



CANCER, PATHOGENÈSE ET
RÉPONSE IMMUNITAIRE



INNOVATIONS
BIOTECHNOLOGIQUES ET
ENVIRONNEMENT



PROTÉINES ET
BIOMOLÉCULES



CONGRÈS ARMAND-FRAPPIER

UNE INITIATIVE DES ÉTUDIANTS-CHERCHEURS
DE L'INRS. INSTITUT ARMAND-FRAPPIER

CONFÉRENCIERS INVITÉS

Dr. Anthony Griffiths
Texas Biomedical Research Institute



Dr. Mohamed Hijri
Université de Montréal



Dr. Xavier Roucou
Université de Sherbrooke

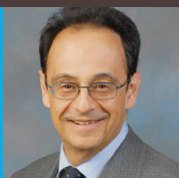


Dr. Yves St-Pierre
INRS - Institut Armand-Frappier



PRÉSIDENT D'HONNEUR

Dr. Renaldo Battista
*Fonds de recherche
du Québec-Santé*



12-14 NOV 2015
Orford, Québec

www.congresarmandfrappier.com








Nous vous souhaitons la bienvenue au 9^e Congrès Armand-Frappier

Le Congrès Armand-Frappier

Depuis 1999, le Congrès Armand-Frappier est entièrement organisé par des étudiants bénévoles de l'Institut National de la Recherche Scientifique - Institut Armand Frappier (INRS-IAF) et il constitue une occasion privilégiée pour les étudiants-chercheurs de présenter leurs résultats de recherche dans les différents domaines des biosciences. Il regroupe de manière bisannuelle plus de 150 participants en provenance de plusieurs universités. Le Congrès Armand-Frappier a comme mission globale de **valoriser la recherche en biosciences** et de favoriser la **création de collaborations multidisciplinaires** entre les différents acteurs du milieu de la recherche scientifique (étudiants, professeurs, professionnels de recherche, représentants de l'industrie). Ainsi le Congrès Armand-Frappier contribue à la formation scientifique de haut niveau des étudiants-chercheurs en biosciences.

Soulignons ici que le Congrès Armand-Frappier, bien qu'il collabore avec l'INRS-IAF et la Fondation universitaire Armand-Frappier de l'INRS pour son organisation, est entièrement indépendant de ces entités.

Comité organisateur 2015

- | | |
|---|---|
|  Fabrice Jean-Pierre
Président |  Sophie Robitaille
Secrétaire |
|  Messika Revel
Vice-Présidente aux affaires externes |  Hermance Beaud et
Luis Rafael Silva
Coordonateurs internes |
|  Jenny Stodola
Vice-Présidente aux affaires internes |  Amélie Bergeron et
Philippe Wong Yen
Coordonateurs externes |
|  Audrey-Anne Durand
Trésorière | |

**N'oubliez pas de visiter les
kiosques de nos généreux commanditaires**



Mot du comité organisateur.....	1
Règlements pour les présentations étudiantes.....	2
Partenaires financiers	3
Mot du recteur de l'INRS.....	11
Mot du directeur de l'INRS – Institut Armand-Frappier	12
Mot du directeur du service des études supérieures et postdoctorales de l'INRS	13
Ateliers avant le congrès	14
Évaluateurs et bénévoles	15
Horaire en bref.....	16
Horaire détaillé	17
Président d'honneur	21
Conférenciers.....	22
Résumés des présentations orales – Axe cancer, pathogénèse et réponse immunitaire	26
Résumés des présentations orales – Axe innovations biotechnologiques et environnement	33
Résumés des présentations orales – Axe protéines et biomolécules.....	38
Résumés des présentations d'affiches : Jeudi 12 novembre 2015	42
Résumés des présentations d'affiches : Vendredi 13 novembre 2015	62
Notes	82
Plan de l'hôtel	88

Chers congressistes,

Au nom du comité organisateur, je vous souhaite la bienvenue à la 9^{ème} édition du Congrès Armand-Frappier. Existait depuis maintenant plus de 15 ans et rassemblant plus de 150 participants, cet évènement bisannuel se veut un carrefour scientifique important où la vulgarisation scientifique par des étudiants de 2^{ème} et 3^{ème} cycle est mise à l'avant-plan.



Depuis ses débuts le Congrès Armand-Frappier est entièrement organisé par des étudiants bénévoles qui s'efforcent sur plusieurs mois à réunir la majorité des scientifiques de l'Institut national de la recherche scientifique, campus Institut Armand-Frappier et des participants provenant de différents centres de recherche et universités.

Au cours des années, le Congrès Armand-Frappier s'est donné comme objectifs de :

- Faire la promotion des biosciences
- Favoriser le transfert et le partage des connaissances en biosciences
- Promouvoir la valorisation de l'établissement de réseaux de contacts et de collaborations à travers les universités québécoises, canadiennes et internationales
- Assurer la pérennité du Congrès Armand-Frappier

Il va sans dire que ces objectifs ne pourraient pas être réalisables sans votre présence et en tant que président du comité organisateur, je vous remercie de votre participation. En assistant à cet évènement, vous contribuez certainement à son succès, mais de manière plus importante, vous devenez aussi des ambassadeurs du Congrès Armand-Frappier.

Je tiens spécialement à remercier mon comité organisateur pour son dévouement exemplaire et sans qui l'organisation de cet évènement aurait été impossible.

En dernier et non le moindre, nous voulons souligner l'importance du soutien financier accordé par nos commanditaires, organismes subventionnaires ainsi que l'aide apportée par nos collaborateurs qui croient au Congrès Armand-Frappier. Nous vous remercions chaleureusement pour votre soutien.

Au nom du comité organisateur du Congrès Armand-Frappier 2015, je vous souhaite à tous un excellent congrès qui, j'espère, vous permettra d'enrichir non seulement vos connaissances scientifiques, mais aussi de faire des rencontres enrichissantes.



Fabrice Jean-Pierre
Président du comité organisateur



Présentations à l'oral

- Formats informatiques : PowerPoint (.ppt ou .pptx) ou PDF (.pdf)
- Durée de la présentation : 10 minutes de présentation et 3 minutes de questions.

L'étudiant sélectionné pour une présentation orale s'engage à :

- Être présent au Congrès Armand-Frappier 2015,
- Présenter l'information indiquée dans le résumé accepté,
- Apporter sa présentation, sur une clé USB entre **7h et 8h15** le jour de la présentation dans le Salon du Parc/Memphémagog
- Avoir un des deux supports (visuel ou oral) en français.

Présentations par affiche

- Dimensions : 106 cm x 106 cm (ou 3 ft.6 x 3 ft.6/42 pouces x 42 pouces),
- Durée de la présentation pour le concours : 3 minutes de présentation et 2 minutes de questions.

Le congressiste sélectionné pour une présentation par affiche s'engage à :

- Être présent au Congrès Armand-Frappier 2015,
- Présenter l'information inscrite dans le résumé accepté,
- Avoir un des deux supports (visuel ou oral) en français,
- Accrocher son affiche **dès son arrivée** le jeudi 12 novembre (pour ceux qui présentent cette journée) ou sinon entre **7h et 8h15 à la Salle Terrasse**. Le présentateur est responsable de retirer son affiche entre 18h30 et 22h le jour de sa présentation.
- Être devant son affiche au moment de l'évaluation par les juges.

Des bénévoles seront présents lors de l'évènement pour vous aider/répondre à vos questions

INRS

UNIVERSITÉ DE RECHERCHE





IRSC **CIHR**

Instituts de recherche
en santé du Canada

Canadian Institutes of
Health Research



FODAR

FONDS DE DÉVELOPPEMENT
ACADÉMIQUE DU RÉSEAU DE
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC



**Fonds de recherche
Santé**

Québec







FONDATION
UNIVERSITAIRE
ARMAND-FRAPPIER
INRS





GenomeQuébec



**Santé
et Services sociaux**

Québec 

Financière 
Sun Life

Services financiers
Jean-François Lavallée inc.
819 346-7060, poste 225



J'ai le très grand plaisir de vous souhaiter la bienvenue au Congrès Armand-Frappier. À sa 9^e édition, ce rendez-vous bisannuel automnal se positionne de plus en plus comme un incontournable dans le domaine de la recherche en biosciences et s'ancre comme un moment fort de la vie étudiante. Cette rencontre scientifique repose sur l'engagement bénévole d'étudiants du Centre INRS–Institut Armand-Frappier qui ont osé se dépasser, afin de vivre une expérience enrichissante tant sur le plan personnel que professionnel.

Des conférenciers réputés et passionnés, des étudiants désireux de présenter leurs recherches ou de communiquer leurs résultats, des sujets pertinents au cœur des préoccupations en santé sont autant de composantes qui contribuent à la qualité du programme offert aux congressistes. Les échanges et les discussions entre étudiants de 2^e et 3^e cycles et chercheurs œuvrant dans différents domaines des biosciences y sont privilégiés.

Le Congrès Armand-Frappier se veut une tribune de choix pour tisser des liens avec des étudiants provenant d'autres universités et créer des complicités entre de jeunes et d'éminents chercheurs. De nouvelles idées et pistes de recherche émergent souvent de rencontres fortuites ou informelles, qui sont parfois à l'origine de nouvelles alliances de recherche voire de découvertes.

Je tiens à témoigner toute ma gratitude à tous les partenaires qui ont répondu positivement à l'invitation des étudiants et ont cru en ce projet d'animation scientifique rassembleur. J'adresse aussi toutes mes félicitations aux organisateurs de ce congrès pour leur dynamisme et leur grande implication. Vous avez toutes les raisons d'être fiers. Un merci tout spécial aux conférenciers ainsi qu'à tous les étudiants qui ont répondu à l'invitation du comité organisateur et ainsi contribué au succès de cet événement étudiant.

Je vous souhaite un congrès mémorable!

Daniel Coderre, Ph. D.

Recteur





Chers étudiants, stagiaires postdoctoraux, collègues professeurs, invités et autres participants,

C'est avec joie et fierté que je vous souhaite la bienvenue à cette 9^e édition du Congrès Armand-Frappier, une initiative des étudiants-chercheurs de l'INRS-Institut Armand-Frappier. À tous les deux ans, et depuis plus de 15 ans, l'organisation de ce congrès demande aux organisateurs une implication importante, notamment pour trouver un lieu agréable et convenable pour la tenue du congrès, pour la recherche de financement, la coordination des équipes d'évaluation des résumés et juges des concours. Plusieurs étudiants et autres membres de notre Centre ont démontré un esprit d'équipe exceptionnel et consacré temps et énergie pour faire de ce congrès un franc succès. Je les félicite et les remercie pour leurs contributions.

Je profite de cette occasion pour remercier les conférenciers invités qui ont accepté l'invitation de participer au congrès et de partager leurs connaissances avec nous. Un merci tout particulier à M. Renaldo Battista, Directeur scientifique du FRQ-S, qui a accepté d'être le président d'honneur de ce congrès. Je remercie également tous les organisateurs, juges et évaluateurs pour leur apport dans les comités de sélection ainsi que tous les participants (étudiants, stagiaires postdoctoraux, professeurs, employés) pour leur présence qui est la preuve même du succès de ce congrès scientifique.

J'aimerais enfin souligner la contribution et remercier nos partenaires ; le soutien de plusieurs commanditaires est un élément clé pour la réalisation de cet événement.

Depuis 1999, ce congrès est un lieu de rencontre qui favorise l'échange des idées entre étudiants et chercheurs de notre Centre et d'autres milieux universitaires. Cette année, les thématiques de recherche soulignées permettront à chacun d'élargir ses connaissances et d'apprécier les aspects des sciences biologiques reliées non seulement à leurs propres intérêts, mais également à des champs diversifiés. Les présentations orales seront notamment regroupées en trois grandes thématiques : *Innovations biotechnologiques et Environnement* ; *Cancer, Pathogénèse et réponse immunitaire* ; et *Protéines et biomolécules*.

Je vous souhaite donc un excellent congrès qui vous permettra de mieux connaître ce que font vos collègues et faire de nouvelles connaissances dans un endroit décontracté et agréable à l'ombre du Mont Orford. Bon congrès !

Charles Dozois
Centre INRS-Institut Armand-Frappier





Le Service des études supérieures et postdoctorales de l'INRS est très heureux de soutenir une initiative étudiante axée sur la collaboration et la communication scientifiques comme le Congrès Armand-Frappier. Le succès grandissant que connaît cet événement s'explique en grande partie par l'engagement bénévole d'étudiants désireux de vivre une expérience formatrice hors du commun.

Il est aussi tributaire de l'appui de nombreux partenaires et organismes, par exemple les Instituts de recherche en santé du Canada, le Fonds de recherche du Québec - Santé et le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Cet appui constitue une reconnaissance de la qualité du programme offert.

Le D^r Armand Frappier serait probablement très fier de constater de quelle façon les étudiants du Centre INRS–Institut Armand-Frappier ont pris le relais et continue de faire briller la flamme qui l'animait, en mettant à l'avant-science des préoccupations actuelles en biosciences.

