



COMPÉTITION DE PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE DU DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE

HALL D'HONNEUR, UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

28 MARS 2013



Université 
de Montréal

TABLE DES MATIÈRES

I	Mot de l'AÉCSBUM et prix d'excellence	3
II	Évaluateurs de la journée	4-5
III	Résumés de recherche : Maîtrise	6-19
IV	Résumés de recherche : Doctorat	20-27
V	Commanditaires	28

MOT DE L'ASSOCIATION DES ÉTUDIANTS AUX CYCLES SUPÉRIEURS DE BIOCHIMIE DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Depuis maintenant quatre ans, l'AECSBUM organise sa compétition annuelle de présentations par affiche. Cette année encore, grâce à nos généreux commanditaires, nous remettrons 1000\$ en prix d'excellence lors de cette journée. Cette compétition se veut une occasion pour les étudiants de rencontrer plusieurs acteurs des différents milieux scientifiques québécois et d'échanger avec eux durant le très apprécié cocktail de clôture. Nous sommes également heureux d'accueillir pour une première fois les présentateurs des cours BCM6051 et BIN6005 et espérons que cette expérience sera porteuse de nombreuses autres collaborations. Nous vous souhaitons beaucoup de succès pour l'avenir et espérons que cette journée saura satisfaire vos attentes.

L'équipe de l'AECSBUM 2012-2013

Étienne Lepage

Éric Zampini

Samuel Tremblay-Belzile

Éric Bonneau

Emmanuelle Saint-Germain

Lian Mignacca

Trois prix d'excellence seront remis aux meilleurs présentateurs de la journée

LE GRAND PRIX DE L'AECSBUM

500\$

****PRIX DE LA FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES ET POST-DOCTORALES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL****

300\$

*****PRIX DE L'INSTITUT DE RECHERCHE EN IMMUNOLOGIE ET EN
CANCÉROLOGIE*****

200\$

ÉVALUATEURS DE LA JOURNÉE

GROUPE I (AFFICHES 1-9)

Martine Raymond, Ph.D.

Professeure titulaire, Département de biochimie, Université de Montréal
martine.raymond@umontreal.ca

Sylvie Mader, Ph.D.

Professeure titulaire, Département de biochimie, Université de Montréal
sylvie.mader@umontreal.ca

Frédéric Antoine Mallette, Ph.D.

Professeur-Chercheur adjoint, Centre de recherche Hôpital Maisonneuve-Rosemont
fa.mallette@umontreal.ca

GROUPE II (AFFICHES 10-17)

Pascal Chartrand, Ph.D.

Professeur titulaire, Département de biochimie, Université de Montréal
p.chartrand@umontreal.ca

Zoha Kibar, Ph.D.

Professeure titulaire, Département de biochimie, Université de Montréal
zoha.kibar@recherche-ste-justine.qc.ca

Stéphane Roy, Ph.D.

Professeur agrégé, Département de stomatologie, Université de Montréal
stephane.roy@umontreal.ca

Groupe III (Affiches 21-25 et 33)

Hervé Philippe, Ph.D.

Professeur titulaire, Département de biochimie, Université de Montréal
herve.philippe@umontreal.ca

Sylvie Hamel, Ph.D.

Professeure agrégée, Département d'informatique et de recherche opérationnelle, Université de Montréal
sylvie.hamel@umontreal.ca

Groupe IV (Affiches 18-20, 26-28 et 39)

Nicolas Cermakian, Ph.D.

Professeur associé, Département de Psychiatrie, Université McGill
nicolas.cermakian@mcgill.ca

Daniel Zenklusen, Ph.D.

Professeur adjoint, Département de biochimie, Université de Montréal

daniel.r.zenklusen@umontreal.ca

Nathalie Picard, Ph.D.

Spécialiste d'applications Life Sciences, Thermo Fisher Scientific

nathalie.picard@thermofisher.com

Thierry Tremblay-Boudreau, M.Sc.

Chimiste responsable, L'Oréal

thierry.tremblayboudreault@gmail.com

Groupe V (Affiches 30-32 et 34-38)

Pascale Legault, Ph.D.

Professeure titulaire, Département de biochimie, Université de Montréal

pascale.legault@umontreal.ca

Jean-Claude Labbé, Ph.D.

Chercheur principal, Unité de recherche en division et différenciation cellulaire, IRIC

jc.labbe@umontreal.ca

Jean-Philippe Dumais, M.Sc.

Représentant produit scientifique, VWR

Jean-Philippe_Dumais@vwr.com

Procédure d'évaluation et temps de présentation

Première ronde d'évaluation : 13h00-14h45

7 minutes de présentation orale

3 minutes de questions

Sélection d'un finaliste par groupe par les juges

Évaluation des finalistes : 15h00-16h30

7 minutes de présentation orale

7 minutes de questions

Sélection des trois récipiendaires de prix d'excellence

RÉSUMÉS DE RECHERCHE

MAÎTRISE

Affiche #1

Identification of novel ETV6 target genes in normal human CD34+ hematopoietic stem cells by ChIP-Seq

Karine Lagacé^{1,2} et Daniel Sinnett^{2,3}

1: Département de biochimie, Université de Montréal

2: Centre de recherche du CHU Ste-Justine

3: Département de pédiatrie, Université de Montréal

Among the different types of pediatric leukemias, acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent (70%). A vast array of genetic aberrations have been described, of which the most frequent, the t(12;21), is observed in 25% of ALL cases. This translocation involves the ETV6 and AML1 genes. The resulting ETV6-AML1 fusion protein fails to induce leukemia by itself, suggesting that additional steps are required for complete transformation. Accordingly, expression of the non-rearranged allele of ETV6 is lost in 75% of t(12;21) positive ALL patients. ETV6 is a transcriptional repressor that may exert its biological functions via key target genes. Thus, the complete loss of ETV6 expression is thought to be a key event in childhood leukemogenesis. The main goal of this study is to identify novel ETV6 target genes by ChIP-Seq to further understand how depletion of ETV6 activity is linked with the initiation and/or development of childhood pre-B ALL.

Affiche #2

Un nouveau rôle potentiel pour les Whirly: la séquestration de métabolites

Tremblay-Belzile S., Cappadocia L., Omichinski J.G. et Brisson N.

Département de biochimie, Université de Montréal

Les Whirly constituent une famille de protéines liant l'ADN simple-brin chez les plantes. La résolution des structures cristallographiques des Whirly révèle qu'elles s'assemblent en tétramères dont l'apparence rappelle un moulin à vent. La protéine StWHY2 s'assemble également en hexamères de tétramères, formant des capsules protéiques creuses de 12 nm de diamètre avec une symétrie 432. Cette structure possède plusieurs similarités avec celles de la ferritine, de la soufre-oxygénase réductase et de la protéine DegP, qui possèdent toutes des pores menant au centre du complexe protéique. Ces protéines ont également en commun la particularité qu'elles renferment des molécules étrangères, notamment du fer chez la ferritine, des métabolites chez la soufre-oxygénase réductase et des protéines chez DegP. Étant donné les nombreuses similitudes établies entre les multimères protéiques de symétrie 432, il est probable que les capsules de Whirly contiennent également d'autres molécules et que cette organisation favorise la protection de l'ADN.

