



Syllabus des cours École d'été France Excellence 2017
DE LA MOLÉCULE UNIQUE A LA CELLULE;
DU FONDAMENTAL AUX APPLICATIONS
SANTE – BIOTECHNOLOGIES - NANOSCIENCES

1. Laboratoire Structure-Activité des Biomolécules Normales et Pathologiques (SABNP, UMRS 1204, directeur David PASTRÉ).

Lieu : Bât. Maupertuis, Campus de l'UEVE, rue du Père Jarlan, 91025 Evry Cedex

Thématique

Approches pluridisciplinaires pour étudier la régulation de l'expression génétique par les protéines contrôlant l'épissage alternatif et la traduction, et les physiopathologies associées (cancer, maladie neuronales et maladies rare).

a) Cours théoriques (3 cours d'une heure)

1) La régulation de la traduction (David PASTRÉ)

La régulation de la traduction est d'une importance capitale dans la biologie des cellules de mammifères. Nous décrirons les principales étapes de ce processus et sa dérégulation dans les maladies neuronales et le cancer. Le rôle des protéines de liaison à l'ARNm sera détaillé en particulier.

2) L'épissage alternatif (Alexandre MAUCAUER)

L'épissage alternatif contribue de manière essentielle à la diversité des isoformes de protéines qui sont exprimées à partir d'un nombre limité de gènes. Les points que nous développerons visent à caractériser les facteurs d'épissage participant à des fonctions neuronales. Nous allons également expliquer comment certains facteurs d'épissage sont impliqués dans les maladies neuronales comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

3) La dynamique Microtubules (Andréa BURGO)

Nous présenterons les propriétés structurales et dynamiques des microtubules et le rôle des protéines partenaires. Nous explorerons les modifications mineures de la dynamique du cytosquelette qui sont accompagnées d'effets cellulaires majeurs et dont les corrections offrent de nouvelles cibles pour le cancer et les maladies neuro-dégénératives.

b) Projet bibliographique, mini projets:

a) Production et préparation de nanodiamants fluorescents (Marie-Odile DAVID)

b) Dynamique moléculaire appliquée aux biomolécules (Charbel MAROUN)

c) Travail expérimental de laboratoire:

Les méthodes et les technologies développées pour explorer ces trois sujets seront aussi abordées: la Microscopie de Force Atomique (AFM), la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et la Microscopie de Fluorescence (nanodiamants).

1) Initiation à la microscopie à force atomique pour l'observation des complexes ARN et ADN: protéines (Loic HAMON)

2) Initiation à la biologie structurale: Spectroscopie à résonance magnétique nucléaire des protéines (Marie-Jeanne CLÉMENT)

2. Laboratoire Analyse et Modélisation pour la Biologie et l'Environnement (LAMBE UMR 8587, Juan Pelta).

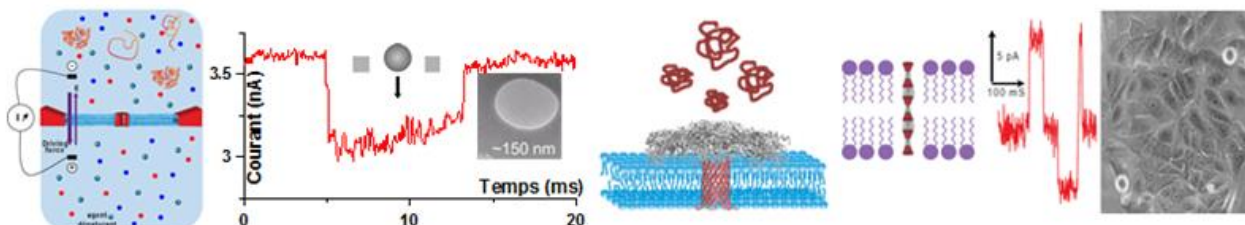
Lieu : Bât. Maupertuis, Campus de l'UEVE, rue du Père Jarlan, 91025 Evry Cedex

Thématique

Nanopores biomimétiques: du fondamental aux applications en santé et biotechnologie