Je félicite chaudement les membres du comité organisateur de cette 9^e édition du Congrès Armand-Frappier qui ont mis encore une fois la barre haute pour faire de cet événement bisannuel une vitrine scientifique pour les biosciences. Cet événement nous rappelle que la recherche scientifique se fonde sur la collaboration et le partage. La mise en commun des découvertes et leur partage permettent de repousser constamment les limites de la connaissance. Je tiens à féliciter les étudiants du Centre INRS–Institut Armand-Frappier pour l'invitation lancée à la communauté scientifique d'échanger et de partager, ce qui est essentiel pour apporter le progrès.

Ce congrès constitue un modèle de succès inspirant pour notre communauté universitaire. En tant que directeur du Service des études supérieures et postdoctorales, j'encourage fortement les étudiants des autres centres de recherche universitaires de l'INRS à mettre en œuvre des projets similaires, comme le feront pour la première fois des étudiants du Centre Eau Terre Environnement. De telles initiatives contribuent à animer et à enrichir la vie étudiante.

Mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont rendu possible le Congrès Armand-Frappier 2015!

Philippe-Edwin Bélanger

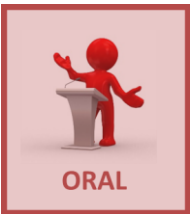




Pour la 9^e édition du congrès Armand-Frappier, 29 étudiants auront la chance de faire une présentation orale et plus de 80 étudiants présenteront une affiche. Savoir communiquer ses travaux et ses résultats est primordial au cours d'une carrière scientifique. Que ce soit par oral ou par écrit, l'art de la communication s'apprend en s'exerçant. C'est pourquoi la 9^e édition du congrès Armand-Frappier a décidé d'offrir à l'ensemble des étudiants en biosciences deux ateliers pour se préparer à cet exercice.



Lors du premier atelier, la Pr Géraldine Delbès a transmis son expertise acquise dans l'écriture de plus de 35 résumés et sa participation au comité de sélection des résumés pour la 8^e édition du congrès Armand-Frappier. Le Pr Jonathan Perreault a été jury pour d'une centaine de présentation orale, et évaluateur des affiches de la 7^e et 8^e édition du congrès Armand-Frappier. Dans le second atelier, il a développé tous les conseils nécessaires à la conception de ces deux supports.



Par l'intervention de ces deux experts, le congrès Armand-Frappier a souhaité enrichir la formation en communication des étudiants pour leur donner l'opportunité d'offrir des présentations de qualité, comme par exemple lors du congrès Armand-Frappier.



Merci aux nombreux évaluateurs et bénévoles pour votre implication !

Comité de sélection des présentations orales

Pr Richard Villemur

Pr Éric Déziel

Pr Julien Van Grevenynghe

Pr Albert Descoteaux

Pre Annie Castonguay

Pr David Chatenet

Évaluateurs des présentations orales

Pr Jonathan Perreault

Pre Géraldine Delbès

Pr Philippe Constant

Pr Alain Lamarre

Pre Marie-Claude Rousseau

Évaluateurs du prix de vulgarisation du congrès Armand-Frappier

Guylaine Lassonde

Karla Vasquez

Évaluateurs des affiches

Marie-Christine Groleau, MSc

Marc Desforges, PhD

Pr David Chatenet

Sébastien Houle, MSc

Pre Annie Castonguay

Jennifer Raisch, PhD

Pr Charles Dozois

Pr Claude Guertin

Bénévoles

Elham Dianati

Isabelle Lalonde

Servane Le Guillouzer

Valérie Geoffroy

Koyomi Ozaki

Anne Weber-Ouellette

Carlos Dulcey

Sarah Piché-Choquette

Narin Srei

Vincent Herve

Florian Mauffrey

Fabien Joao

Morgane Perrotte

Morgane Lambert

	Jeudi 12 novembre	Vendredi 13 Novembre	Samedi 14 Novembre
Déjeuner		7h00 Déjeuner	7h00 Déjeuner
Avant-midi		8h30 Président d'honneur Dr. Renaldo Battista	8h30 Conférencier Pr. Xavier Roucou
		9h00 Conférencier Pr. Anthony Griffiths	9h20 Présentations étudiantes Protéines & biomolécules
		9h50 Pause café	10h05 Pause café
		10h15 Présentations étudiantes Cancer, pathogénèse & réponse immunitaire	10h30 Présentations étudiantes Protéines & biomolécules
			11h30 Cérémonie de clôture
Diner	12h Inscriptions	11h45 Repas	12h00 Repas
Après-midi	13h Cérémonie d'ouverture	13h00 Conférencier Pr Mohamed Hijri	13h00 Départ
	13h30 Conférencier Pr Yves St-Pierre	13h50 Présentations étudiantes Innovations biotechnologiques et environnement	
	14h20 Présentations étudiantes Cancer, pathogénèse & réponse immunitaire	15h05 Pause café	
	15h05 Pause café	15h30 Présentations étudiantes Innovations biotechnologiques et environnement	
	15h30 Présentations étudiantes Cancer, pathogénèse & réponse immunitaire		
	16h30 Sessions d'affiches	16h30 Session d'affiches	
	18h30 Souper Buffet	18h30 Temps libre	
	21h Feu de joie	19h30 Banquet/Soirée dansante	



12h00	Arrivée / Inscription	Hall d'entrée
13h00	Cérémonie d'ouverture	Salon du Parc/ Memphrémagog
Axe cancer, pathogénèse et réponse immunitaire		
13h30	<i>L'émergence du galectinome dans la médecine de précision et l'immunothérapie contre le cancer</i> Pr Yves St-Pierre Conférencier invité	Salon du Parc/ Memphrémagog
14h20	<u>Présentations étudiantes</u>	
01	<i>Activation du système de réparation de l'ADN des spermatogonies de rat en réponse à la doxorubicine</i> Hermance Beaud	
02	<i>TLRs endosomaux: la voie utilisée par L. donovani pour induire l'activation polyclonale des cellules B</i> Sasha Silva-Barrios	Salon du Parc/ Memphrémagog
03	<i>Régulation du translatome dans les macrophages primaires par le lipopolysaccharide d'Escherichia coli</i> Mirtha William	
15h05	Pause café	Grand Foyer
15h30	<u>Présentations étudiantes</u>	
04	<i>HIF-1α limite l'expansion des cellules T IFNγ⁺CD4⁺ et induit les macrophages M2 durant la leishmaniose viscérale chronique</i> Akil Hammami	
05	<i>Rôle du clivage de la glycoprotéine S du coronavirus respiratoire humain HCoV-OC43 dans la neurovirulence chez la souris</i> Alain Le Coupanec	
06	<i>Diminution de la différenciation des cellules myéloïdes et réduction de la charge parasitaire dans les souris Frizzled-6 déficientes</i> Belma M. Abidin	Salon du Parc/ Memphrémagog
07	<i>L'importance des SNAREs dans la formation des vacuoles communes et individuelles de Leishmania</i> Olivier Séguin	

16h30	Sessions d'affiches (A01-A40)	Salle Terrasse
18h30	Souper de style Buffet	Salon Chéribourg
21h00	Feu de joie	Extérieur

Vendredi 13 novembre 2015

7h00	Déjeuner	Salle à manger
8h30	Dr. Renaldo Battista Président d'honneur	Salon du Parc/ Memphrémagoc
Axe cancer, pathogénèse et réponse immunitaire		
9h00	<i>Classical virology at BSL-4 and how it can inform the development of Ebola virus countermeasures</i> Pr Anthony Griffiths Conférencier invité	Salon du Parc/ Memphrémagoc
9h50	Pause café	Grand foyer
10h15	<u>Présentations étudiantes</u>	

O8 *Identification d'un nouveau rôle régulateur de la protéine UL24 du virus de l'herpès simplex de type 1*
Carolina Sanabria-Solano

O9 *Les protéines de signalisation Dok-1 et Dok-2 sont nécessaires pour le maintien des cellules TCD8+ spécifiques à VHS-1 dans un modèle murin d'infection oculaire*
Soumia Lahmidi

O10 *6K₂ contient un motif GXXXG nécessaire à son export du Golgi durant l'infection induite par le virus de la mosaïque du navet*
Jun Jiang

O11 *La voie de signalisation Wnt-β-caténine régule l'auto-renouvellement et la performance des cellules souches hématopoïétiques fœtales*
Edward Owusu Kwarteng

O12 *Caractérisation de la mort neuronale induite par le coronavirus respiratoire humain HCoV-OC43*
Mathieu Meessen-Pinard

O13 *Les facteurs de pathogénèse GP63 et LPG de Leishmania trafiquent dans des structures vésiculaires au moyen d'une voie dépendante du SNARE Sec22b*
Guillermo Arango-Duque

Salon du Parc/
Memphrémagoc



11h45	Dîner	Salle à manger
Axe innovations biotechnologiques et environnement		
13h00	<i>Les inoculants mycorhiziens: une nouvelle révolution verte pour la sécurité alimentaire globale et une agriculture durable</i> Pr Mohammed Hijri Conférencier invité	Salon du Parc/ Memphrémagog
13h50	<u>Présentations étudiantes</u>	
014	<i>Caractérisation de la flore bactérienne associée au dendroctone du mélèze</i> Audrey-Anne Durand	
015	<i>Methylophaga nitratreducentescens JAM1, un acteur principal de la dénitrification chez un biofilm marin</i> Florian Mauffrey	
016	<i>Effet de Beauveria bassiana INRS-CFL sur la biologie reproductive du dendroctone du mélèze, Dendroctonus simplex LeConte (Curculionidae : Scolytinae)</i> Narin Srei	Salon du Parc/ Memphrémagog
017	<i>Respirer de l'air pour économiser de l'énergie : un rôle écophysiological possible pour l'hydrogénase [NiFe] à haute affinité chez Streptomyces avermitilis</i> Quentin Liot	
018	<i>HmqR, un régulateur global de l'expression génique chez la bactérie Burkholderia thailandensis</i> Servane Le Guillouzer	
15h05	Pause café	Grand Foyer
15h30	<u>Présentations étudiantes</u>	
019	<i>diEthylHexyPhthalate (DEHP) et son métabolite (mEHP) modulent les propriétés tumorigéniques des cellules de la glande mammaire</i> Emanuelle Ferraris	
020	<i>Études des propriétés neuroprotectrices et physicochimiques des systèmes nanoparticulaires à visée cérébrale</i> Ghislain Djiokeng Paka	Salon du Parc/ Memphrémagog
021	<i>Caractérisation d'une nouvelle toxine RTX d'Escherichia coli</i> Joseph Saoud	
022	<i>Stress au travail et risque de cancer de la prostate : résultats d'une étude cas-témoins en population générale</i> Audrey Blanc-Lapierre	



16h30	Session d'affiches (A41-A80)	Salle Terrasse
19h30	Banquet/Soirée dansante	Salon Chéribourg

Samedi 14 novembre 2015

7h00	Déjeuner	Salle à manger
Axe protéines et biomolécules		
8h30	<i>Mise à jour du potentiel codant des génomes eukaryotes</i> Pr Xavier Roucou Conférencier invité	Salon du Parc/ Memphrémagog
9h20	<u>Présentations étudiantes</u>	
O23	<i>Les connexines, cadhérines et claudines forment un complexe jonctionnel transitoire au cours du développement des glandes mammaires chez la souris</i> Elham Dianati	
O24	<i>Étude des relations structure-activité sur la position 6 de l'urotensine related peptide.</i> Etienne Billard	Salon du Parc/ Memphrémagog
O25	<i>Évolution de la dynamique moléculaire chez des enzymes d'une même famille</i> David Bernard	
10h05	Pause café	Grand Foyer
10h30	<u>Présentations étudiantes</u>	
O26	<i>La protéine d'enveloppe (E) du coronavirus respiratoire humain HCoV-OC43 est essentielle pour la formation des virions infectieux dans les cellules épithéliales et neuronales</i> Jenny K. Stodola	
O27	<i>Modulation de l'activité traductionnelle des macrophages par Leishmania donovani</i> Aude Zimmermann	Salon du Parc/ Memphrémagog
O28	<i>Le complexe d'élongation de l'autophagie (ATG5-12 / 16L1) régule positivement la réplication du VHC et est nécessaire pour la formation d'usines de réplication de type sauvage</i> Ahmed M. Fahmy	
O29	<i>Rôle des BMP-récepteurs de type-II dans la signalisation d'ALK1 chez les cellules Endothéliales</i> Ali Belayachi	
11h30	Cérémonie de clôture	Salon du Parc/ Memphrémagog
12h00	Dîner	Salle à manger
13h00	Départ	



Dr Renaldo Battista

Fonds de recherche en santé du Québec
Professeur titulaire au département d'administration de la santé de l'Université de Montréal



Résumé

L'allocation de Dr Battista portera sur l'évolution et la richesse de l'écosystème de recherche et d'innovation en santé du Québec. Une relève de qualité et mobilisée est capitale dans un tel écosystème innovant, et le FRQS en fait une de ses priorités stratégiques. Les perspectives futures de la recherche en santé sont nombreuses et variées, incluant une recherche plus intersectorielle, des approches de partenariats créatives et stimulantes, ainsi qu'un développement et un rayonnement internationaux, avec le maintien du patient au cœur de tous ces développements.