Affiche #3

La molécule de guidage nétrine-1 est un modulateur de l'état d'activation des macrophages

Gaëlle Mawambo, François Binet, Khalil Miloudi, Dominique Leboeuf, Eric Lapalme, Chintan Patel, Agnieszka Dejda, Agustin Cerani, Akla Naoufal, Przemyslaw Sapieha.

Département de biochimie, Université de Montréal, Centre de recherche de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec, Canada.

Notre laboratoire s'intéresse aux molécules de guidage axonal comme les nétrines, les sémaphorines, les éphrines et leur implication dans l'angiogénèse et la réponse inflammatoire. Cette étude concerne principalement la nétrine-1 et ses récepteurs identifiés jusqu'à présent sont: DCC, néogénine, la famille Unc-5 (A-D), DSCAM, AA2BR et intégrines. Récemment nous avons démontré 2 points importants qui ont menés à notre problème: -la présence de récepteurs de nétrine-1 sur les macrophages qui sont classés de façon simpliste en M1 (activés et pro-inflammatoires) et M2 (activation alternative et pro-résolution) selon les récepteurs membranaires exprimés et les cytokines secrétées.

Dans un contexte pathophysiologique (la rétinopathie), la nétrine-1 peut stimuler un switch pro-angiogénique dans les microglies (macrophages cérébraux) qui permet à ces cellules de favoriser une régénération vasculaire réparatrice (phénotype M2). Quels effets biologiques la nétrine-1 pourrait avoir sur les macrophages?

Notre hypothèse serait que la nétrine-1 module la conversion M1 vers M2 via une activation et une coopération entre le récepteur AA2BR et les récepteurs néogénine ou Unc-5b.

Affiche #4

Isolation et caractérisation de complexes ribonucléoprotéiques impliquant des précurseurs de microARN

Alix Salvail-Lacoste, Geneviève Di Tomasso, Pascale Legault

Département de biochimie, Université de Montréal.

Les microARN (miARN) sont de petites séquences d'ARN (20 à 23 nucléotides) simple brin non codant qui régulent l'expression des gènes par différents processus et jouent un rôle important dans la régulation de plusieurs phénomènes cellulaires. Certains miARN se retrouvent sous forme de polycistrons qui correspond à un transcrit d'ARN qui contient deux pré-miARN ou plus, et séparés par une courte séquence. Notre but est de mieux comprendre les mécanismes de régulation de ces polycistrons de miARN, plus particulièrement par leur interaction ARN-protéine. Nous cherchons à identifier en premier lieu des protéines qui sont susceptibles de s'associer in vivo à des polycistrons spécifiques, soit miR17~92a et miR106b~25. Pour ce faire, nous adapterons la méthode de purification d'ARN par affinité développée par le laboratoire Legault en vue d'isoler des complexes ribonucléoprotéiques et d'identifier les protéines qui pourraient jouer un rôle important dans la maturation des ces polycistrons de miARN.

Affiche #5

Axolotl limb regeneration: the roles of proto-oncogenes c-myc and Ski/SnoN in TGF- β pathway

Fadi Sader, Stéphane Roy

The axolotl (*Ambystoma mexicanum*) is a vertebrate with remarkable regeneration capacities. It can regenerate most organs perfectly following amputation. Our lab is interested in understanding the biological processes enabling axolotl regeneration for biomedical applications. Limb regeneration is a bi-phasic process in which the first phase has some similarities with mammalian wound healing. We've established a model in which limb regeneration is dependent of the canonical pathway of the cytokine TGF- β 1. Our results have shown that TGF- β 1 is expressed during the preparation phase and is down-regulated during the redevelopment phase. Following Smad regulation, the oncogenes ski-like (SnoN) and c-myc are up-regulated. SnoN is a transcriptional co-repressor of the TGF- β pathway and c-myc a transcriptional factor for proliferation and cell cycle progress. These proteins might be necessary for proliferation and blockage of differentiation during the preparation phase. Preliminary results show that c-myc is regulated during regeneration and is lowered following SB-431542 treatment.

Affiche #6

Caractérisation de l'effet de la ghréline sur PGC-1 α dans les hépatocytes

Keil, S.^{1,2}, Hassan, M.^{1,2}, Bilodeau, S.^{1,2}, Caron, V.^{1,2} et Tremblay A.^{1,2,3}

- 1, centre de recherche CHU Sainte-Justine, Montréal
- 2, département de biochimie, Université de Montréal, Montréal
- 3, département d'obstétrique et gynécologique, Université de Montréal, Montréal

La régulation de l'expression génique suite à un signal hormonal est un mécanisme classique dans le maintien de l'homéostasie énergétique. La ghréline, hormone orexigène, stimule la gluconéogenèse hépatique permettant le maintien de la glycémie en situation de jeûne. Le régulateur transcriptionnel PGC-1 α est également un acteur clé du métabolisme énergétique. Notre hypothèse est que la ghréline est un effecteur important de la régulation de PGC-1 α dans les hépatocytes. Des essais luciférase révèlent que la ghréline module l'activité transcriptionnelle de PGC-1 α dans les lignées de fibroblastes et d'hépatocytes. Cette régulation est en corrélation avec les niveaux d'acétylation de PGC-1 α observés en réponse à l'expression du récepteur de la ghréline. L'activation de ce dernier module également la capacité de PGC-1 α à recruter certains de ses partenaires transcriptionnels. Cette étude vise à définir le rôle périphérique de la ghréline sur PGC-1 α et permettra d'apporter de nouvelles pistes dans notre compréhension des pathologies métaboliques.

Affiche #7

Microorganismes avec des propriétés de biofertilisation et de bioprotection chez la canneberge

L.N. Salhi, L. Forget, M. Hafez and B.F. Lang

Département de Biochimie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

Pour éviter la contamination de l'environnement par les engrais minéraux et les pesticides, des alternatives biologiques doivent être développées. L'application réduite d'engrais organiques avec le biochar améliore la rétention du sol en éléments nutritifs, complétée par la sélection de microorganismes ayant des capacités de biofertilisation et de biocontrol.

Nos objectifs consistent a :

- Évaluer l'impact du biochar combiné a des engrais organiques sur le développement de la canneberge.
- Identifier la composition en microorganismes endophytes des plantes et tester leurs capacités de biofertilisation et de bioprotection.

Les résultats préliminaires confirment que le biochar n'affecte pas le développement des plantes à court terme. 170 microorganismes ont été isolés à partir de plantes de canneberges. Certains ont de fortes propriétés fongicides. L'amplification des sous-unités ribosomales 18S (bactéries) et ITS1- 5,8S- ITS2 (champignons), suggèrent une composition microbienne différente dans le sol, dans les racines et dans les parties aériennes du végétale.

Affiche #8

L'implication de STAT3 dans l'induction de la sénescence cellulaire et dans la dysfonction mitochondriale.