- Cours théoriques

Depuis quelques années, les nanopores sont très utilisés dans de nombreux laboratoires dans le monde à la fois pour étudier le transport d'ions, particules, biomolécules, en milieu confiné, pour comprendre des processus biologiques mais également comme outils pour le diagnostic et les biotechnologies du futur. Un nanopore est un canal protéique ou un nanotube inséré dans une membrane lipidique, ou un trou nanométrique percé dans une membrane solide. La membrane est soumise à une différence de potentiel qui induit un courant ionique à travers le nanopore en présence d'une solution contenant des électrolytes. Le passage d'une molécule à travers le nanopore, ou l'interaction de la molécule avec le nanopore, induit une chute du courant. La profondeur de cette chute de courant et sa durée dépendent, en particulier, de la conformation, de la taille, de la masse, de la séquence de la molécule. Nous allons introduire les enjeux sociétaux en santé, biotechnologie, biologie, dans lesquels les nanopores pourraient apporter des solutions. Nous discuterons les classes de nanopores utilisés, le principe de la détection électrique d'une molécule, l'analyse et le traitement statistique des données. Nous donnerons quelques exemples pour illustrer le cours sur le repliement des protéines, la séparation en masse et taille de molécules,



le séquençage ultra-rapide, la détection de biomarqueurs et de virus.

-Projet bibliographique, mini projets

Chaque étudiant présentera sous la forme d'un court exposé devant la classe un projet bibliographique à partir d'une base de données d'articles scientifiques préparés en amont du début de l'école en lien avec les nanopores et le projet académique de l'étudiant. Un mini-projet de recherche sera également présenté pour aller plus loin que la synthèse d'articles.

-Travail expérimental de laboratoire

Les étudiants seront immergés en laboratoire de recherche (le LAMBE), pour apprendre à faire un plan d'expériences et mettre en pratique les connaissances acquises. Nous proposons de les initier à la formation de bicouche lipidique dans un trou de quelques μm , à l'insertion d'un pore protéique dans cette bicouche, et d'étudier le transport d'ions et ou l'interaction de molécules avec le nanopore. Ils seront également initiés à l'insertion d'un nanopore solide percé dans un système

microfluidique pour étudier le transport de nanoparticules.

-Echanges avec l'environnement

Il est prévu que les étudiants discutent le plus possible pendant les cours, projet bibliographique et le travail expérimental en laboratoire avec l'équipe pédagogique. Par ailleurs, ils seront également en contact avec les chercheurs du laboratoire.

-Equipe pédagogique

Juan PELTA (Pr, Biochimie Biologie moléculaire), Laurent BACRI (MCF-HDR, Physique, Biophysique), Nathalie JARROUX (MCF HDR, Chimie), ABDELGHANI Oukhaled (MCF, Biophysique) Jean ROMAN (étudiant, 3eme année de thèse).

3. Institut de Biologie Systémique et Synthétique (iSSB, EA 4527 / FRE 3561, Directeur François KÉPÈS).

Lieu : Bât. G6, Campus de Genopole 1, 5 rue Henri Desbruères, 91000 Evry Cedex

Thématique

Biologie de synthèse

a) COURS THÉORIQUES

- Introduction à la biologie de synthèse et présentation des cours préparés par iSSB (François KÉPÈS, Directeur de Recherche, CNRS) - Cours 1,5 heure
- Application de la biologie de synthèse pour les biothérapies (Bruno COLOMBO, Professeur, UEVE) - Cours 1,5 heure.

b) TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

- Cours introductif sur l'ingénierie de génomes synthétiques (Alfonso JARAMILLO — sous réserve — Directeur de Recherche, CNRS) - Cours, TP, Évaluation 3 heures
- De l'ingénierie réverse au design régulateur de génome (Mohamed ELATI, Maître de Conférences HDR, UEVE) - Cours, TP, Évaluation 3 heures.

c) ÉCHANGES AVEC L'ENVIRONNEMENT

- Visites et rencontres avec la plateforme abSYNTH et des compagnies de biologie de synthèse issues d'iSSB - 1,5 heure.