Biographie

Le Dr Battista détient un doctorat en médecine de l'Université de Montréal ainsi qu'un deuxième en politiques et gestion de la santé de l'Université Harvard. De 1982 à 2003, il a été professeur au Département d'épidémiologie et de biostatistique ainsi qu'au Département de médecine de l'Université McGill. Président du Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETS) de 1994 à 2000, il a ensuite été président-directeur général de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), de 2000 à 2004.

Le Dr Battista est professeur titulaire au département d'administration de la santé de l'Université de Montréal depuis 2004 et titulaire de la Chaire de recherche du Canada en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé depuis 2005. Il est également conseiller scientifique principal à l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention du CHU Sainte-Justine et membre de son Centre de recherche depuis 2008. Depuis 2012, il est directeur scientifique du Fonds de recherche du Québec en santé (FRQS).

Le Dr Battista a été membre du conseil de direction de l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCSETS) de 1994 à 2000 et a assumé plusieurs fonctions à l'International Society of Technology Assessment in Health Care (ISTAHC), dont la présidence de 1995 à 1997. Il a collaboré avec plusieurs collègues à la création de l'International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) en 1993 et a joué un rôle de conseiller dans le développement de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé dans plusieurs pays, dont la France, l'Espagne et l'Italie. Il a été l'un des cofondateurs, en 2001, de la maîtrise internationale en évaluation des technologies de la santé et gestion (programme ULYSSES). Il a été élu membre de l'Académie canadienne des sciences de la santé en 2006.

Ses contributions scientifiques les plus importantes se regroupent autour de trois thèmes : l'intégration des services préventifs à la pratique clinique, le développement et l'implantation de lignes directrices en pratique clinique, et l'évaluation des technologies de la santé.

Pr Yves St-Pierre

Centre INRS - Institut Armand-Frappier



L'émergence du galectinome dans la médecine de précision et l'immunothérapie contre le cancer.

Résumé

Notre programme de recherche s'articule autour des relations bi-directionnelles entre les cellules cancéreuses et le microenvironnement tumoral. Nous portons une attention particulière aux membres de la famille des galectines. La diversité croissante tant au niveau de leurs fonctions que de leurs ligands font en sorte que ces protéines jouent un rôle central dans l'écosystème tumoral. Lorsque sécrétées dans l'espace extracellulaire, elles favorisent l'immunosuppression en induisant l'apoptose des cellules du système immunitaire. Elles peuvent également se fixer sur les glycorécepteurs de la cellule cancéreuse, et grâce à leur capacité à multimériser, former un treillis qui stabilise l'expression des récepteurs à la surface, augmentant leur sensibilité aux facteurs de croissance. À l'intérieur de la cellule tumorale, elles peuvent également induire la résistance à l'apoptose induit par les agents chimiothérapeutiques en modulant la voie de Bcl-2. Au cours des prochaines années, notre programme de recherche visera à caractériser l'expression des membres de la famille des galectines dans le microenvironnement tumoral de cancers agressifs pour lesquels il existe actuellement peu de traitement. Nous cherchons également à développer des inhibiteurs de leurs fonctions afin de fournir de nouvelles alternatives pour le traitement de ces cancers.

Biographie

Titulaire d'un baccalauréat en biologie de l'Université du Québec à Montréal et d'une maîtrise en virologie de l'Institut Armand-Frappier, le docteur St-Pierre a obtenu un doctorat en immunologie à l'Université de Toronto. Il a ensuite poursuivi sa formation post-doctorale au Center for Blood Research de l'Université Harvard.

Le docteur St-Pierre est professeur-chercheur à l'INRS-Institut Armand-Frappier depuis 1993. Il y poursuit ses recherches sur les mécanismes qui contrôlent la dissémination des cellules cancéreuses et le développement de nouvelles thérapies, notamment dans le cancer du sein et les cancers hématologiques. Le Dr St-Pierre est auteur ou co-auteur de plus de 100 publications scientifiques et de plus de 200 présentations à divers congrès et symposia internationaux.

Le docteur St-Pierre a été membre du Conseil d'administration fondateur d'Héma-Québec de 1998 à 2005, agissant à titre de vice-président du conseil à partir de 2003. Il est toujours associé à Héma-Québec à titre de président du comité aviseur médical et scientifique. Il est régulièrement appelé à siéger à titre d'expert sur les comités d'évaluations d'organismes subventionnaires nationaux et internationaux. Depuis 2008, il est conseiller scientifique pour le Fonds de la recherche du Québec – Santé (FRQS).

Durant sa carrière de chercheur, le docteur St-Pierre a été impliqué dans de nombreuses activités de vulgarisation scientifique auprès des jeunes. Il siège notamment au comité scientifique du Musée Armand-Frappier depuis de nombreuses années et a collaboré avec le Musée à la production de CD éducatifs, dont « Une vie de Microbe », publié par Micro-Intel en 2001. Il a aussi agi à titre d'expert pour les programmes d'activités pour le Musée et les conférences pour le grand public. Le docteur St-Pierre a lui-même donné plusieurs conférences de vulgarisation sur divers sujets d'actualité scientifique dans des écoles et cafés scientifiques en plus d'écrire des articles de vulgarisation dans les journaux. Plus récemment, il a accepté de prendre la direction du programme « Apprentis en biosciences », un programme auquel il a été associé pendant plus de dix ans.



Pr Anthony Griffiths

Department of Virology and Immunology, Texas Biomedical Research Institute



Classical virology at BSL-4 and how it can inform the development of Ebola virus countermeasures

Résumé

The family Filoviridae includes Ebola virus, Sudan virus, and Marburg virus, which are associated with sporadic outbreaks and high case fatality rates. A maximum containment laboratory (Biosafety Level-4) is required to study infectious forms of these viruses. Our laboratory is interested in multiple aspects of filovirus biology with a view to exploiting this knowledge to further the development of vaccines and therapeutics.

Typically, RNA viruses have high spontaneous mutation rates due to error prone RNA-dependent RNA polymerases. The consequences of high spontaneous mutation and replication rates are populations composed of heterogeneous swarms of related variant sequences, sometimes called quasispecies. We are investigating the importance of this diversity to filovirus replication and pathogenesis in vitro and in vivo and are particularly interested in exploiting the mutation rate as a therapeutic mechanism. Specifically, we work to understand the roles of the individual genotype populations in virus infection; for example, in any Ebola virus population there is a mixture of genotypes that appear to control the expression of different forms of the virus glycoprotein (GP). The ratios of the genotypes is dynamic and changes dependent on the origin species of cells used to propagate virus, and even in an infected animal. These changes are certainly important for the development of vaccines and therapeutic – that require animal models – but also for viral pathogenesis.

Biographie

Après l'obtention d'un doctorat de l'Université de Cambridge au Royaume-Unis, le docteur Griffith réalisa son stage postdoctoral à la prestigieuse Harvard Medical School située à Boston dans le Massachusetts. C'est ensuite à l'Institut de recherche biomédicale du Texas qu'il entreprend des recherches en virologie et immunologie.

L'équipe du docteur Griffith travaille sur la base moléculaire de la transmission zoonotique et de la pathogenèse virale et s'intéresse principalement au virus de l'herpès B et aux filovirus. Les recherches du docteur Griffiths portent sur les micros ARN codées par les virus qui jouent un rôle important dans la pathogenèse. Son objectif est de comprendre les mécanismes utilisés par ces virus afin de pénétrer les cellules et en quoi ces mécanismes diffèrent de ceux du virus de l'herpès simplex.

Pr Mohammed Hijri

Département de sciences biologiques, Université de Montréal

Les inoculants mycorhiziens: une nouvelle révolution verte pour la sécurité alimentaire globale et une agriculture durable



Résumé

Le phosphore (P) est un élément nutritif essentiel pour tous les êtres vivants y compris les plantes. Les animaux incluant les humains prennent le P à partir des plantes. Le phosphore est impliqué dans plusieurs processus cellulaires vitaux tels que les transferts d'énergie, formation des membranes cellulaires ainsi que le matériel génétique. Le phosphore est principalement extrait de la roche phosphatée. Les gisements sédimentaires ont fourni environ 80 à 90 pour cent de la production mondiale des dix dernières années des minéraux phosphates. Plusieurs études controversées suggèrent que leurs pics d'exploitation ont été déjà atteints. Cependant, d'autres des modèles dynamiques pour estimer les réserves mondiales P selon les technologies d'exploitation. Or, l'utilisation des fertilisants chimiques à base de P peuvent causer les problèmes environnementaux. Le phosphore est relativement abondant dans nos sols, mais seulement une petite proportion est présente sous forme soluble que les plantes peuvent assimiler. La mycorhize est une symbiose avec les racines des plantes et les champignons. Elle existerait chez plus de 85% de toutes les plantes y compris les plantes cultivées en agriculture. L'utilisation des inoculants à base des champignons mycorhiziens ont été largement appliqués en horticulture et en agriculture des deux dernières décennies avec des résultats contradictoires. Dans cette présentation, je fais état de l'application de ces inoculants à large en prenant la culture de la pomme de terre comme exemple. Je discuterai les défis et les avancées technologiques de l'utilisation des mycorhizes et le microbiome du sol pour augmenter l'efficacité la capacité des plantes à absorber le P (même sous forme non soluble), l'azote et autres minéraux pour une agriculture durable et une alternative pour diminuer à moyen et long terme l'exploitation excessive du P minéral.

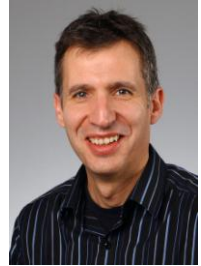
Biographie

Le professeur Hijri détient un doctorat en biochimie, biologie moléculaire et cellulaire de l'Université de Burgundy (Dijon, France). En 1999, il rejoint l'équipe du docteur Ian Sanders à l'Université de Bâle (Suisse) pour effectuer son postdoctorat en génétique moléculaire. C'est en 2005 qu'il intègre l'institut de recherche en biologie végétale (IRBV) ainsi que le département de sciences biologiques de l'Université de Montréal en tant que professeur adjoint. Il devient ensuite professeur associé en 2010. Les thèmes de recherche du professeur Hijri sont la génomique environnementale et la biodiversité microbienne du sol. L'objectif de ses recherches est de comprendre la structure génétique, l'évolution et la reproduction des champignons mycorhiziens à arbuscules. De telles connaissances sont extrêmement importantes pour l'agriculture et l'aménagement de l'environnement. L'impact d'un futur savoir quant au fonctionnement au point de vue génétique de ces organismes est vital et nécessaire à la compréhension de leur rôle primordial dans la nature.



Pr Xavier Roucou

Département de biochimie, Université de Sherbrooke



Mise à jour du potentiel codant des génomes eukaryotes

Résumé

Chez les eukaryotes, contrairement aux prokaryotes, il existe un dogme selon lequel un ARNm mature ne contient qu'une seule séquence codante (ou CDS) et ne code donc que pour une protéine. Or, la majorité des ARNm contient plusieurs séquences codantes, et en général, ce n'est seulement que la plus longue qui est annotée comme CDS dans les bases de données. L'annotation du protéome s'est donc faite à partir du dogme 1 ARNm mature = 1 protéine, et les outils protéomiques n'ont été développés que pour détecter les protéines annotées. Nous avons donc négligé l'expression de protéines à partir de séquences codantes dites alternatives. Or, les évidences expérimentales supportant l'expression de ces protéines alternatives sont de plus en plus nombreuses. Dans cette présentation, je ferai un update du potentiel codant du génome humain et d'autres génomes. La conservation et la prédiction de domaines suggèrent un rôle important pour ces protéines. Le potentiel multicodant des ARNm a de nombreuses conséquences qui seront brièvement discutées.

Biographie

Le Dr Roucou détient un Ph.D en Biochimie (1996) de l'Université de Bordeaux II Victor Ségalen (France) et a complété trois stages postdoctoraux à l'Université Monash (Melbourne, Australie, 1997-2000), l'Université de Genève III (Suisse, 2000-2002), et l'Université McGill (2002-2004). Il est actuellement professeur titulaire au Département de Biochimie à l'Université de Sherbrooke. En 2013, il a obtenu le titre de Découverte de l'année par les lecteurs du magazine Québec Science.

O01- Activation du système de réparation de l'ADN des spermatogonies de rat en réponse à la doxorubicine.