Igelmann, S¹, Deschênes-Simard, X¹., Lessard, F¹., Gaumont-Leclerc, M-F¹., Bourdeau, V¹., Forest ,V²., Saad, F²., Mes-Masson, A-M²., et Ferbeyre, G¹.

1. Département de biochimie, Université de Montréal
2. CHUM-Notre-Dame, Montréal

La sénescence cellulaire est caractérisée par un arrêt de prolifération permanent en phase G1 du cycle cellulaire et il a été montré in vivo et in vitro que cet état cellulaire procure une barrière contre la transformation maligne. D'autre part, des études suggèrent que l'accumulation de cellules sénescences pourrait contribuer au vieillissement. Dans le laboratoire du Dr. Ferbeyre, il a été montré que la sénescence est accompagnée d'une dégradation de protéines reliées à la transformation maligne ainsi qu'à l'homéostasie mitochondriale.

Une des protéines identifiées est STAT3. Nous avons montré que sa déplétion ou son inhibition par la STATTIN mènent à la sénescence cellulaire. L'augmentation des ROS et des dommages à l'ADN semblent être responsables de ce phénotype sénescence et suggèrent une dysfonction mitochondriale. In vivo, nous avons montré que les cellules sénescences associées à l'hyperplasie bénigne de la prostate humaine ont des niveaux très faibles de STAT3 comparés aux lésions cancéreuses ou aux tissus normaux. Cette observation propose que STAT3 puisse être utilisé comme marqueur afin de distinguer les lésions bénignes des tumeurs malignes

Affiche #9

Étude du recrutement de la télomérase chez la levure par la caractérisation des T-Recs et de leur apparition

Maxime Lalonde, Dr. Pascal Chartrand

Département de Biochimie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

La télomérase est la rétrotranscriptase responsable de la maintenance des télomères. Elle possède une sous-unité d'ARN lui servant de matrice. Afin d'étudier la dynamique complexe de la télomérase au niveau moléculaire, notre laboratoire a développé un système de marquage de l'ARN de la télomérase chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* permettant l'observation des télomérases en microscopie en cellules vivantes. Grâce à celui-ci, un rassemblement de plusieurs molécules de télomérase qui colocalise avec un groupe de télomères en phase S a pu être observé. Ces regroupements ont été nommés T-Recs pour « Telomerase Recruitment Clusters ». Les télomères courts seraient allongés via ces complexes. Pour étudier ces complexes et leur fonction, nous développons un système de raccourcissement inductible d'un télomère unique marqué qui, utilisé en parallèle avec le système de marquage de la télomérase, nous permettra d'étudier en temps réel les étapes menant au recrutement de la télomérase au télomère.

Affiche #10

Étude in vivo de la relation entre la structure et la fonction de la boucle variable de l'ARN de transfert de la sélénocystéine (ARNt-Sec) d'*E. coli*

Stéphane Nemours, Serguei Chteinberg

1. Département de biochimie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

La sélénocystéine est le 21^e acide aminé encodé génétiquement. Chez tous les organismes où elle est présente, tant sa biosynthèse que son incorporation dans une sélénoprotéine requièrent un processus particulier. Ce procédé ne ressemble pas au système enzymatique des 20 acides aminés canoniques. Ce projet de recherche vise à étudier la boucle variable de l'ARNt-Sec qui est composée de 8 paires de bases. La recherche consiste à distinguer les paires de bases essentielles à la biosynthèse et l'insertion de la sélénocystéine par l'ARNt-Sec. Pour ce faire on réalise des bibliothèques combinatoires par clonage. Jusqu'à présent, des clones ayant une boucle variable composée de 3 paires de bases ont été sélectionnés. Cela suggère que l'étendue de la boucle variable ne joue pas un rôle primordial pour la biosynthèse et l'insertion de la sélénocystéine dans une protéine, tel qu'il a été décrit jusqu'à présent dans la littérature.

Affiche #11

Identification and optimization of inhibitors of type II R67 Dihydrofolate reductase, a trimethoprim-resistant enzyme

Jacynthe Toulouse^{1,3}, Dominic Bastien¹, Delphine Forge⁴, Brahm Yachnin⁵, Albert Berghuis^{3,5}, Jean Jacques Vanden Eynde⁴ and Joelle Pelletier^{1,2,3}

1.Département de biochimie et de 2.chimie, Université de Montréal, Qc, Canada,
3.PROTEO, the Québec Network for Research on Protein Structure, Function and Engineering,
4.Laboratoire de chimie organique, Université de Mons, BELGIUM,
5.Department of Biochemistry, McGill University, Montréal, Qc, Canada

Current use of trimethoprim (TMP) in clinical and in veterinary applications as antibiotic against infections and as prevention measure respectively, leads to a positive pressure for the bacterial resistance. TMP inhibits the bacterial chromosomal dihydrofolate reductase (DHFR) while the bacterial resistance comes from an alternative DHFR, DHFR R67. With fragment-based design, two selective inhibitors in low micromolar range ($K_i = 2 - 4 \mu\text{M}$) were found previously. The goal of this project is to optimize those inhibitors to get the nanomolar (nM) affinity range using a smart library design approach. In this approach, the binding interactions between known inhibitors and DHFR R67 will be determined by crystallography. The crystallographic data will guide the introductions or substitutions of functional group in order steric and electronic properties. This will help to design new structures for first generation of inhibitor analogs. The kinetic studies of the binding will be performed on the analogs which inhibit selectively DHFR R67 over human DHFR. This will guide for the second library generation.

Affiche #12

Recherche de nouveaux régulateurs du destin cellulaire des cellules mélanotropes de l'hypophyse

Audrey Pelletier, Jacques Drouin

Institut de recherche clinique de Montréal, Laboratoire de génétique moléculaire

Des 6 lignées cellulaires endocrines de l'hypophyse, les corticotropes du lobe antérieur et les mélanotropes du lobe intermédiaire produisent la pro-opiomélanocortine (POMC). Notre laboratoire a identifié le facteur de transcription Tpit, essentiel pour la différenciation terminale des lignées POMC. Toutefois, d'autres facteurs sont impliqués dans l'engagement précoce de ces cellules. Dans le lobe intermédiaire, le facteur pionnier Pax7, exprimé avant Tpit, permet l'expression du programme génétique mélanotrope. En effet, des études d'immunohistochimie et de quantification d'ARN ont montré que l'inactivation du gène sélecteur Pax7 conduit à la perte d'expression de gènes mélanotropes et à la dérégulation de gènes corticotropes dans le lobe intermédiaire. Cependant, l'action de Pax7 n'est pas suffisante à établir le programme génétique mélanotrope complet. D'autres déterminants sont donc nécessaires à l'identité mélanotrope et participent à diriger la différenciation de ces cellules. Mon projet a pour but d'identifier les facteurs déterminants mélanotropes et de caractériser leur mode d'action.

Affiche #13

New insights into small-molecules inhibitors and protein-protein interactions of VirB8 : a critical conserved component of the type IV secretion system (T4SS).

Um Nlend I., Baron C.