Documents sur la biologie de synthèse :

- Académie des Technologies : Biotechnologies blanches et Biologie de Synthèse (2015)
- Biofutur : dossier janvier 2013
- Pour la Science : juin 2014
- Petite Pomme du Savoir (Le Pommier, 2011).
- Biotechnologies (Sup'Biotech, dir. V. Proux, 2015).
- <http://www.biologie-de-synthese.fr>

4. Institut des Cellules Souches pour le Traitement des maladies Monogéniques (I-STEM, UMRS 861, Directrice Cécile Martinat).

Lieu : Campus de Genopole 1, 5 rue Henri Desbruères, 91030 Evry Cedex

Thématique

Les cellules souches pluripotentes humaines

a). Cours théoriques (2 cours d'une heure et demie)

1. Application of Human Pluripotent stem cells for cell therapy: the example of the eye (C. MONVILLE)
2. Disease modeling and drug screening with human pluripotent stem cells (A. BENCHOUA)

b). Projet bibliographique, mini projets

1. Disease modeling and drug screening using organoid technology
Bibliographic project to evaluate the possibility to use organoids for disease modeling and drug screening
2. Human pluripotent stem cells for cell therapy application
From the literature, summarize the place of human pluripotent stem cells for cell therapy application as well as their limitations. Discuss about the next challenges in this field.

c). Travail expérimental de laboratoire

Use of human pluripotent stem cells to model muscle defects associated with Myotonic Dystrophy Type 1.

Myotonic dystrophy is the most common adult-onset muscular dystrophy and is caused by a CTG repeat expansion ranging from ~50 to 1,000 repeats in the 3' untranslated region of the dystrophin myotonia-protein kinase (*DMPK*) gene.

Expression of RNAs containing expanded CUG repeats interfere with the splicing of other pre-mRNAs through pathological alteration of two classes of RNA binding proteins. MBNL1 is sequestered within nuclear RNA aggregates formed by expanded CUG repeats, whereas expression and phosphorylation of the CUG-binding protein-1 (CUGBP1) have been reported to be increased in individuals with DM1. MBNL1 and CUGBP1 are RNA splicing factors, and altering their functional levels in myotonic dystrophic tissues results in reversion to embryonic splicing patterns for several mRNAs, such as the muscle chloride channel *CLCN1* and the insulin receptor *INSR*, resulting in myotonia and insulin resistance, respectively. However, the cause of the progressive muscle weakness, which is a cardinal symptom of myotonic dystrophy, remains ill defined. By using disease specific human pluripotent stem cells, the project aims at decipher the molecular and cellular mechanisms in muscle affection observed in DM1. The candidate will participate to the differentiation and the characterization of DM1 human pluripotent stem cells into skeletal muscle cells. As MBNL1 has been demonstrated as a key pathogenic factor, the

involvement of this factor in muscle cells will also be analyzed by using MBNL1 deleted human pluripotent stem cells generated by CRISPR/ Cas9 technology.

For this project, the candidate will follow the “motoneuron” group managed by C.MARTINAT.

d). Échanges avec l’environnement

The candidate will participate to all the meetings organized in the Institute and will be able to discuss with the different groups.

5. Laboratoire Biologie Intégrative et Systèmes Complexes (IBISC, EA 4526, Directeur Franck Delaplace).

Lieu : Institut de Biologie Génétique et BioInformatique (IBGBI), 23 bd de France, 91037 Evry Cedex

Thématique

Médecine (épi-) génomique

a). Cours théoriques (2 cours d'une heure et demie, Franck DELPLACE, professeur à l'UEVE).

Aspects formels de la médecine des réseaux

o Graphes

- Fondements sur les graphes
- Etude des catégories des réseaux complexes
- Mesure sur les graphes

o Analyse dynamique

- Introduction sur les systèmes dynamiques
- Réseaux Booléens
- Reprogrammation des réseaux Booléens

o Etude de cas

- Application à la médecine génomique

b). Projet bibliographique, mini projets (en lien avec c).)

c). Travail expérimental de laboratoire

Case study on Boolean network modeling

Les étudiants concevront des modèles de réseaux Booléens à partir d'une analyse d'articles en utilisant des outils informatiques de conception des réseaux. Ils étudieront leur application dans des cas types liés à la médecine génomiques.

d). Echanges avec l'environnement