Hermance Beaud¹, Géraldine Delbès¹
¹INRS-Institut Armand Frappier, Laval, Québec

Les effets secondaires des chimiothérapies peuvent atteindre la fertilité masculine en ciblant les spermatogonies en division. Nous avons récemment montré que certains composés de chimiothérapie, la doxorubicine seule et en combinaison avec la vincristine (MIX), causent des cassures de l'ADN en fonction du temps et de la dose sur une lignée de spermatogonies de rat (GC-6spg). Nous soutenons l'hypothèse que les spermatogonies stimulent leur système de réparation de l'ADN en réponse à des doses non cytotoxiques de chimiothérapies. Nous avons montré que le MIX augmentait significativement le taux de cassures de l'ADN dans les GC-6spg à une dose non cytotoxique de 0,1 μ M après 24h de traitement. Dans ces mêmes conditions, nous avons criblé par puce à ADN ciblée, 84 gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, le cycle cellulaire, et l'apoptose. Nos résultats révèlent que le MIX mais aussi la doxorubicine seule affectent significativement ($\geq 1,5$ ou $\leq 0,5$ fois) l'expression de 13 et 14 gènes respectivement. La similarité des gènes dérégulés supporte l'idée du rôle majeur de la doxorubicine dans l'action du MIX. Cdkn1a, impliqué dans le cycle cellulaire, est le gène le plus stimulé suggérant l'arrêt du cycle cellulaire. Huit gènes de réparation de l'ADN sont affectés par les traitements. Mgmt code une alkyltransférase formant à elle seule une voie de réparation. De façon surprenante, cette voie de réparation est la plus activée dans les spermatogonies. Notre étude démontre pour la première fois, la stimulation des systèmes de réparation de l'ADN dans les spermatogonies suite à un traitement de chimiothérapie.

O02- TLRs endosomaux: la voie utilisée par *L. donovani* pour induire l'activation polyclonale des cellules B

Sasha Silva-Barrios¹, Mélina Smans¹, Salman T. Qureshi², Jörg H. Fritz³, Albert Descoteaux¹, and Simona Stäger¹

¹Institut Armand-Frappier, INRS, Laval ²Division of Experimental Medicine, McGill University, Montréal, Canada

Le parasite *Leishmania donovani*, agent responsable de la leishmaniose viscérale (LV), est connu pour induire l'activation polyclonale des lymphocytes B et l'hypergammaglobulinémie. Il est bien connu que l'activation des cellules B par le parasite a un effet négatif sur l'infection; les souris déficientes en cellules B sont très résistantes à la LV. Récemment, nous avons montré que l'activation des cellules B par *L. donovani* est induite par la production d'IL-10, ce qui inhibe partiellement les réponses protectrices des cellules T. Le mécanisme par lequel *Leishmania* active les cellules B est encore inconnu. Ici, nous caractérisons l'interaction entre les amastigotes de *L. donovani* et des cellules B et étudions les voies d'activation déclenchées par le parasite. Nous avons trouvé que lors de l'exposition à *L. donovani*, les cellules B forment des agrégats et sont capables de retenir des parasites à leur surface. Cette interaction induit l'expression de cytokines pro-inflammatoires, d'interféron de type I et d'IL-10. Nous avons confirmé que lors de l'exposition à *L. donovani* l'expression des cytokines est complètement absente dans les cellules B des souris déficientes de IFNAR ou Unc93b1 *in vitro* et *in vivo*, ce qui suggère que les TLRs endosomaux sont déclenchés par le parasite et requis pour l'activation des cellules B. Finalement, nous démontrons que l'activation des TLRs endosomaux est l'un des principaux mécanismes par lequel *L. donovani* active les cellules B et joue un rôle important dans la régulation des réponses des lymphocytes T et la suppression de l'immunité anti-leishmania.

O03- Régulation du translatome dans les macrophages primaires par le lipopolysaccharide d'*Escherichia coli*

Mirtha William¹, Aude Zimmermann¹, Elisabeth Roussel¹, Ola Larsson², Maritza Jaramillo¹
¹INRS-Institut Armand Frappier, 531 boulevard des Prairies, Laval, Québec H7V 1B7, Canada
²Karolinska Institutet, SE-17230, Stockholm, Suède

La régulation de la synthèse des protéines lors de l'activation des macrophages par le lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia coli*, est essentielle pour une réponse inflammatoire et immunitaire rapide et efficace. Le LPS est une endotoxine très puissante qui induit une réponse traductionnelle importante dans les macrophages. L'absence d'un contrôle strict sur cette réponse est à l'origine de défaillances systémiques graves. Ce contrôle a lieu en partie par les voies signalétiques mTORC1 et MNK1/2 responsables de l'initiation de la traduction des ARN messagers en protéines. Cependant, le rôle du LPS dans la régulation de la traduction des ARNm reste à caractériser. Pour identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans le contrôle traductionnel des ARNm, nous avons utilisé des macrophages primaires extraits de la moelle osseuse de souris C57BL/6 de type sauvages et déficients pour les principaux régulateurs de la traduction : 4EBP1/2 (4EBP1/2-DKO), cible de mTORC1 et eIF4E (eIF4E-KI, pour la phosphorylation sérine 209), le facteur d'initiation de la traduction, le plus limitant, qui interagit avec la coiffe de l'ARNm. Cette étude est la première à rapporter l'effet direct du LPS sur les régulateurs traductionnels dans les macrophages primaires. Nos résultats montrent que le LPS module la synthèse protéique à l'étape d'initiation de la traduction à travers les voies mTORC1 et MNK1/2. L'étude du translatome met en évidence l'expression de gènes liés à des fonctions immunitaires. Des cibles spécifiques sont détectées et seront validées au niveau des protéines.

O04- HIF-1 α limite l'expansion des cellules T IFN γ ⁺CD4⁺ et HIF-1 α limite les macrophages M2 durant la leishmaniose viscérale chronique

Akil Hammami, Belma Melda Abidin, Tania Charpentier, Aymeric Fabié, Krista Heinonen et Simona Stäger
INRS – Institut Armand-Frappier, 531 Boulevard des Prairies, Laval (QC), H7V 1B7, Canada

Les mécanismes utilisés par les pathogènes pour établir une infection chronique demeurent majoritairement inconnus. *Leishmania donovani* conduit à une infection chronique dans la rate. Dans le modèle murin, *L. donovani* altère les réponses immunitaires spécifiques en déclenchant un environnement hypoxique. Suite à ce phénomène, HIF-1 α est stabilisé dans toutes les populations cellulaires. Les macrophages représentent la cible principale pour le parasite. Une fois activées, ces cellules sont capables d'éliminer le pathogène. Nous avons démontré l'effet immunosuppresseur de HIF-1 α sur la fonction de cellules dendritiques lors de la phase aiguë de la leishmaniose viscérale. Notre hypothèse est que HIF-1 α joue un rôle dans la polarisation des monocytes/macrophages et par conséquent il a un effet sur les réponses des cellules T CD4 lors de la phase chronique de l'infection. Les macrophages activés et les monocytes inflammatoires expriment le marqueur CD11c. Des souris déficientes en HIF-1 α dans les populations CD11c⁺ ont donc été infectées. Nos résultats démontrent que HIF-1 α induit la polarisation des macrophages en phénotype M2 en réponse à l'accumulation du lactate intracellulaire. L'élimination de HIF-1 α permet une diminution de la concentration de lactate intracellulaire, une désactivation des gènes responsables de changement phénotypique des macrophages en M2 et enfin, une amélioration de la fréquence des cellules IFN γ ⁺CD4⁺. Par ailleurs, les souris HIF-1 α CD11c-Cre⁻ sont plus résistantes à l'infection. Ces résultats suggèrent que HIF-1 α représente un facteur essentiel pour la survie du parasite dans les macrophages non activés pour y établir une infection chronique.

005- Rôle du clivage de la glycoprotéine S du coronavirus respiratoire humain HCoV-OC43 dans la neurovirulence chez la souris

Alain Le Coupanec, Marc Desforges, Mathieu Meessen-Pinard, Mathieu Dubé et Pierre J. Talbot
Laboratoire de neuroimmunovirologie, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Les coronavirus humains (HCoV) sont des pathogènes respiratoires pouvant envahir le système nerveux central (SNC) et y infecter les cellules résidentes en étant potentiellement associés au développement de maladies neurologiques. La glycoprotéine virale S est un des facteurs de virulence majeurs pour plusieurs coronavirus, incluant le HCoV-OC43. Afin d'étudier le rôle de cette protéine dans la propagation virale au SNC et d'identifier des acides aminés associés à cette fonction, nous avons comparé la séquence du gène S de la souche de référence du laboratoire à celles de virus détectés à partir d'isolats cliniques des voies respiratoires humaines. Nous avons pu mettre en évidence que l'ensemble des virus provenant des isolats cliniques possédaient entre autres une mutation dans le gène S, favorisant la création d'un site de clivage potentiel pour la furine. À l'aide d'un clone infectieux, nous avons mis en évidence que cette unique mutation n'affecte pas les propriétés neuroinvasives du virus mais qu'elle est associée à une modulation de l'infection virale dans des lignées de cellules neurales, ainsi qu'à une dissémination réduite à l'intérieur du SNC associée à une neurovirulence atténuée chez la souris. Considérés dans leur ensemble, nos résultats contribuent à une meilleure compréhension d'une éventuelle adaptation du HCoV-OC43 à l'environnement du SNC, ce qui pourrait mener à la sélection de mutants moins neurovirulents, pouvant ainsi conduire à un mécanisme plus efficace pour établir une infection persistante dans le SNC. (Subventionné : IRSC (III) / Chaire de recherche du Canada-PJT, bourse *Fondation Universitaire Armand-Frappier de l'INRS -ALC*).

006- Diminution de la différenciation des cellules myéloïdes et réduction de la charge parasitaire dans les souris *Fizzled-6* déficientes

Belma M. Abidin¹, Akil Hamami¹, Roxann Hétu-Arbour¹, Simona Stäger¹ and Krista M. Heinson¹
¹*INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, CANADA*

Leishmania donovani, l'agent causatif de la leishmaniose viscérale, établie une infection chronique dans les macrophages de la rate, le foie et la moelle osseuse (MO). Cependant, les cellules myéloïdes jouent un rôle critique lors de la réponse immunitaire. Bien que les réponses induites par le parasite ainsi que les mécanismes du contrôle de la parasitemie sont largement étudiés, l'effet de la charge parasitaire sur l'expansion, le fonctionnement et la différenciation des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (HSPCs) de la MO dans la phase chronique de l'infection demeure indéfini. Entre les jours 14 et 28 post infection, nous observons une croissance de la fréquence et de la prolifération des HSPCs dans la MO ainsi qu'une accumulation des monocytes dans la rate. De plus, l'augmentation du nombre de progéniteurs granulo-macrophagiques (GMPs) est reflétée par une sortie massive des cellules myéloïdes dans la MO et ensuite dans la rate. Récemment nous avons démontré que le récepteur de signalisation de Wnt, *Fzd6*, est nécessaire pour une meilleure expansion et différenciation des HSPCs sous un stress prolifératif. Bien que les HSPCs *Fzd6*^{+/+} et *Fzd6*^{-/-} se multiplient autant, la MO des souris *Fzd6*^{-/-} montre une fréquence et nombre réduit des GMPs. D'ailleurs, un nombre réduit des monocytes CD11b⁺ Ly6Chi sont présent dans la MO et la rate. Cette diminution de la différenciation des cellules myéloïdes corrèle avec une limitation de la survie du parasite. Nos résultats indiquent que l'inhibition de la signalisation du Wnt pourrait représenter un mécanisme de contrôle de la charge parasitaire.

O07- L'importance des SNAREs dans la formation des vacuoles communes et individuelles de *Leishmania*

Olivier Séguin et Albert Descoteaux

Virologie et Immunologie, INRS-IAF, Laval, Québec

Leishmania est le parasite responsable de la leishmaniose, une maladie viscérale, cutanée ou mucocutanée endémique dans près de 98 pays. Afin de survivre à l'intérieur de son hôte, ce parasite forme une vacuole parasitophore (PV). Cette vacuole est soit individuelle, petite et serrée autour du parasite pour les espèces comme *L. major*, ou communale et spacieuse pour les espèces comme *L. amazonensis*. Nous proposons que les SNAREs jouent un rôle central dans la formation des vacuoles communes en permettant l'apport de membrane des diverses organelles de la cellule hôte. Nous avons tout d'abord étudié les différents compartiments membranaires impliqués dans le processus de maturation du phagosomes. Les SNAREs SNAP23, VAMP3, ainsi que la "lysosomal associated membrane protein 1" (LAMP1) furent recrutées aux vacuoles communes tandis que seule VAMP8 fut recrutée aux vacuoles individuelles. Ces recrutements indiquent que la membrane plasmique (SNAP23), ainsi que les endosomes de recyclage (VAMP3) sont conservés aux vacuoles communes malgré la complétion du processus de maturation du phagosome (LAMP1). Ce processus est par contre arrêté aux endosomes tardifs (VAMP8) pour les vacuoles individuelles. Nous avons par la suite étudié les autres compartiments membranaires tels que le Golgi (stx5) et le trans-Golgi (vti1a), ainsi que le réticulum endoplasmique (stx18) afin de déterminer si les *Leishmania* sont capables de recruter des membranes de compartiments n'étant pas directement impliquées dans le processus de phagocytose. Vti1a et stx18 furent recrutées aux vacuoles communes, confirmant la capacité de *Leishmania amazonensis* de détourner de la membrane provenant du Golgi et du réticulum endoplasmique.