1. Département de biochimie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

Bacterial T4SS are complexes, constituted of 8 to 12 conserved proteins, used by many gram-negative bacteria for the translocation of proteins and DNA-protein complexes as well as for the transportation of DNA-protein complexes across their cell envelope. T4SS are excellent model targets for the development of antivirulence drugs as it is an essential virulence factor for many bacterial pathogens, such as *Brucella*. Antivirulence drugs that deprive the pathogen of its essential virulence factor, the T4SS, would constitute alternatives to or enhancements of current antibiotic treatment. VirB8, a conserved assembly factor in T4SS forms dimers that are very important for T4SS function in these pathogens. Due to its multiple interactions, VirB8 is an excellent model for the analysis of assembly factors but also a possible target for drugs that could target its protein-protein interactions, which would disarm bacteria by depriving them of their essential virulence functions.

Affiche #14

Identification du rôle de l'interaction d'AID avec PRMT5 pour le mécanisme de diversification des anticorps

Litzler Ludivine, Eranki Anil et Javier di Noia

Institut de recherche clinique de Montréal, Laboratoire de génétique moléculaire

Activation induced deaminase (AID) est une cytidine deaminase qui mute l'ADN dans les régions constantes et variables des gènes d'immunoglobulines lors d'une réponse immunitaire et permet la diversification des anticorps. Nous avons identifié 3 arginines critiques dans la région de l'hélice 6 de cette enzyme. AID peut se lier à Spt5, qui module la processivité de l'ARN polIII. Nous avons montré que cette liaison se fait via l'hélice6 d'AID.

Spt5 peut être méthylée par l'arginine méthyltransférase 5 (PRMT5). Nous avons co-immunoprécipité AID avec PRMT5 et montré qu'AID se lie spécifiquement à une protéine méthylée. Nous proposons qu'AID, pour accéder à la chromatine et muter l'ADN, se lie à Spt5 via l'hélice 6. Ceci entraînerait la méthylation de Spt5 par rapprochement de PRMT5 via sa liaison avec AID. La méthylation d'Spt5 induirait la pause de l'ARN polIII, ce qui permettrait à AID de muter l'ADN simple brin.

Affiche #15

Gene Expression Patterns : Have They Evolved with Organisms' Complexity?

Imrazene, S.-R., Zenklusen, D.

Département de Biochimie, Université de Montréal

The development of single-cell analysis methods allowed the observation of variability in gene expression within isogenic populations. It has then been reported that certain genes express in a continuous fashion while others show a bursting pattern, corresponding respectively to a low or a high variability of expression. As genes and organisms have become more complex, we question if the transcription patterns of certain genes may have also evolved. We focus our study on four genes which are present in single-copy and evolutionarily conserved. With a recent approach allowing the visualization of single-mRNA using specific fluorescent probes in single-cells and high-resolution microscopy, we analyze the expression of genes in organisms at different stages of evolution. This powerful approach allows to quantify single-molecules of specific mRNA, as well as nascent mRNAs in a single-cell of any given organism, making the distinction between the two proposed expression patterns possible.

Affiche #16

Myoblast fusion during embryogenesis : a role for ELMO2 and its auto-inhibition Domains

Viviane Tran, Noumeira Hamoud and Jean-François Côté

Département de Biochimie (Université de Montréal), Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), Département de Biologie Moléculaire (Université de Montréal), Division de Médecine Expérimentale (Université de McGill)

ELMO protein forms a complex with the GEF DOCK180 and together, they induce the actin cytoskeleton rearrangement, by regulating the GTPase Rac1. Screening studies in *Drosophila* and in Zebrafish have demonstrated a role for the ELMO/DOCK180/Rac1 pathway in muscle formation during primary myogenesis. Studies in mice have also demonstrated a conserved role for Rac1 and our laboratory has recently shown a crucial role for DOCK180 in myoblast fusion. We hypothesize that ELMO also holds a role in myogenesis, as preliminary results in vitro have shown impaired cell fusion. To study if ELMO has a role in myoblast fusion in mammals, we generated a knockout mouse model and two knockin expressing mutations in ELMO regulatory domains. Muscles will then be analysed with microscopy, histology and live-imaging. Discovering a role for ELMO in myoblast fusion will be a major advance in the knowledge of muscle development during embryogenesis, as little is known.

Expression and purification of eukaryotic AMPA receptor**Lena Möller**

Excitatory neurotransmission in the brain is mediated dominantly by ionotropic glutamate receptors (iGluRs). Since iGluRs are essential to brain development and functional defects in their genes lead to severe diseases such as schizophrenia, stroke, epilepsy, Huntington's and Parkinson's disease, they are one of the most important drug targets. Thus, a great effort is made to understand the structural rearrangements underlying their function. iGluRs are ligand-gated ion channels which can be subdivided into three characteristic subtypes; AMPA, Kainate and NMDA receptors. The AMPA-sensitive receptor is formed as a homotetramer. Each subunit comprises a large amino-terminal domain (ATD), a ligand-binding domain (LBD; both extra-cellular) and a transmembrane domain (TMD). The TMD, forming the ion channel, consists of three transmembrane helices and a central pore-like helix in a reentrant loop. Upon ligand binding, the LBD is thought to close like a clam shell leading to pore opening. Activation is rapidly followed by "desensitization" during which the channel maintains a lower macroscopic conductance than in the activated state.

Crystallographic studies of a eukaryotic iGluR showed that opposite subunits assume equivalent and neighboring subunits distinct conformations, resulting in a 2-fold symmetry with ATD and LBD organized as pairs of local dimers. In contrast, the TMD exhibits 4-fold rotational symmetry. Three peptide linkers per subunit connect the 2-fold to 4-fold symmetry transition linking the conformational changes in the LBD upon ligand binding to opening of the ion channel. Closing of the clam shells upon agonist binding leads to separation of the linking peptides, and this movement, finally, pulls apart the M3 helices opening the channel.

Constitutive Recruitment of β -ARRESTIN2 to CXCR4 Mutants

Nassr Nama^{1,2,3}, Stéphanie Gravel^{1,3}, Amel Kechad^{3,4}, Guillaume Sylvain-Drolet³, Gilles Hickson^{3,4}, Nikolaus Heveker^{1,3}

1. *Department of Biochemistry, Université de Montréal.* 2. *Department of Microbiology and Immunology, Université de Montréal.* 3. *CHU Ste-Justine Children Hospital.* 4. *Department of Pathology and Cellular Biology, Université de Montréal.*

CXCR4, a chemokine receptor involved in metastasis, signals through two major successive pathways: $G_{\alpha/i}$ and β -arrestin. β -arrestin terminates G-protein signaling and targets the receptor to endocytosis.

Constitutively active GPCR mutants (CAMs) spontaneously activate G-protein. Constitutively inactive mutants (CIMs) that spontaneously recruit β -arrestin are devoid of G-protein signaling.

We tested a set of CXCR4 mutants on their signaling capacity of $G_{\alpha/i}$ and β -Arrestin2 pathways. R134A was found a CIM that was inactive on the $G_{\alpha/i}$ signaling, but constitutively recruited arrestin. N119S was found as a CAM, constitutively active in G-protein signaling as well as β -arrestin recruitment. Imaging of these two mutants showed their constitutive internalization and their different localization in the cell.

