des troubles du turnover des globules rouges et de l'homéostasie du fer que le déficit en PK accroît la susceptibilité aux salmonelloses. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



► On sait depuis longtemps qu'il existe une relation entre les rythmes circadiens et la durée du jour et de la nuit, de l'obscurité et de la lumière. Pourtant l'alternance « heure d'été, heure d'hiver » ou DST (*daylight saving time*) est imposée à près d'un quart de l'humanité. Celle-ci est considérée comme suffisante pour perturber le sommeil et induire des troubles de l'attention, de la coordination motrice et de la mémoire avec risque d'accidents, en particulier d'accidents de la circulation. Toutefois, aucune étude bien documentée n'avait encore été réalisée sur ce sujet. Une équipe allemande et hollandaise vient de réparer cette lacune et ses conclusions sont intéressantes car elles apportent une notion supplémentaire [1]. Les auteurs ont comparé les changements liés au cycle circadien auxquels l'organisme s'adapte progressivement, avec ceux qui sont induits par le DST. Ils ont noté que le DST coïncide à peu près avec l'équinoxe de printemps, qui comporte une forte augmentation du temps diurne, alors qu'il suit d'un mois l'équinoxe d'automne, à une période où la diminution du temps diurne est moins forte. L'adaptation physiologique aux modifications saisonnières de lever du jour se mesure par l'ajustement du sommeil et de l'activité à une progression est-ouest et la variabilité selon la latitude [2]. L'étude actuelle a comporté deux volets : une analyse de 55 000 individus, et un suivi individuel pendant plusieurs semaines



C'est beau une ville la nuit

L'impact du changement d'heure à l'arrivée de l'été

de 50 sujets. Dans le premier volet ont été distingués jours ouvrables et

jours de repos : au cours de ces derniers, le sommeil s'adapte à la progression naturelle du lever du jour, mais pas au DST. Le second volet a été un suivi de 8 semaines, 4 avant le DST et 4 semaines après, avec la mesure pour chacun des sujets de la phase d'ajustement au sommeil et à l'activité, c'est-à-dire à l'établissement de leur chronotype. On a constaté que les deux paramètres s'ajustent facilement au décalage horaire de l'automne, mais pas à celui du printemps : il y a interruption de l'ajustement physiologique saisonnier après que l'évolution vers l'été soit brusquement modifiée. Cette perturbation semble augmenter avec la latitude (mais la plupart des pays situés près de l'équateur n'ont pas appliqué le DST). Le calcul fait à Franckfort (Allemagne) montre que le DST serait l'équivalent d'un déplacement vers l'ouest de 15° et que la réduction d'amplitude observée équivaut à 16° de latitude plus au sud, ce qui revient à déplacer brutalement un habitant du centre de l'Allemagne au Maroc. L'ensemble des observations montre que les difficultés de l'adaptation des rythmes circadiens humains vers l'été sont amplifiées par le DST. Mais, par ailleurs, il semble que, dans les pays industrialisés, surtout dans les grandes villes, il existe depuis une soixantaine d'années une dissociation entre la biologie humaine et le rythme des saisons et que le DST aggrave encore ce phénomène. ♦

1. Kantermann T, et al. *Curr Biol* 2007 ; 17 : 1996-2000.
2. Roenneberg T, et al. *Curr Biol* 2007 ; 17 : R44-5.

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



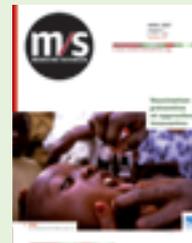
Tarifs d'abonnement M/S - 2008

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

► Grâce à *m/s*, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 40 dans ce numéro de *m/s*



Ateliers de formation 2007

Renseignements et inscriptions :
Ateliers de formation Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 04 — Fax : 33 (0)1 44 23 62 93
ateliers@tolbiac.inserm.fr

Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

■ Atelier de formation n° 182

Modélisation biophysique et analyse mathématique en biologie cellulaire

Organisateurs : Thierry Galli (Inserm/Institut Jacques Monod, Paris), David Holcman (ENS, Paris/Weizmann Institute, Israël)

Phase I • Le point sur...
13-14 mars 2008 • Saint-Raphaël

Objectifs • Le but de cet atelier est d'introduire les concepts de la modélisation biophysique pour l'analyse quantitative de phénomènes en biologie cellulaire. Depuis une dizaine d'années, de nouvelles techniques ont permis de suivre des événements dans la cellule à l'échelle du micromètre avec des résolutions à la milliseconde et de corréler différents paramètres au niveau cellulaire ou dans l'organisme (embryon, tissus) dans le temps et l'espace. Ces techniques ont permis d'observer et de quantifier des processus comme la diffusion de molécules et de vésicules, les transports, les interactions et temps de résidence au sein de complexes macromoléculaires. La modélisation de ces processus représente un apport crucial dans la description de ces processus de manière quantitative. La notion de modélisation sera explicitée et détaillée pour son utilisation en biologie cellulaire. Nous insisterons sur l'apport de la modélisation à l'échelle de la molécule : que signifie une réaction chimique à l'échelle d'une molécule ? Comment extraire les constantes de réactions chimiques *in vivo* quand peu de molécules sont impliquées ? Ainsi que d'autres exemples tels que : comment extraire la constante d'activation ou bien le temps passé par des récepteurs dans un micro-domaine à partir d'expériences de FRAP et FCS ? Comment modéliser le trafic intracellulaire des vésicules et des particules virales ?

Public • Étudiants, chercheurs et ingénieurs en biophysique, biologie cellulaire, physique et mathématique.
Les conférences seront données en anglais.

Nombre maximum de participants : 80.

Programme • – Bases de la modélisation mathématique,
– Modélisation biophysique des trajectoires de molécules, vésicules et virus,
– Trafic à la surface des membranes, à l'intérieur du cytoplasme faisant intervenir la diffusion mais aussi un transport actif,
– Formation de micro-domaines influençant le mouvement des protéines, molécules ou ions,
– Exemple de la synapse où le trafic des récepteurs aux neurotransmetteurs joue un rôle dans le maintien et la plasticité de la synapse,
– Exemple de la croissance des neurites, dendrites et axones,
– Communication cellulaire impliquant l'échange d'agent chimique d'une cellule à une autre, étape importante de la construction des gradients morphogénétiques.

Phase II • Maîtrise technique
novembre 2008 • Paris/Toulouse

Programme • 1. Modélisation biophysique des trajectoires de molécules, vésicules et virus : théorie, simulations et reconstruction de trajectoire,
2. Micro-domaines en biologie cellulaire : de la synapse, neurite, dendrite et axone : introduction aux outils de modélisation et de simulations,
3. Gradients morphogénétiques, d'une seule cellule à plusieurs : modélisation et expériences,
4. Transduction du signal : modélisation des voies de signalisation.

Sélection • 18 participants, sélection sur la base de projets personnels requérant une modélisation mathématique.

Avec la participation de • Robert Austin (Princeton, USA), Maïté Copepy-Moisan (Paris, France), Nicolas Destainville (Toulouse, France), Tuan Dinh (Santa Barbara, USA), Michael Elbaum (Rehovot, Israël), Bart Ermentrout (Pittsburgh, USA), Thierry Galli (Paris, France), Ari Helenius (Zurich, Switzerland), David Holcman (Paris, France), Pierre-François Lenne (Marseille, France), Karen Sachs (Stanford, USA), Stanislav Schvartsman (Princeton, USA), Antoine Triller (Paris, France).

Date limite d'inscription : 25 janvier 2008