O08- Identification d'un nouveau rôle régulateur de la protéine UL24 du virus de l'herpès simplex de type 1

Carolina Sanabria-Solano¹, Carmen Gonzales¹, Nicolas Richerieux¹, Luc Bertrand¹, Anthony Griffiths³, Yves Langelier² et Angela Pearson¹

(1) INRS-Institut Armand-Frappier, Université INRS, Laval, Québec, CANADA

(2) CRCHUM, Université de Montréal, Montréal, Québec, CANADA

(3) Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, Texas, United States of America

Le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), un virus neurotrope, affecte environ 80 % des humains. Il peut causer des feux sauvages, des kératites ou des encéphalites virales. Chez des patients immunosupprimés et chez les nouveau-nés, la maladie peut être très sévère. Le gène codant pour la protéine virale UL24 est conservé parmi tous les *Herpesviridae*. Un virus déficient en UL24 est affecté, entre autres, dans son efficacité de réplication et de réactivation à partir de l'état de latence. En contexte de transfection, l'expression d'UL24 corrèle avec une réduction de l'expression de la protéine virale R1, une enzyme impliquée dans la synthèse de l'ADN viral, ainsi que celle d'autres gènes viraux (*ICP27*, *R2*, *TK*). L'impact d'UL24 s'est manifesté par un effet au niveau de l'accumulation des transcrits, quoique la stabilité des transcrits de R1 n'était pas affectée. L'effet observé était spécifique aux gènes viraux puisqu'aucune réduction d'expression n'a été observée pour les gènes *GST* ou *mCherry*. L'orthologue d'UL24 chez l'herpès simien « B-virus » était également capable de réduire l'expression de R1. Ces résultats suggèrent que la fonction régulatrice de l'expression de gènes viraux d'UL24 n'est pas spécifique au HSV-1. En contexte d'infection, l'absence d'UL24 a induit une suraccumulation des transcrits viraux relative à la quantité d'ADN viral. Ces données montrent un nouveau rôle de la protéine UL24 dans la régulation de l'expression de gènes viraux qui pourrait avoir un impact sur la réactivation virale.



O09- Les protéines de signalisation Dok-1 et Dok-2 sont nécessaires pour le maintien des cellules TCD8+ spécifiques à VHS-1 dans un modèle murin d'infection oculaire

Soumia Lahmidi, Mitra Yousefi, Pascale Duplay et Angela Pearson
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Le virus de l'herpès simplex-1 (VHS-1) se réplique durant l'infection aiguë au niveau des muqueuses puis il rejoint les ganglions tri-géminaux (TG) où il établit sa latence dans les neurones. Il cause entre autres la kératite herpétique, la première cause infectieuse de la cécité dans les pays développés. La réponse immunitaire (RI) cellulaire est importante pour le contrôle de l'infection aiguë et le maintien de la latence virale. Les protéines de signalisation Dok-1/Dok-2 régulent négativement la prolifération et la différenciation des cellules T. L'implication des Dok dans le contrôle de l'infection virale n'est pas connue. Nous avons testé l'hypothèse que Dok-1 et Dok-2 modulent la RI anti-VHS-1. Suite à une infection oculaire par le VHS-1, les souris déficientes en Dok-1/Dok-2 présentaient **i)** une réplication virale sur le site oculaire similaire aux souris sauvages (WT) **ii)** une réponse TCD8+ spécifique à VHS-1 diminuée dans la rate comparativement aux WT à huit jours post-infection **iii)** une disparition quasi-complète de cellules TCD8+ spécifiques à VHS-1 dans la rate durant la phase mémoire alors qu'elles persistaient dans les WT **iv)** un nombre plus faible de cellules TCD8+ spécifiques à VHS-1 recrutées dans la cornée et les TG durant l'infection aiguë et latente. Par ailleurs, Dok-1/Dok-2 n'avaient pas d'impact sur les capacités fonctionnelles des cellules TCD8+ spécifiques à VHS-1 et la proportion des TCD8+ précurseurs mémoires et effecteurs. Ces résultats suggèrent que Dok-1 et Dok-2 sont nécessaires pour le maintien de la RI cellulaire anti-VHS-1 et pourraient affecter la latence et la réactivation virale.

O10- 6K₂ contient un motif GXXXG nécessaire à son export du Golgi durant l'infection induite par le virus de la mosaïque du navet

Jun Jiang¹, Fernanda Prieto Bruckner¹, Juan Wan¹, Huanquan Zheng² and Jean-François Laliberté¹
1. *INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada*
2. *Department of Biology, McGill University, Montréal, Québec, Canada*

La réplication des virus à ARN positif induit la formation de structures membranaires. Dans le cas du virus de la mosaïque du navet (TuMV), la protéine virale 6K₂ associée aux membranes induit la formation de vésicules de réplication qui proviennent du réticulum endoplasmique (RE). Nous avons précédemment rapporté que l'extrémité N-terminale de la protéine virale est nécessaire pour l'exportation de 6K₂ du RE en interagissant avec le coatomer COPII Sec24a. Ici, nous avons identifié un motif GXXXG dans le domaine transmembranaire (TMD) présomptif de 6K₂ qui est important pour la formation de vésicules. La mutation de ce motif s'est traduite par une rétention des vésicules dans le Golgi, et une réduction importante dans la production de virus. La mutation a également aboli l'association entre 6K₂ et les chloroplastes. Nous avons en outre constaté que l'ARN double brin (ARNdb) qui est la forme répliquative de l'ARN viral, n'était pas associé aux chloroplastes, indiquant ainsi que les chloroplastes ne sont pas le support de la synthèse de l'ARNv, mais ont plutôt un rôle accessoire lors de l'infection du TuMV. Nos résultats démontrent que 6K₂ transite par l'appareil de Golgi pour la formation de vésicules et pour son association avec les chloroplastes.



O11- La voie de signalisation Wnt- β -caténine régule l'auto-renouvellement et la performance des cellules souches hématopoïétiques fœtales

Edward Owusu Kwarteng, Roxann Hétu-Arbour et Krista M. Heinonen
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec

L'auto-renouvellement et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) doivent être en équilibre pour le maintien de l'homéostasie du système immunitaire. L'ontogenèse hématopoïétique implique un "switch" des CSH du foie fœtal en division fréquente (CSH-FF) aux cellules dormantes de la moelle osseuse adulte (CSH-MO). Les CSH-FF se multiplient plus fortement que les CSH-MO suite à une greffe de cellules hématopoïétiques mais les mécanismes sont encore peu connus. Ici, nous avons étudié la modulation de la voie de signalisation Wnt lors du passage des CSH-FF aux CSH-MO. La signalisation Wnt peut être classée en canonique (dépendante de β -caténine) ou non canonique. Lorsqu'activée, elle conduit à la prolifération, l'adhérence et la détermination de la polarité cellulaire. Nous avons détecté une activation accrue de la voie Wnt canonique dans les CSH-FF par rapport aux CSH-MO. À l'opposée, il y avait un pourcentage plus élevé de CSH polarisées dans la moelle osseuse adulte que dans le foie fœtal. Fonctionnellement, β -caténine était nécessaire pour l'auto-renouvellement robuste des CSH-FF autant in vitro qu'in vivo, car la transplantation compétitive des CSH-FF et des CSH-MO dans le même hôte irradié entraîne la perte des CSH-FF β -caténine KO tandis que les CSH-FF WT surpassent les CSH-MO par au moins dix fois. En conclusion, ces résultats démontrent une transition de la voie de signalisation Wnt canonique chez les CSH-FF vers une signalisation Wnt majoritairement non-canonique dans les CSH-MO et suggèrent que la voie de signalisation Wnt canonique pourrait jouer un rôle majeur sur le potentiel compétitif des CSH fœtales.

O12- Caractérisation de la mort neuronale induite par le coronavirus respiratoire humain HCoV-OC43

Mathieu Meessen-Pinard, Marc Desforges et Pierre J. Talbot
Laboratoire de neuroimmunovirologie, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Les coronavirus humains (HCoV) sont reconnus comme des pathogènes respiratoires et certaines souches, dont HCoV-OC43, possèdent des propriétés neuroinvasives, neurotropes et neurovirulentes. De plus, HCoV-OC43 induit une mort neuronale, suggérant son implication dans des maladies neurologiques. Or, les mécanismes de mort neuronale impliqués dans la neurodégénérescence suite à l'infection ne sont pas caractérisés. De plus, un variant de HCoV-OC43 possédant des mutations au niveau de la glycoprotéine de surface S induit une mortalité neuronale accrue par rapport au virus sauvage. Parmi les types de mort cellulaire possiblement impliqués, nous avons étudié l'apoptose et le facteur cellulaire BAX, de même que la nécroptose associée aux protéines RIP1/3. Malgré l'apparente activation de la protéine Bax suite à l'infection d'une lignée cellulaire humaine neuronale (LA-N-5), ce facteur pro-apoptotique ne semble pas avoir de rôle dans la mort neuronale puisque l'inhibition de son expression par ARN interférant (ARNi) ne protège pas les neurones de la mort cellulaire. La protéine RIP1 est également activée suite à l'infection et l'utilisation d'ARNi pour inhiber son expression permet de protéger les cellules LA-N-5 infectées par HCoV-OC43. Cette protection cellulaire est concomitante avec une augmentation de la quantité de particules virales infectieuses du virus mutant pour la glycoprotéine S. L'ensemble de ces résultats suggère pour la première fois que la nécroptose est un mécanisme antiviral contre l'infection de HCoV-OC43 et que la diminution de la mortalité cellulaire permet au virus de produire d'avantage de nouveaux virions. (Subventionné : IRSC (III) / Chaire de recherche du Canada-PJT, bourse FRQS -MMP).

O13- Les facteurs de pathogénèse GP63 et LPG de *Leishmania* trafiquent dans des structures vésiculaires au moyen d'une voie dépendante du SNARE Sec22b

Arango Dugue, G.^{1,2,§}, Jardim, A.^{2,3}, Desjardins, M.⁴, Descoteaux, A.^{1,2,§}

¹INRS–Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada; ²Centre de Recherche sur les Interactions Hôte-Parasite, QC, Canada; ³Institute de Parasitologie, Université McGill, Ste-Anne-de-Bellevue, QC, Canada;

⁴Département de Microbiologie et Immunologie, IRCM, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

[§]Ces travaux sont subventionnés par les Instituts de Recherche en Santé du Canada.

Le parasite *Leishmania* conquiert son hôte en sabotant la phagocytose. Le phagosome devient microbicide par des échanges membranaires médiés par des molécules de fusion «SNARE» avec des organelles tels que le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique (RE)-Golgi (ERGIC). *Leishmania* emploie des facteurs de pathogénèse tel que la métalloprotéase GP63 et le lipophosphoglycan (LPG) pour cliver des protéines impliquées dans l'immunité et la maturation phagosomale. Néanmoins, le mécanisme dont la GP63 et le LPG trafiquent du phagosome au cytoplasme demeure inconnu. Vu l'importance de ces facteurs de virulence, nous postulons qu'ils sont redistribués dans le cytoplasme par des vésicules dont leur trafic est médié par des organelles de l'hôte. Par immunofluorescence, nous démontrons que la GP63 et le LPG se retrouvent dans des vésicules qui se dispersent dans le cytoplasme des phagocytes infectés. Des gradients à sucrose montrent que ces molécules se localisent dans des fractions à faible densité contenant des vésicules, mais aussi dans des fractions plus denses enrichies en protéines du RE-ERGIC. Remarquablement, la perturbation pharmacologique du trafic RE-Golgi empêche la redistribution de la GP63 et du LPG. Cela nous incita à étudier le rôle du complexe SNARE Sec22b/Stx5, qui régule le transport RE-Golgi. Dans des cellules transfectées aux shRNAs ciblant Sec22b, la redistribution de la GP63 et du LPG est inhibée. Ceci mène à un clivage réduit de la SytXI, qui est un substrat de la GP63. Somme toute, nos données révèlent que la GP63 et le LPG trafiquent dans des vésicules dérivées du RE-ERGIC de manière Sec22b-dépendante.



O14- Caractérisation de la flore bactérienne associée au dendroctone du mélèze

Audrey-Anne Durand, Philippe Constant, Eric Déziel et Claude Guertin
INRS – Institut Armand-Frappier, Laval (Québec)

Au Canada et dans le nord des États-Unis, le dendroctone du mélèze (*Dendroctonus simplex*) est un insecte ravageur causant d'importants dommages aux peuplements de mélèzes. Plusieurs espèces d'insectes sont reconnues comme le vecteur d'une flore bactérienne et fongique, que l'on nomme microbiote. Ces microorganismes peuvent former un complexe symbiotique qui facilite l'établissement des insectes dans l'environnement subcortical de leur hôte, notamment par la dégradation des terpènes et l'affaiblissement du système de défense des arbres. Ce complexe serait également impliqué dans divers processus physiologiques chez les insectes, notamment au niveau de la nutrition ou encore de la protection contre certains microorganismes antagonistes. Aucun complexe symbiotique n'a été identifié chez *D. simplex*. La présence d'un microbiote chez cet insecte a donc été proposée. Afin de caractériser la diversité bactérienne associée à cet insecte, une approche par séquençage à haut débit en utilisant une portion du gène codant pour l'ARNr 16S a été employée. Une technique de séparation des microflores externe et interne a été développée au laboratoire afin de connaître l'emplacement des différents microorganismes. Une grande diversité bactérienne a été observée chez *D. simplex*, révélant des communautés spécifiques associées aux deux types de microflores. De plus, une stabilité des populations bactériennes est observée en fonction des régions et du temps. L'identification des bactéries associées à *D. simplex* ainsi que l'élucidation de leur fonction au sein d'un éventuel complexe symbiotique permettra, à plus long terme, de trouver de nouvelles cibles pour lutter contre ce ravageur forestier.