These results show the presence of varying β -arrestin recruitment, dependent or not on the G-protein signaling. Further studies remain to conclude whether the difference of β -arrestin recruitment is directed by the GRKs or the ubiquitination of the receptor.

Affiche #19

**Étude de l'activité des IRES de l'ARN
messager de p53 dans la
sénescence**

Alexandra Cadar, Johanie Charbonneau,
Gerardo Ferbeyre et Léa Brakier-Gingras

Université de Montréal, Montréal, Canada

p53 est un régulateur de la sénescence, qui est un arrêt irréversible de la prolifération cellulaire. La sénescence est associée au vieillissement. Elle se caractérise par une accumulation de ROS (reactive oxygen species). Dans ces conditions, la traduction cap-dépendante est grandement réprimée. L'ARN messager de p53 contient deux sites d'entrée interne des ribosomes (IRES) qui pourraient être utilisés pour initier la traduction en conditions de stress oxydatif, un des stress caractérisant la sénescence. Le but de mon projet est d'étudier l'activité des IRES de p53 dans la sénescence. Nous avons construit un rapporteur dual-luciférase qui nous permet de mesurer l'activité des IRES de p53 et nous mettons actuellement au point des systèmes qui nous permettront d'étudier l'activité de ces IRES dans des cellules sénescents. L'étude des IRES de p53 est importante pour comprendre son mécanisme de régulation ainsi que sa modulation par le stress oxydatif dans le vieillissement.

Affiche #20

**Imaging TERRA expression from single
telomere in living yeast cells**

Carmina Angelica Perez Romero, Emilio Cusanelli, Pascal Chartrand

Département de biochimie, Université de Montréal.

We are interested in studying the function and regulation of Telomeric Repeat-containing RNA (TERRA), a non-coding RNA transcribed from the telomeres its function still remain to be elucidated. In yeast, the study of TERRA has been a challenge due to its rapid degradation by the exonuclease Rat, in WT cells TERRA cannot be easily detected, we explored the possibility to detect TERRA in single cells using the MS2-GFP system. For this purpose, we generated yeast clones containing MS2 stem loop sequences integrated at Telomere 1L or Telomere 6R, and expressing an MS2-GFP fusion protein. Our results indicate that TERRA is expressed only in a small population of WT yeast cells, and show predominant perinuclear localization. We detected TERRA/MS2-GFP foci in every phase of the cell cycle, interestingly when yeasts shift their metabolism from fermentation to respiration (diauxic shift), TERRA were highly expressed (~50% of cells) and mostly cytoplasmic. Telomerase RNA was also detected in the cytoplasm during diauxic shift. Finally, co-immunoprecipitation experiments confirmed an interaction between telomerase and TERRA in vivo during log phase and diauxic shift. However, when glucose was replenished in the culture its nuclear localization was restored.

Affiche #21

Plastid phylogenomic in photosynthetic eukaryotes using two approaches Bayesian for achieving more consistent information

Roman Felipe Serpa Ibanez

Molecular data have led to conflicting conclusions supporting either its green algal origin or red algal origin. The distinction is critical to our understanding of the evolutionary history of endosymbiosis and photosynthesis. Together with partial plastid genome phylogenies (two different plastid multi-protein sequences and two different species sampling of photosynthetic eukaryotes), these characteristics provided multiple line of evidences that the plastids of *Bigelowiella*, *Euglena* and the clade *Hacrobia* (Haptophytes and Cryptomonads) were inherited by linear descent from a green algal endosymbiont and a common real algal endosymbiont respectively. The phylogenetic analyses (Maximum likelihood) supported the closer relationship between *Bigelowiella* to *Trebouxiophyceae* clade, the close relationship between *Euglena* to *Pyramimonadales* clade and the likely monophyly of *Hacrobia* clade. However, it might be advisable to change the setting in order to achieve more consistent information in the Bayesian methods and compare which is the origin of these inconsistencies.

Affiche #22

Integrating Regulatory Networks Across Proteins Network and Genome Organization

Ilunga Benjamin Matala, Nicolas Lartillot, Stephen W. Michnick

Department of Biochemistry, Université de Montréal

Given that recently, new data on genome structure at a 10 kb resolution has been made available (Duan et al., 2010), and that transcription dependent interchromosomal clustering has been reported (Brickner et al., 2012), we have asked: 1) To what extent is genome organization driven by transcriptional activity, 2) Can the mechanism of this genome reorganization be better understood when analyzing the interactions within and across genome and protein network. In order to address this question, we will first develop an algorithm to assess the colocalization of regions of interest using the experimental data provided for genome structure (chromosome conformation capture). In the particular case reported of gene relocalization, we will study protein network of the key protein in the relocalization event, the landscape of DNA regions bound by these proteins, as well the genome structure in order to elucidate the potential actors and the mechanism by which such relocalization could be mediated.

Jacques Boisvert, Joel Ryan, Abbas Padeganeh, Valérie De Rop, Paul S. Maddox, Jonas F. Dorn

Institute for Research in Immunology and Cancer, University of Montreal, Canada

The dynamic composition of protein complexes can have a profound impact on their function. However, conventional pull-down assays cannot provide dynamic information, and sample preparation may affect complex stability. Here, we combine total internal reflection (TIRF) imaging with quantitative image and data analysis to examine the stoichiometry of protein complexes as well as the dynamics of protein associations. Fluorescently labeled proteins are immobilized on glass coverslips, and perfused with other fluorescently tagged proteins or small molecules. Complexes are imaged on a TIRF microscope to selectively illuminate bound proteins. We determine copy number and relative positions of fluorescent proteins inside complexes by counting photobleaching events, using computational super-resolution and mixture-model fitting algorithms for spot detection. We then statistically correct the results for experimental artefacts, such as expression levels and pre-bleaching of fluorophores, which can reach levels of 20%. We further determine binding kinetics by measuring dwell time of fluorescently labeled proteins on immobilized substrates using the same computational approach. Together these methods have allowed us to determine that CENP-A exists in octameric nucleosomes throughout the cell cycle, that myosin adopts multiple conformations on the cortex of the *C. elegans* zygote that are differentially sensitive to perturbations, and that the interaction of KNL2 with CENP-A depends on its phosphorylation and its Myb-domain structure.

BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros

Steven Hébert

Les leucémies sont caractérisées par des anomalies dans les chromosomes qui sont généralement combinés avec plusieurs altérations dans des oncogènes. Une anomalie caractérisée par la présence du chromosome de Philadelphie qui code pour la tyrosine kinase BCR-ABL1 constitutivement active est une lésion importante dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les leucémies myéloïdes chroniques (LMC). Afin de déterminer les lésions qui coopèrent avec BCR-ABL1 pour provoquer ces leucémies, une analyse sur le génome entier de 304 individus atteints de LAL, dont 43 ayant BCR-ABL1, et 23 individus atteints de LMC a été faite. Cela a permis de déterminer que IKZF1 (encoding the transcription factor Ikaros) est supprimé dans 83,7% des LAL BCR-ABL1. Nous avons également vu que la suppression de IKZF1 n'est pas présente dans la phase chronique de la LMC, mais uniquement dans la crise blastique des LMC. Les altérations dans IKZF1 résultaient en haploinsuffisance ou encore dans la perte totale de l'expression de Ikaros. Ces résultats suggèrent donc que la perte de fonction de Ikaros est une lésion importante dans le développement des LAL BCR-ABL1 et des LMC.