O15- *Methylophaga nitratireducenticrescens* JAM1, un acteur principal de la dénitrification chez un biofilm marin

Florian Mauffrey et Richard Villemur
INRS-Institut Armand Frappier, Laval, Québec

Le nitrate est un polluant notoire dans l'environnement en provoquant notamment l'eutrophication. *Methylophaga nitratireducenticrescens* JAM1 est un des acteurs principaux d'une flore microbienne d'un biofilm dénitrifiant (transformation du nitrate en N_2) provenant d'un bioréacteur traitant de l'eau de mer. Celle-ci peut croître en conditions anaérobies en réduisant le nitrate en nitrite. Reliée à cette activité, deux opérons codant pour deux nitrate reductases (Nar[1] et Nar[2]) ont été retrouvées dans son génome, ce qui est particulier. Notre hypothèse est que la souche JAM1 utiliserait de manière égale ses deux nitrates reductases dans la réduction du nitrate. La mutagenèse de type knockout a montré que Nar[1] était la nitrate reductase la plus importante de la souche. Étonnamment, Nar[2] semble réguler l'expression de Nar[1]. La souche JAM1 s'est aussi montrée capable de réduire le N_2O mais également d'en produire en oxydant le NH_4^+ en utilisant la voie de nitrification. Des études transcriptomiques ont révélé que la souche JAM1 jouerait certainement un rôle protecteur dans le biofilm en synthétisant de l'ectoïne, une molécule osmoprotectante. Ces résultats suggèrent qu'une synthrophie s'est opérée entre la souche JAM1 et d'autres bactéries dénitrifiantes du biofilm dans l'accomplissement de la pleine dénitrification et la protection du stress osmotique.

O16- Effet de *Beauveria bassiana* INRS-CFL sur la biologie reproductive du dendroctone du mélèze, *Dendroctonus simplex* LeConte (Curculionidae : Scolytinae)

Narin Srei¹, Robert Lavallée² et Claude Guertin¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval (Qc), Canada

²Service canadien des forêts, RnCan, Québec (Qc), Canada

Le dendroctone du mélèze, *Dendroctonus simplex* LeConte, est un insecte phloémophage subcortical qui cause d'importants dommages aux peuplements du mélèze laricin, *Larix Laricina* (Du Roi) K. Koch, en Amérique du Nord. Dû au comportement cryptique de *D. simplex*, il est crucial de développer des stratégies de lutte impliquant des agents microbiens. Parmi ceux-ci, certaines espèces de champignons hypocréales ont déjà démontré leur potentiel contre d'autres espèces d'insectes subcorticaux. L'objectif du projet est d'évaluer l'effet d'un isolat indigène, INRS-CFL, du champignon entomopathogène *Beauveria bassiana* sur le développement larvaire de *D. simplex*, notamment en ce qui concerne le nombre et la longueur des galeries de ponte ainsi que le nombre d'insectes de la nouvelle génération. Les résultats ont démontré que *B. bassiana* INRS-CFL n'avait pas d'effet sur les stades du développement de *D. simplex* et ni sur le nombre de galeries de ponte. Par contre, les galeries de ponte sont moins longues et les insectes de la nouvelle génération sont moins abondants lorsque les femelles sont mises en contact avec le champignon avant qu'elles pénètrent dans l'écorce. Ces résultats suggèrent que les efforts de lutte devraient cibler les femelles, puisqu'elles sont responsables de la construction des galeries et de la ponte des œufs. Les connaissances acquises pourront servir à élaborer l'outil de lutte microbiologique et leur intégration aux régies de phytoprotection.

O17- Respirer de l'air pour économiser de l'énergie : un rôle écophysio logique possible pour l'hydrogénase [NiFe] à haute affinité chez *Streptomyces avermitilis*

Quentin Liot et Philippe Constant

Ecologie Microbienne, INRS-Institut Armand Frappier, Laval (Québec), Canada

L'hydrogène est une source d'énergie pour de nombreuses bactéries, l'oxydant à l'aide d'hydrogénases selon la réaction $H_2 \rightarrow 2H^+ + 2e^-$. L' H_2 atmosphérique est oxydé par les hydrogénases [NiFe] du groupe 5 à l'affinité exceptionnellement haute, et dont le rôle écophysio logique, contrairement aux 4 autres groupes, est encore peu connu. L'actinobactérie *Streptomyces avermitilis*, dont le mode de vie alterne entre mycélium et spores, possède cette hydrogénase aux propriétés exceptionnelles. Elle serait potentiellement impliquée dans la persistance, son activité étant restreinte aux spores. Pour le confirmer, nous avons entrepris une analyse transcriptomique ainsi qu'une mutation K.O. des gènes codant pour l'hydrogénase. Le transcriptome de spores exposées à deux concentrations d' H_2 , atmosphérique (0,55ppmv) et saturante pour l'enzyme (500ppmv), a permis de découvrir que 16,8% gènes sont différentiellement exprimés en condition saturante en H_2 . L'analyse de ces variations suggère d'une part une baisse du catabolisme basé sur le carbone, qui serait compensé par l'oxydation de l' H_2 et d'autre part une baisse de la réponse aux stress et de la synthèse d'antibiotiques, liée à la sous-expression de *relA*, responsable de la synthèse de l'alarmonne pléiotropique (p)ppGpp. Finalement, la délétion des gènes de l'hydrogénase amène une perte totale de l'activité oxydative ainsi qu'une baisse drastique de la viabilité des spores. A la lumière de ces résultats, nous pensons que l'oxydation de l' H_2 permettrait de soutenir le métabolisme des populations de spores de *Streptomyces* grâce à une stratégie énergétique originale que nous proposons de nommer mixotrophie de survie, et dont les implications écologiques restent à découvrir.

O18- HmqR, un régulateur global de l'expression génique chez la bactérie *Burkholderia thailandensis*

Servane Le Guillouzer, Florian Mauffrey, Richard Villemur, Eric Déziel
INRS-IAF, Laval, Québec

Le quorum sensing (QS) est un mécanisme de régulation de l'expression génique en fonction de la densité bactérienne impliquant des molécules de signalisation synthétisées et sécrétées au fur et à mesure de la croissance. Ces signaux moléculaires déclenchent, de manière synchrone dans l'ensemble de la population bactérienne, la modulation de l'expression de gènes spécifiques assurant la coordination des activités microbiennes et permettant aux bactéries d'une même population de fonctionner en communautés multicellulaires. *Burkholderia pseudomallei* est une bactérie pathogène de l'Homme responsable de la mélioidose, une infection septicémique éventuellement mortelle, et constitue une arme de bioterrorisme potentielle. Sa pathogénicité est attribuée à de multiples facteurs de virulence essentiellement sous le contrôle du QS via des signaux moléculaires de la famille des *N*-acyl-L-homosérine lactones (AHLs). Ce pathogène produit également des molécules de signalisation putatives de la famille des 4-hydroxy-3-méthyl-2-alkylquinolines (HMAQs) possiblement impliquées dans sa pathogénèse. Des travaux de recherche menés dans notre laboratoire sur le mécanisme de régulation de la biosynthèse des HMAQs ont permis d'identifier un régulateur transcriptionnel de type LysR, le régulateur transcriptionnel HmqR, ubiquitaire chez les espèces appartenant au genre *Burkholderia*. Afin d'identifier des cibles additionnelles de HmqR, notamment associées à la virulence, nous avons réalisé une étude comparative des transcriptomes de la souche sauvage et du mutant *hmqR* par séquençage de l'ARN (RNA-Seq) chez la bactérie non pathogène *Burkholderia thailandensis*, constituant un modèle d'étude de la pathogénicité chez *B. pseudomallei*. Cette étude transcriptomique montre que HmqR affecte de nombreux processus cellulaires susceptibles d'intervenir dans les interactions hôtes-pathogènes.

O19- Le diEthylHexyPhthalate (DEHP) et son métabolite (mEHP) modulent les propriétés tumorigéniques des cellules de la glande mammaire.

Emanuelle Ferraris, Elise Kolasa et Isabelle Plante
INRS - Institut Armand-Frappier, Laval, Québec

Le DEHP, un plastifiant omniprésent dans notre environnement, est considéré comme un perturbateur endocrinien. Sa présence, de même que celle de son métabolite, a été détectée dans le lait maternel. Certaines études ont démontré que le mEHP pourrait influencer l'activité des "Peroxisome Proliferated-Activator Receptors" (PPARs), des récepteurs nucléaires agissant comme facteurs de transcription. Ainsi, une exposition au DEHP pourrait modifier la signalisation cellulaire, altérer la prolifération et la différenciation cellulaire et ainsi favoriser le cancer du sein. L'objectif de ce projet est de déterminer les effets d'une exposition au DEHP et au mEHP sur les propriétés tumorigéniques des cellules de la glande mammaire. Afin de cibler les mécanismes en lien avec leur toxicologie, des cellules T47D ont été exposées à des doses environnementales de DEHP et de mEHP pendant sept jours. Une prolifération amplifiée a été mesurée en temps réel à l'aide du système xCELLigence pour les cellules traitées à une dose de 10 µM de DEHP. De plus, une augmentation de l'expression protéique de PPARβδ et du récepteur à la progestérone a été mesurée chez les cellules traitées avec 10µM de mEHP et 10µM de DEHP respectivement. Enfin, des résultats préliminaires de RT-qPCR démontrent que ces phthalates augmenteraient l'expression de gènes reliés à l'adipogénèse chez les cellules T47D. L'identification des mécanismes moléculaires en cause dans la toxicologie du DEHP permettra de mieux connaître les risques qui lui sont associés. Financé par la SRC (IP), la FQCS (IP) et le FRQS (IP, EK), par la FUAFI (EF, EK).



O20- Études des propriétés neuroprotectrices et physicochimiques des systèmes nanoparticulaires à visée cérébrale

Ghislain Djikeng Paka^{1,2}; Sihem Doggui¹; Ahlem Zaghmi^{1,2}; Charles Ramassamy^{1,2}
1 INRS-Institut Armand Frappier, 531, Boulevard des Prairies, Laval, Québec H7V 1B7, Canada
2 INAF, Laval University, Québec, Canada

L'administration des médicaments dans le cerveau représente un défi important à cause de la barrière hématoencéphalique. Dans ce sens, nous développons des Nanoformulations encapsulant des molécules actives à partir de polymères biocompatibles et biodégradables comme l'acide poly(lactique-co-glycolique) (PLGA) de plusieurs ratios et de revêtement surfacique. Nos résultats démontrent que l'utilisation d'une matrice à base de PLGA 50:50 serait le meilleur compromis entre la composition matricielle et l'activité biologique. Nous montrons que les formulations à base de ce polymère modulent les tailles des particules, les profils de relargage et favorise l'internalisation. Nous avons aussi contribué à démystifier l'énigme concernant la localisation intracellulaire du polymère, en utilisant un nouveau concept de NPs fluorescentes de lumogén-red formulées avec le PLGA 50:50. Nous avons pu localiser des signaux de fluorescence dans le noyau, le cytoplasme et les extensions cellulaires des cellules neuronales. Ceci confirme aussi le meilleur effet neuroprotecteur de ces formulations à partir de très faibles concentrations contre l'acroléine, un sous produit de la peroxydation lipidique, retrouvé très tôt dans les cerveaux des patients Alzheimer. De plus, nos NPs-Cur modulent l'expression des gènes neuroprotecteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, un aspect jusqu'ici très peu étudié. Au niveau surfacique, nous avons montré qu'il existe une relation entre l'architecture des nanoformulations, le profil de libération et l'activité biologique des formulations. Le PEG 2000 greffé sur la matrice polymérique permettait l'obtention des formulations plus efficaces. Tous ces travaux représentent des étapes clés vers le développement d'un système d'administration de médicaments dans le SNC.

O21- Caractérisation d'une nouvelle toxine RTX d'*Escherichia coli*

Joseph Saoud¹, Sébastien Houle¹, France Daigle², Charles Dozois¹
¹ : INRS-IAF, Laval, Québec, Canada; ² : Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Les toxines RTX (Repeat in Toxins) sont produites par une gamme de bactéries Gram négatifs ayant une masse moléculaire fluctuante de 30 kDa à plus de 600 kDa dont les cytotoxines constituent le groupe le plus connu dû principalement à l'activité hémolytique des hémolysines suite à une inoculation, sur gélose sang, des souches les exprimant. Cette grande famille de toxine partage deux caractéristiques communes, soit la présence de répétitions riches en glycine et aspartate et la sécrétion via un système de sécrétion de type 1. Le génome d'une souche d'*E. coli* pathogène aviaire récemment séquencé démontre la présence d'un plasmide codant divers facteurs de virulence incluant une région unique, généralement absente de ce type de plasmide, codant une toxine RTX, parmi d'autres gènes. Le but du projet fut donc la caractérisation globale de cette nouvelle toxine. L'hypothèse était que les quatre gènes de l'opéron *rtxCABD* assumeront les rôles classiques des toxines RTX et les macrophages et les cellules épithéliales seront lysés par celle-ci. Le clonage de l'opéron et mutation des gènes individuels suivit d'une précipitation protéique et visualisation sur gel SDS-PAGE furent effectuées, ainsi que des tests d'hémolyses et des infections *in vitro* et *in vivo*. La toxine nécessite le gène *rtxC* pour l'activation, les gènes *rtxBD* et *toIC* pour la sécrétion, et *rtxA* code pour la toxine. Elle lyse les cellules testées, sauf certains érythrocytes, et un mutant Δ *rtxCABD* est atténué dans le modèle *in vivo*. On conclut qu'elle est une cytotoxine avec une faible activité hémolytique.

O22- Stress au travail et risque de cancer de la prostate : résultats d'une étude cas-témoins en population générale

Audrey Blanc-Lapierre, Marie-Claude Rousseau, Deborah Weiss et Marie-Élise Parent
Unité d'Épidémiologie et Biostatistique, INRS – Institut Armand Frappier, Laval, Québec

Le stress chronique pourrait jouer un rôle dans le développement de cancers via l'activation du système nerveux sympathique et de l'axe hypothalamique-pituitaire-surrénal. On ignore si le stress au travail peut influencer le risque de cancer de la prostate (CaP), ce que nous avons évalué dans une étude cas-témoins. Les 1933 cas incidents, âgés de ≤ 75 ans, ont été confirmés histologiquement à travers les hôpitaux francophones montréalais entre 2005 et 2009. Parallèlement, 1994 témoins, des mêmes groupes d'âge et régions résidentielles, ont été aléatoirement sélectionnés à partir des listes électorales. Des données détaillées sur le style de vie et l'histoire professionnelle ont été collectées lors d'entretiens en personne. Les sujets devaient indiquer s'ils considéraient chaque emploi comme stressant la majeure partie du temps (oui/non). La régression logistique a été utilisée pour estimer les rapports de cotes (RC), et les intervalles de confiance à 95%. Cinquante-huit pourcent des sujets, souvent des travailleurs cols-blancs, ont identifié au moins un emploi stressant au cours de leur carrière. Des risques augmentés de CaP étaient observés avec 15-30 ans de stress au travail chez l'ensemble des sujets (RC=1.26 [1.06-1.50]) et chez les sujets âgés de moins de 65 ans stressés sur plus de 15 ans (RC=1.32 [1.08-1.61]). Les associations ne changeaient pas après considération des facteurs socio-économiques ou liés au style de vie, ou de l'agressivité du CaP. Contrairement aux études précédentes, notre mesure de l'exposition au stress considérait l'ensemble de la vie professionnelle. Des analyses additionnelles incluront des mesures objectives du stress au travail.

O23- Les connexines, cadhérines et claudines forment un complexe jonctionnel transitoire au cours du développement des glandes mammaires chez la souris

Elham Dianati¹, Anne Weber-Ouellette¹ and Isabelle Plante¹
¹INRS-Institut Armand Frappier, Laval, Québec, Canada

La communication entre les cellules épithéliales, via les jonctions communicantes, est nécessaire pour le bon fonctionnement et développement des glandes mammaires. Les jonctions communicantes, composées des connexines (Cxs), sont impliquées dans le cancer et ont été associées à des anomalies du développement des glandes mammaires. Cependant, les mécanismes et les facteurs impliqués dans la régulation des Cxs dans les glandes mammaires sont inconnus. Nos objectifs sont de 1) caractériser les interactions entre les Cxs et d'autres protéines de jonctions intercellulaires et 2) déterminer les mécanismes et les facteurs impliqués dans leur régulation. Les analyses de RT-qPCR et de western-blot ont montré que l'expression des protéines des jonctions communicantes (Cx43, Cx26, Cx30, Cx32), serrées (Claudin-1, -3, -4, -7) et adhérentes (P-, E-cadhérine et β -caténine) est modifiée durant le développement. De façon intéressante, en utilisant la technique de co-immunoprécipitation, nous avons démontré une interaction entre β -caténine et Cx43 qui persiste durant le développement. Cx43 interagit également avec E-cadhérine, P-cadhérine et Claudin-7, mais uniquement à certains stades de développement. De plus, Cx32 interagit avec Cx26, E-cadhérine et Claudin-7 pendant la lactation, alors qu'il a été montré que Cx30 interagit avec Cx26 seulement à la fin de la grossesse. Les résultats d'immunofluorescence ont démontré que les protéines jonctionnelles demeurent à l'interface entre deux cellules. L'ensemble de nos résultats suggèrent que l'expression des Cxs peut être régulée, du moins en partie, par des interactions protéiques avec les protéines des jonctions serrées et adhérentes. Financé par le CRSNG, le FRQS (IP) et la FUAFI (ED, AWO).

O24- Étude des relations structure-activité sur la position 6 de l'urotensine related peptide.

Etienne Billard, Myriam Létourneau, David Chatenet
Groupe de Recherche en Ingénierie de Peptides et en Pharmacothérapie (GRIPP), INRS - Institut Armand-Frappier, Ville de Laval, Québec, Canada

Malgré les traitements actuels, l'hypertension artérielle pulmonaire continue de demeurer un problème de santé majeur. Le système urotensinergique, composé du récepteur à 7 domaines transmembranaire UT et des ligands peptidiques urotensine II (UII) et *urotensin II-related peptide* (URP), est considéré comme un acteur important du développement et de la progression de cette pathologie. En accord avec leurs activités biologiques semblables mais également distinctes, nous avons suggéré que ces deux peptides pouvaient stabiliser des conformations particulières d'UT, menant ainsi à un profil signalétique différent pour chacun des peptides, phénomène connu sous le nom de sélectivité fonctionnelle. Nous avons alors émis l'hypothèse que certains acides aminés présents dans l'UII et/ou l'URP pourraient avoir une implication différente dans la fixation et l'activation d'UT. En accord avec cette hypothèse, il fut observé que le [Pep⁴]URP se comporte comme antagoniste de la contraction d'anneaux d'aorte de rat induite par l'UII, contrairement à son homologue [Pep⁷]UII qui lui agit comme un agoniste. L'objectif de cette étude est de mieux caractériser les déterminants physico-chimiques du résidu en position 6 de l'URP menant à ces activités différentielles entre l'UII et l'URP. Plusieurs analogues ont ainsi été synthétisés en phase solide et leur profil pharmacologique fut évalué à l'aide d'un test de contraction d'anneaux aortique de rat. Nos résultats démontrent que (1) l'inversion de configuration provoque une baisse importante de la contraction et (2) l'encombrement stérique en para du cycle aromatique semble être un facteur modulant la puissance de contraction.

O25- Évolution de la dynamique moléculaire chez des enzymes d'une même famille

David Bernard*, Donald Gagné* et Nicolas Doucet*

*Institut Armand-Frappier, Institut National de la Recherche Scientifique, Laval, Québec, Canada

Problématique : L'utilisation d'enzymes en industrie et en pharmaceutique gagne en popularité comme alternative plus verte et efficace aux catalyseurs fonctionnant en solvants organiques. L'ingénierie de nouvelles réactions enzymatiques demeure difficile et inefficace dû à la difficulté de prédire les conséquences de l'ingénierie sur la structure, la fonction et la dynamique des protéines. Selon des articles récents, des mouvements moléculaires concertés favoriseraient la catalyse chez plusieurs enzymes, mais les mécanismes sous-jacents à cette flexibilité atomique restent nébuleux. Nous ignorons toujours si la séquence, la structure et/ou la fonction d'une protéine sont reliées à sa dynamique. La compréhension des phénomènes sous-jacents à la dynamique moléculaire pourrait faciliter l'ingénierie des protéines.

Hypothèse : La dynamique d'une protéine est encodée par sa structure tertiaire et influence sa fonction. Des protéines ayant une structure et une fonction similaires devraient donc avoir une dynamique similaire.

Méthodologie : Nous avons utilisé la RMN pour caractériser la dynamique moléculaire à l'échelle de la micro/milliseconde de protéines homologues appartenant à la même sous-famille de la superfamille des ribonucléases A, soit les RNases 3 des grands singes *Pongo pygmaeus*, *Macaca fascicularis* et l'humain.

Résultats et conclusions : La dynamique moléculaire en l'absence de ligand des RNases 3 de *P. pygmaeus* et de *M. fascicularis* est très similaire à celle de l'humain. Ceci va dans le sens de notre hypothèse et nous laisse entrevoir l'effet de la séquence et de la distance phylogénique sur la dynamique. Des expériences supplémentaires seront nécessaires pour déterminer la fonction biologique exacte des protéines étudiées.

O26- La protéine d'enveloppe (E) du coronavirus respiratoire humain HCoV-OC43 est essentielle pour la formation des virions infectieux dans les cellules épithéliales et neuronales

Jenny K. Stodola, Marc Desforges et Pierre J. Talbot

Laboratoire de neuroimmunovirologie, INRS – Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Les coronavirus humains (HCoVs) sont des pathogènes respiratoires très répandus causant diverses maladies allant du rhume au syndrome de détresse respiratoire. *En marge de leur tropisme respiratoire, certaines souches, comme le HCoV-OC43, peuvent atteindre le système nerveux central (SNC) et y infecter les diverses cellules présentes. Parmi les cinq protéines structurales du virion, la protéine d'enveloppe (E) représente un facteur important dans la biologie de certains coronavirus animaux et humains en jouant un rôle majeur dans la formation de virions et durant l'infection par l'entremise des divers domaines de la protéine. Nous avons évalué l'importance de la protéine E sur la production de virus HCoV-OC43 infectieux en culture cellulaire. En utilisant un clone infectieux d'ADN complémentaire pour produire des virus recombinants sans la protéine E, nous démontrons pour la première fois que la protéine E du HCoV-OC43 est essentielle pour la production de virus infectieux en cultures épithéliales humaines (HRT-18) ou neuronales (LA-N-5 humaines/cultures primaires murines du SNC). Un essai de complémentation avec la protéine E du HCoV-OC43 peut ramener la production des virus recombinants ne comportant pas de protéine E au même niveau que le virus sauvage. De plus, certaines mutations ponctuelles dans la région transmembranaire (qui pourrait impliquer la formation des canaux ioniques) et dans la région C-terminale (qui représentent un motif d'interaction protéine-protéine) de la protéine E réduisent de façon significative la réplication virale en culture cellulaire. (Subventionné : IRSC (III) / Chaire de recherche du Canada -PJT, bourse Fondation Universitaire Armand-Frappier de l'INRS -JKS).*



O27- Modulation de l'activité traductionnelle des macrophages par *Leishmania donovani*

Aude Zimmermann¹, Mirtha William¹, Guillermo Arango-Duque¹, Albert Descoteaux¹, Ola Larsson² and Maritza Jaramillo¹

¹INRS - Institut Armand Frappier, Laval, Canada. ²Karolinska Institutet, Stockholm, Suède

Le parasite *Leishmania donovani* (*L. donovani*), responsable de la leishmaniose viscérale qui peut être fatale, effectue son cycle de vie de façon dimorphique: la forme promastigote, responsable de l'établissement de l'infection, et la forme amastigote, à l'origine de sa chronicité. Trouver des cibles thérapeutiques afin d'enrayer ce fléau mondial est un défi que nous essayons de relever en étudiant l'impact de l'infection par *L. donovani* sur l'activité traductionnelle de sa cellule hôte, le macrophage. Nos données nous ont permis de distinguer deux effets différents de l'infection selon le stade de cycle de vie du parasite, grâce à des expériences de profils polysomaux et d'immunobuvardages de type Western. D'une part, les promastigotes inhibent l'initiation de la traduction chez des macrophages dérivés de la moëlle osseuse (BMDM). De plus, la déphosphorylation, et donc l'inactivation, du principal facteur de l'initiation de la traduction, eIF4E, est détectée lors de l'infection et pourrait expliquer, en partie, l'inhibition de la traduction mise en évidence par les profils de polysomes. En revanche, les amastigotes de *L. donovani* augmentent la synthèse protéique de leurs cellules hôtes. Ils activent également les voies de signalisation mTORC1 et MNK/phospho-eIF4E dans leur intégralité, ce qui corrèle avec l'activation de l'initiation de la traduction. Ces résultats montrent que *L. donovani* exerce une régulation différentielle de l'activité traductionnelle du macrophage selon son stade de cycle de vie.