**Molecular Evolution: A Markov-Modulated
model for substitution process**

Eric Fournier

Substitution models for DNA, RNA and proteins are widely used in molecular phylogenetics. Under such models, transition from residue i to residue j follow a continuous-time finite-state Markov chain. Instantaneous transition rate matrix are constructed according to these assumption and can be modulated in order to accommodate heterotachy (Wang and al. 2007) and heteropecilly (Roure and Philippe 2011; Holmes and Rubin 2002) phenomenons. Heterotachy or covarion refer to within-site rate variation over time. This phenomenon is mainly due to change in constraint **strength** acting on a specific site. Similarly, variation in **nature** of functional constraint is the cause of heteropecilly. Environmental change along lineage imply that some protein sites must adapt their amino acids preferences. New amino acids subset must be compatible with new chemicals and physicals surrounding properties. Thus, heteropecilly refer to site specific switch of substitution process over time, hereafter called evolutionary shifts. The aim of the present project is to implement an heteropecillous model with a Markov-modulated substitution process. Observed states along lineage are allowed to switch between different substitution process characterized by different amino acids or nucleotides profiles. Affiliation of residue to a specific profile class is a hidden state (Holmes and Rubin 2002).

**RÉSUMÉS DE
RECHERCHE**

DOCTORAT

Affiche #26

Dissection d'une nouvelle voie de contrôle de la progression mitotique impliquant la kinase Greatwall.

Peng Wang et Vincent Archambault

Département de biochimie, Université de Montréal.

Le cycle cellulaire est hautement régulé par la phosphorylation réversible de plusieurs effecteurs. Le Cyclin B-CDK1 déclenche la mitose en induisant le bris de l'enveloppe nucléaire, la condensation des chromosomes et la formation du fuseau mitotique. Ces événements sont opposés par la phosphatase PP2A-B55/Tws qui déphosphoryle plusieurs substrats de CDK1 et doit être inactivée à l'entrée de mitose. Cette inactivation est médiée par la kinase Greatwall (Gwl) qui devient active en début de mitose. Toutefois, on en connaît encore peu sur la régulation de Gwl. Nous avons trouvé chez la drosophile que Gwl est au noyau en interphase, mais se relocalise au cytoplasme dès la prophase précoce. Nos résultats montrent que cette régulation spatiale de Gwl est cruciale pour sa fonction. De plus, nos résultats suggèrent que la phosphorylation de Gwl par la kinase Polo promeut cette relocalisation au cytoplasme. Nous proposons un modèle où Gwl est activée par CDK1 dans le noyau, et où Polo contribue ensuite à l'exclusion nucléaire de Gwl pour inhiber PP2A-Tws au cytoplasme afin de coordonner l'entrée en mitose.

Affiche #27

La carence en asparagine synthétase cause une microcéphalie congénitale et une forme progressive d'encéphalopathie.

Capo-Chichi, JM., ¹ Ruzzo, EK., ² Ben-Zeev, B., ³ Chitayat, D., ⁴ Patry, L., ¹ Hamdan, FF., ¹ Rouleau, GA., ⁵ Goldstein, DB., ² et Michaud, JL. ¹

1 Sainte-Justine Hospital Research Center, Montreal, Quebec, Canada

2 Center for Human Genome Variation, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, USA.

3 Edmond and Lily Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel.

4 The Hospital for Sick Children, Division of Clinical and Metabolic Genetics, UoT, Toronto, Ontario, Canada

5 Research Center, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Québec, Canada

Nous avons étudié quatre familles issues de trois ethnies différentes et totalisant neuf patients lesquels présentaient un phénotype similaire caractérisé par une microcéphalie congénitale sévère, une déficience intellectuelle profonde avec une atrophie cérébrale progressive et une épilepsie réfractaire. Par séquençage d'exome, nous avons identifié 3 mutations pathogéniques dans le gène ASNS pouvant expliquer la pathogénèse de nos patients. Les 3 mutations engendrent la perte quasi-totale de la protéine ASNS. Les souris déficientes en Asns présentent des troubles neurologiques, en plus d'anomalies structurelles du cerveau rappelant le phénotype de nos patients.

ASNS est le gène de l'asparagine synthétase, l'enzyme qui catalyse la synthèse de l'asparagine à partir de la glutamine et de l'aspartate. Les troubles neurologiques associés à une carence en ASNS pourraient s'expliquer par une déplétion de l'asparagine dans le cerveau et/ou par l'accumulation d'aspartate / de glutamate résultant en une excitabilité accrue et des lésions neuronales.

Affiche #28

Trafic de l'ARN de la télomérase dans la réponse aux dommages à l'ADN

Faissal Ouenzar, Geneviève Morin et Pascal Chartrand

Dépt. biochimie, Université de Montréal

La télomérase est essentielle au maintien de la stabilité du génome en ajoutant des séquences répétées aux extrémités des chromosomes : les télomères.

Pour étudier le trafic de cet enzyme durant le cycle cellulaire, nous utilisons la technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur le facteur limitant de la télomérase, l'ARN TLC1 chez la levure *S. cerevisiae*. Nos résultats montrent que la localisation de l'ARN TLC1 varie en fonction du cycle cellulaire. En phase G1/S, l'ARN TLC1 montre une localisation nucléoplasmique, puis une accumulation nucléolaire en phase G2/M. Notre hypothèse est que l'accumulation de l'ARN TLC1 au nucléole en G2/M empêcherait une compétition entre la télomérase et la recombinaison homologue (RH; qui est exclusivement nucléoplasmique) pour la réparation de cassures d'ADN double-brin. Nous avons trouvé que lorsque la RH est inhibée, l'ARN TLC1 s'accumule dans le nucléoplasme en phase G2/M et colocalise partiellement avec des sites de cassures d'ADN.

Affiche #29

Misfolded SOD1 link to damaged mitochondria in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Sarah Pickles^{1,2}, Laurie Destroismaisons¹, Sarah Peyrard¹, Sarah Cadot¹, Guy A. Rouleau^{1,3}, Jean-Pierre Julien⁴, Nathalie Arbour^{1,3}, and Christine Vande Velde^{1,3}

1Centre d'excellence en neuroscience de l'Université de Montréal, Centre de recherche du CHUM, Departments of 2Biochemistry and 3Medicine, Université de Montréal
4Department of Psychiatry and Neuroscience, Université Laval

Mutations in the gene encoding superoxide dismutase 1 (SOD1) have been shown to be causative for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). The presence of misfolded SOD1 (misSOD1) is common to many ALS models and is considered to mediate toxicity. Mitochondria are a potential target of mutant SOD1 toxicity, and recent studies have shown that misSOD1 selectively associates with spinal cord mitochondria of ALS models. We hypothesize that the association of misSOD1 to mitochondria is detrimental to mitochondrial function and is a possible mechanism of ALS mediated motor neuron death. With a novel flow cytometric assay we detect misSOD1 on the outer membrane of spinal cord mitochondria in SOD1G93A rats prior to disease onset. Mitochondrial damage, including increased mitochondrial mass, excess superoxide production, and increased levels of the toxic conformation of Bcl-2 track with the presence of misSOD1. MisSOD1 is also present in lymphoblasts from ALS patients with various SOD1 mutations.

Affiche #30

**NPM INTERACT WITH PLZF TO REGULATE
C-KIT IN HEMATOPOEITIC CELLS**

**FARAH A. ZMIRI, NASSER FOTOUHI.A., ÉRIC
MILOT**

Hôpital MAISONNEUVE-ROSEMONT

Nucleophosmin (NPM) is a multifunctional protein. NPM mutation is found in one third of all acute myeloid leukemia (AML), and in more than 60% of AML with normal karyotype. It is also a recurrent translocation partner in AML. We got interested in the NPM function as a co-regulator of gene expression. We hypothesized that the modifications of NPM disrupt gene regulation and thereby, favour leukemia. With a combination of biochemistry and molecular biology techniques, we identified new partners of NPM involved in gene regulation. We found that NPM colocalise with different transcription regulators at specific genes. Based on our results, we propose that the effect of NPM modifications on gene regulation has a significant impact on the capacity of hematopoietic cells to receive extra-cellular signals which favours abnormal hematopoiesis and potentially, leukemia.

Affiche #31

**L'implication des cycline-dépendante
kinases CDK4 et 6 dans la régulation de la
sénescence induite par le suppresseur de
tumeur PML**

**Mathieu Vernier, Véronique Bourdeau, Mariana
Acevedo and Gerardo Ferbeyre**

Département de biochimie, Université de
Montréal, 2900 Bvd Edouard Montpetit, H3T1J4,
Montréal QC, Canada

La sénescence est un mécanisme de défense antitumoral activé lors d'un stress tel que l'activation d'un oncogène. Ce procédé est caractérisé par une surexpression de la protéine PML qui forme des corps nucléaires sphériques appelés corps de PML. L'expression de PML mène à l'induction de la sénescence dans des fibroblastes normaux ce qui suggère un rôle important de la protéine dans ce mécanisme antitumoral. D'ailleurs, PML est faiblement exprimé dans de nombreux cancers mais fortement exprimé dans les tumeurs bénignes. Nous avons récemment découvert un nouveau mécanisme de régulation de la sénescence induite par l'oncogène RAS via une interaction entre PML et le suppresseur de tumeur RB induisant une relocalisation du complexe RB/E2F aux corps de PML. Nous montrons maintenant que l'expression de CDK4 bloque la capacité de PML à induire la sénescence et que l'inhibition des CDK renforce le ralentissement cellulaire que provoque PML dans des cellules cancéreuses.

Affiche #32

Transcription regulation of anterior hypothalamic development

ABDULLAH AL MAHMUD, JACQUES L. MICHAUD

CHU SAINTE JUSTINE RESEARCH CENTRE,
UNIVERSITY OF MONTREAL.

The paraventricular nucleus (PVN) of the anterior hypothalamus regulates several processes that are critical for survival. SIM1 directs the terminal differentiation of OT, AVP, CRH, SS and TRH cell types of PVN neurons. Sim1^{-/-} mice die shortly after birth and Sim1^{+/-} develop obesity and hyperphagia. SIM1 thus affect PVN development and function. We have generated transgenic mice that express gfp only in the PVN. We next collected the PVN expressing gfp, at different embryonic stages and comparing the transcriptomes by RNA-seq. We have also collected PVN from Sim1 mutant and wild-type embryos. By comparing the transcriptomes of these different sets of embryos, we will be able to identify the factors that are directly or indirectly regulated by SIM1. It was previously shown that SIM1 can influence physiological processes. The factors that will be identified in this project may thus play a role in the pathophysiology of common disorders of homeostasis.

Affiche #33

Origin of land plants revisited in the light of sequence contamination and missing data

Simon Laurin-Lemay, Henner Brinkmann and Hervé Philippe

Département de Biochimie, Centre Robert-Cedergren, Université de Montréal, Montréal Québec, Canada

Knowing the closest relatives of land plants is key to understanding the complex adaptations to terrestrial life. Unfortunately, multi-gene analyses have yielded highly incongruent results, suggesting, for instance, Charales [1], Zygnematales [2,3], or Coleochaete [4] as the sister-group of land plants. Such controversy may result from the real history of life, in particular closely spaced speciation events, incomplete lineage sorting, gene duplication or horizontal gene transfer. In such cases, the solution resides in improved taxon sampling and sophisticated models of evolution [5]. However, we will show that the quality of data used to infer the phylogeny may also play a major role. In particular, the inclusion of contaminant sequences from other species, and of genes with incomplete taxon sampling explains a large part of the discrepancies observed between various studies [2,3,4]. The use of a carefully checked and almost complete dataset suggests that land plants are closely related to a group composed of Zygnematales and Coleochaetales.

MGO metabolism**Heron P.**, Sygusch J.

Département de Biochimie, Université de Montréal

My project focuses on a toxic metabolite, methylglyoxal (MGO). MGO, also known as 2-oxopropanal, is a highly reactive dicarbonyl metabolite formed endogenously in several enzymatic and non-enzymatic reactions. MGO rapidly glycates proteins, producing AGEs (advanced glycation end products), which have been shown to underscore several pathologies. MGO induces production of ROS species, thereby contributing to cellular senescence and aging. Although many sources of MGO have been identified, glycolysis appears to be the most important precursor of MGO. The current hypothesis is that the triose-phosphates, dihydroxyacetone-P (DHAP) and glyceraldehyde-P (G3P), undergo spontaneous degradation to form MGO. Based on preliminary structural, in vitro data, and cellular experiments, we hypothesized that FBP aldolase contributes to the cellular pool of reactive dicarbonyls through a promiscuous enzymatic reaction, potentially exceeding the non-enzymatic contribution. Indeed, analysis of structural data supports the production of MGO by aldolase, further revealing a role for the C-terminus in this leaky reaction. Enzymatic characterization of MGO production by aldolase is the second objective that remains to be fully validated. We hope to reveal a novel and important precursor to this toxic metabolite in order to gain a better understanding of its sources and fully characterize its metabolism.

Rôle suppresseur de tumeur de la voie ERK/MAPK par la promotion d'une dégradation protéique spécifique

Xavier Deschênes-Simard^{1*}, Marie-France Gaumont-Leclerc^{1*}, Véronique Bourdeau¹, Frédéric Lessard¹, Olga Moiseeva¹, Valérie Forest², Sebastian Igelmann¹, Frédérick A. Mallette¹, Marc K. Saba-El-Leil³, Sylvain Meloche³, Fred Saad², Anne-Marie Mes-Masson² and Gerardo Ferbeyre¹.

- 1) Département de Biochimie; Université de Montréal
- 2) CHUM, Université de Montréal
- 3) IRIC, Université de Montréal

La voie MAP-Kinase ERK1/2 est activée par la petite GTPase Ras afin de transmettre les signaux de prolifération cellulaire. Son activation constitutive est associée à la prolifération anarchique des cellules tumorales. Paradoxalement, nous avons montré que l'hyperactivation de cette voie par la forme oncogénique de Ras dans des cellules normales induit la sénescence cellulaire, soit une réponse anti-tumorale qui consiste en un arrêt permanent du cycle cellulaire. D'un point de vue mécanistique, nous avons identifié une dégradation dépendante du protéasome et d'une hyperactivation de ERK1/2 de protéines requises pour l'homéostasie cellulaire. La dégradation de certaines protéines semble suffisante pour induire la sénescence cellulaire. Nos résultats suggèrent un modèle où une activation modérée des kinases ERK1/2 stimulerait la prolifération, alors qu'une forte activation induirait la sénescence cellulaire. Ce modèle suggère une certaine prudence dans l'utilisation des inhibiteurs de la voie de ERK1/2 pour traiter le cancer.

Affiche #36

Investigating the Ubiquitin Interacting Motif on the Transactivating Domain of the Tumor Suppressor Protein p53.

Mathieu Lussier-Price, Luca Raiola, James G. Omichinski.

Laboratory of Biological Chemistry, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Québec, Canada

Post-translational modifications with ubiquitin (UBI) are known to regulate a wide range of cellular functions including protein degradation, transcription, endocytosis, autophagy, immunity and DNA repair. One feature that enables UBI based regulatory mechanisms is its ability to form structured non-covalent interactions with proteins containing UBI-binding domains (UBD). Characterizing such interactions has become an important foundation for understanding UBI mediated mechanisms. In this work, we identify a UBD within the acidic transactivating domain (TAD) of the tumor suppressor protein p53. We demonstrate that the p53 TAD binds to UBI through three α helices and that mutational analysis indicates that p53 TAD binds to UBI in a similar manner as the UBM2 motif found in human DNA polymerase pol α . This work provides structure-based insights that can provide strategies for controlling UBI mediated processes by targeting the UBD-UBI interface from p53 TAD.

Affiche #37

Une étude d'homozygotie dans trois familles Sindh Pakistanaïses identifie de nouvelles régions candidates pour la microcéphalie primaire autosomale récessive

P. Lemay¹, M. Sindhi², N. Sehar², S. Kashif³, Q. Brohi⁴, J. Michaud¹, Z. Kibar¹

- 1) CHU Ste-Justine, Montréal, Québec, Canada
- 2) Département de Zoology, Université de Sindh Jamshoro, Sindh, Pakistan
- 3) Autism Institute Karachi, Sindh, Pakistan
- 4) Sir Cowasjee Jehangir Institute of Psychiatry, Hyderabad, Sindh, Pakistan.

La microcéphalie primaire autosomale récessive (MPAR) est un défaut développemental caractérisé par un retard mental non-progressif, une microcéphalie présente à la naissance et une prévalence de 1 :10 000 dans la population pakistanaïse. L'étiologie génétique de cette maladie récessive demeure encore en partie inconnue. La combinaison des études d'homozygotie et du séquençage de nouvelle génération est une approche puissante dans l'investigation de ce type de maladies.

Pour cette étude, nous avons recruté 3 familles pakistanaïses consanguines affectées par MPAR. Elles furent soumises à une étude d'homozygotie et au séquençage de l'exome. Ceci a résulté dans l'identification d'une nouvelle mutation causative dans l'une de ces familles, ainsi que de plusieurs nouvelles mutations candidates dans les deux autres.

L'étiologie de la MCPH demeure encore nébuleuse. Cette étude permettra d'améliorer la prise en charge clinique des familles affectées et facilitera l'identification de nouvelles approches thérapeutiques prévenant l'apparition de la maladie.

Affiche #38

Endogenous TDP-43, but not FUS Regulates Stress Granule Maturation via G3BP

Anais Aulas, Stéphanie Stabile, and Christine Vande Velde

Centre d'excellence en neuromique de l'Université de Montréal, Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Faculté de médecine, Dépt. de Biochimie et Médecine, Université de Montréal

During the cellular stress response, cytoplasmic inclusions, called Stress Granules (SG), are formed. TIA-1 and G3BP localize to SG under nearly all stress conditions and are considered essential to SG formation. SG are related to neurodegenerative diseases, especially Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). ALS is a fatal neurodegenerative disease characterized by the loss of motor neurons. Post-mortem material from patient features inclusions that label positively for TIA-1, TDP-43 and FUS. TDP-43 and FUS are implicated in the same pathways and are both SG residents. Our hypothesis is that patient cytoplasmic inclusions derive from deregulation of SG. TDP-43 depletion disturbs SG kinetics. SG maturation is impaired by depletion of the TDP-43 regulated protein G3BP. Very interestingly, this mechanism is independent of FUS. Surprisingly, we demonstrate that blocked SG assembly (secondary TIA-1 aggregation) has a differential effect on the survival of neuronal and non-neuronal cells responding to acute oxidative stress exposure.

Affiche #39

Chemokine receptor CXCR3 responses to its three chemokine ligands and CXCR3 heteromerization with CXCR7

François Guite-Vinet, Stéphanie Gravel, Nicolas Montpas & Nikolaus Heveker

Hôpital Sainte Justine et Département de biochimie, Université de Montréal

Chemokines are chemoattractant proteins responsible for immune cell migration via their interaction with G protein coupled chemokine receptors that belong to the GPCR family. The chemokine receptor CXCR3 has been associated with immune inflammatory responses and diseases such as asthma, but could also be involved in cancer. CXCR3 expression is rapidly induced on T cells following activation, and remains highly expressed on CD4(+) T cells, CD8(+) T cells. CXCR3 is activated by three IFN- γ -inducible ligands: CXCL9, CXCL10 and CXCL11. So far, no admitted drug successfully targets CXCR3 despite several clinical trials: a better understanding of the mechanism by which the receptor functions is thus required. Oligomerization of GPCRs is now a generally accepted concept. For example, we know that CXCR7 heterodimerizes with CXCR4. Whether such a relation between CXCR7 and CXCR3 exists has not yet been tested. Here, using Bioluminescence resonance energy transfer methods, we report that the different ligands of CXCR3 induce different responses and that CXCR3 heterodimerizes with CXCR7.

Merci à nos commanditaires

Mois
de la recherche
étudiante



Faculté des
études supérieures
et postdoctorales



Faculté de
médecine



INSTITUT DE RECHERCHE
EN IMMUNOLOGIE ET
EN CANCEROLOGIE



*Association des étudiantes et étudiants
aux cycles supérieurs en biochimie de
l'Université de Montréal*

À L'ANNÉE PROCHAINE!