O28- Le complexe d'élongation de l'autophagie (ATG5-12 / 16L1) régule positivement la réplication du VHC et est nécessaire pour la formation d'usines de réplication de type sauvage

Ahmed M. Fahmy et Patrick Labonté

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Canada

Le virus de l'hépatite C (VHC) est connu pour induire l'accumulation d'autophagosomes facilement observables par la distribution cytoplasmique ponctuée typique de LC3-II dans les cellules infectées. Précédemment, nous avons montré que l'ARN-polymérase dépendante de l'ARN (NS5B) interagit avec ATG5, un composant majeur pour la formation de vésicules à doubles membranes (autophagosomes). Dans cette étude, nous évaluons l'implication du complexe d'élongation autophagique (ATG5-12/16L1) lors de la réplication du VHC. En premier lieu, nous démontrons que le complexe d'élongation est recruté au site de la réplication virale et est nécessaire pour une réplication virale efficace. En effet, ATG5-12 ainsi que ATG16L1 colocalisent avec la réplicase virale et l'ARN double brin dans les cellules infectées. En utilisant le système de «Proximity Ligation Assay», nous avons identifié plusieurs interactions *in situ* entre ATG5 et des composantes de la réplicase virale. En outre, nous avons révélé la présence d'ATG5-12 et ATG16L1 dans des extraits cellulaires contenant les vésicules purifiées abritant les usines de réplication du virus. Suite à l'utilisation de «dominants négatifs» ainsi que des siRNA des protéines ATG, nous démontrons que le conjugué ATG5-12 est important pour la réplication virale. En dernier lieu, nous montrons que l'inhibition du complexe d'élongation empêche la formation normale des vésicules de réplication du virus («Membranous Web»). Ensemble, ces résultats suggèrent que le complexe d'élongation de l'autophagie agit comme un facteur proviral essentiel à la formation des vésicules induites par le virus où s'établit la réplication de celui-ci.



O29- Rôle des BMP-récepteurs de type-II dans la signalisation d'ALK1 chez les cellules Endothéliales

Ali Belayachi et Bruno Larrivée

Département de biologie-UQAM, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Québec, Canada

Activine receptor-like kinase-1 (ALK1), un récepteur de type-I spécifique des cellules endothéliales, joue un rôle dans le développement des vaisseaux sanguins en se liant avec son ligand BMP9 qui peut se traduire par un double effet pro- ou anti-angiogénique. Les mécanismes sous-jacents à cette double activité demeurent cependant inconnus. ALK1 peut former des complexes avec trois différents BMP-récepteurs de type-II (ActRIIA, ActRIIB et BMPRII) après stimulation au BMP9. Cependant, les effets des récepteurs de type-II sur la signalisation d'ALK1 demeurent inconnus. Nous avons étudié les implications fonctionnelles de ces récepteurs dans la signalisation d'ALK1 dans les cellules endothéliales. Nous avons transfecté des siRNA d'ActRIIA, ActRIIB et BMPRII dans les cellules endothéliales pour étudier les effets de la perte de la fonction de ces récepteurs sur la signalisation d'ALK1 et dans des modèles d'angiogenèse *in vitro*. Nous montrons que la perte de BMPRII diminue la signalisation des Smads alors que une inhibition d'ActRIIB diminue la signalisation de Erk et Akt. Pour observer les implications fonctionnelles de ces récepteurs sur la formation de tubes induite par le BMP9, nous avons effectué des tests de formation de réseaux endothéliaux. Nous avons observé que la perte de BMPRII favorise la formation des réseaux et inhibe les effets anti-angiogéniques de BMP9, tandis que la perte d'ActRIIB a l'effet contraire. Ces résultats suggèrent que les BMP-récepteurs de type-II peuvent moduler la réponse des cellules endothéliales au BMP9. Cela peut expliquer en partie les différents effets de la signalisation de ALK1 sur la formation vasculaire.

A01- Échanges conformationnels subits par la xylanase B2 de *Streptomyces lividans* dans sa forme libre et liée

Nhung Nguyen-Thi¹, Donald Gagné¹, Louise Roux¹, Jean-François Couture^{2,3,4}, Pratul K. Agarwal^{5,6} & Nicolas Doucet^{1,3,4*}

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, Canada

²Institut de Biologie des Systèmes d'Ottawa, Département de Biochimie, Microbiologie et Immunologie, Université d'Ottawa, Ottawa, Canada

³PROTEO, le Réseau Québécois de Recherche sur la Fonction, l'Ingénierie et les Applications des Protéines, Université Laval, Québec, Canada

⁴GRASP, le Groupe de Recherche Axé sur la Structure des Protéines, McGill University, Montréal, Canada

⁵Département de Biochimie, Biologie Cellulaire et Moléculaire, Université du Tennessee, Knoxville, USA

⁶Institut de Biologie Computationnelle, Division Science de l'Informatique et Mathématiques, Laboratoire National d'Oak Ridge, Oak Ridge, USA

*Auteur de correspondance : Email : nicolas.doucet@iaf.inrs.ca ; Tél : (450) 687-5010, ext. 4212

Les xylanases catalysent l'hydrolyse du xylane, une source de carbone très abondante à fort potentiel commercial. Les efforts continus consacrés à l'amélioration catalytique de ces enzymes ont été limités par le peu de connaissances de leurs propriétés moléculaires. Des études cristallographiques et de simulations de dynamique moléculaire ont suggéré que certaines xylanases GH11 comptent sur un mécanisme d'ouverture-fermeture du site actif pour remplir leur fonction catalytique, via une boucle conservée appelée « pouce ». Cependant, ces résultats ne fournissent pas d'informations dynamiques sur l'échelle de temps de la catalyse, c'est-à-dire de la microseconde à la milliseconde. Dans cette étude, nous avons utilisé une combinaison d'expériences de dispersion de relaxation ¹⁵N-CPMG, de mutagenèse dirigée et de titrage RMN pour étudier les mouvements de la xylanase B2 de *Streptomyces lividans* et son mutant non-fonctionnel (E87A) à l'échelle de temps de la catalyse. Dans la forme libre, les résidus dynamiques sont essentiellement regroupés dans les « doigts » et le sillon catalytique. Un modèle bioinformatique de dynamique moléculaire suggère que le « pouce » et les « doigts » initient un mouvement dans la direction opposée lors de la liaison des ligands, permettant à l'enzyme d'ouvrir et de fermer son site de liaison. Ce mouvement nécessite la contribution de Thr120, un résidu situé à la base du « pouce », qui agit comme une charnière. Ces résultats fournissent une preuve expérimentale qui valide le mécanisme d'ouverture-fermeture précédemment postulé et offrent de nouvelles perspectives sur le mécanisme catalytique des xylanases GH11.

A02- Cystéine protéase B: Un régulateur de pathogénèse de *Leishmania*.

Casgrain PA¹, Martel C², Olivier M², Descoteaux A¹.

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada H7V 1B7

²Departments of Medicine, Microbiology and Immunology, Centre for the Study of Host Resistance, The Research Institute of McGill University Health Centre, Montréal, QC, Canada

Leishmania est un parasite protozoaire utilisant plusieurs facteurs de virulence. Ceux-ci sont essentiels pour la survie de celui-ci à l'intérieur l'hôte ainsi que dans sa cellule-hôte, le macrophage. Une délétion de la Cysteine proteinase B (CPB) chez *L. mexicana* a permis de voir que cet enzyme est requise pour la survie du parasite à l'intérieur de l'hôte et de sa cellule-hôte. Toutefois, son effet sur le phagosome, le compartiment contenant les parasites, est toujours inconnu. Nous avons découvert que la CPB régule le niveau de GP63 et de LPG, deux importants facteurs de virulence du parasite *Leishmania*. Ce résultat remet en doute les rôles proposés pour CPB. Afin de confirmer ou d'infirmer, la fonction de CPB durant l'infection, nous avons utilisé un "rescue" de CPB et nous avons créé un "add-back" de GP63. Ces souches de parasites nous ont permis de prouver que la CPB n'est pas un facteur de virulence, mais semble plutôt un régulateur de l'expression de GP63 et du LPG. Ceci ouvre la porte à d'autres questionnements sur ce qu'on sait de la pathogénèse ainsi que sur la régulation de ces gènes chez *Leishmania*.



A03- Évaluation de l'effet cytotoxique des dendrimères polyamines (PAMAM) sur les éosinophiles humains

Samson Yannick et Denis Girard

IAF-INRS, 531 Boulevards des Prairies, Laval, Quebec, H7V 1B7, CANADA

Les nanoparticules (NPs) se retrouvent dans une grande variété de produits, incluant les cosmétiques, les vêtements de sport et même la nourriture. Les NPs dendrimères possèdent une structure unique leurs conférant de nombreuses fonctionnalités. En nanomédecine, se sont principalement les dendrimères polyamines (PAMAM) qui retiennent l'attention, car elles peuvent être utilisées comme vecteur de médicaments. Cependant, les dendrimères sont connus pour s'accumuler dans les voies respiratoires et certaines études ont démontré que l'exposition peut exacerber l'inflammation éosinophilique dans des modèles in vivo. Les éosinophiles (Eos) exercent plusieurs fonctions impliquées dans le processus inflammatoire. Nous nous sommes intéressés à l'impact que pourrait avoir des dendrimères PAMAM sur la physiologie des Eos humains. Nous travaillons avec quatre générations (G), soit G0, G1, G2, G3. Les Eos sont incubées avec les NPs pour différentes périodes de temps, puis différentes fonctions sont étudiées. Pour cette étude, nous avons évalué la viabilité cellulaire et déterminé le phénotype des Eos sain, apoptotique, ou «fantôme». Les niveaux d'apoptose ont également été déterminés par cytométrie en flux suite au marquage FITC-annexine-V/iodure de propidium. La viabilité est peu affectée par les traitements aux NPs sur une période de 24h. Les dendrimères PAMAM, surtout les générations G2 et G3, retardent l'apoptose par rapport au groupe témoin. Nous allons ultérieurement étudier les mécanismes impliqués. De plus, il est prévu de déterminer si ces NPs altèrent d'autres fonctions des Eos, notamment, la chimiotaxie et l'adhésion. Les Eos représentent donc une cible importante des NPs qu'il faut prendre en considération en nanomédecine.

A04- Comment protéger le testicule pré-pubère de la cytotoxicité des chimiothérapies?

Amélie Tremblay^{1,2}, Hermance Beaud², Géraldine Delbès²

(1) Département de Biochimie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Qc

(2) Centre INRS – Institut Armand-Frappier, Institut national de la recherche scientifique, Laval, Qc

Les traitements de cancer pendant l'enfance peuvent avoir un impact négatif à long terme sur la fertilité masculine. En effet, les chimiothérapies ciblent les cellules testiculaires alors en division, dont les cellules de Sertoli et les spermatogonies, indispensables pour la future spermatogenèse. La cryoconservation de spermatozoïdes n'étant pas réalisable chez les garçons pré-pubères, d'autres avenues de préservation de la fertilité doivent être envisagées. Nous proposons de tester l'hypothèse selon laquelle certains composés décrits comme cytoprotecteurs permettraient de réduire la cytotoxicité associée à la doxorubicine et la vincristine (0,01-1µM). Nous avons mesuré la cytotoxicité de la doxorubicine et de la vincristine, en co-traitement avec un cytoprotecteur, sur des lignées de cellules de Sertoli (SER-W3) et de spermatogonies (GC-SPG6) grâce au test MTT (methyl-thiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide). Les cinq cytoprotecteurs choisis sont la carnitine (10mM), l'amifostine (500µM, 1µM), le Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP, 1µM), le curcumin (5µM) et la vitamine C (40µg/ml). Aucun des cytoprotecteurs n'a permis de diminuer la cytotoxicité dose dépendante de la doxorubicine ou de la vincristine dans les GC-SPG6. La carnitine, l'amifostine ou le PACAP n'ont pas eu d'effet ou ont significativement augmenté la cytotoxicité de la doxorubicine ou de la vincristine sur les SER-W3. Par contre, nous avons observé une diminution significative de la cytotoxicité de la doxorubicine 0,01µM après 24h de co-traitement avec le curcumin et la vitamine C chez les SER-W3. Les propriétés d'antioxydants communes à ces deux cytoprotecteurs pourraient jouer un rôle clé dans les mécanismes de protection des cellules de Sertoli contre la doxorubicine.



A05- La diminution de la réponse à l'IL-2 au sein des populations mémoires T-CD4 chez des patients précocement infectés au VIH-1 implique les espèces réactives à l'oxygène

Xavier Dagenais-Lussier¹, Mouna Aounallah¹, Julien van Grevenynghe¹
¹INRS-Institut Armand Frappier, Laval, Québec, Canada

Les événements précoces lors de l'infection au VIH-1 ont une importance majeure pour la détermination de la progression de la maladie. En effet, les premiers mois d'infection sont cruciaux pour l'établissement des réservoirs et, donc, de la phase chronique. L'objectif général de cette étude est d'analyser la capacité réduite de la mémoire T-CD4 des patients primo-infectés à répondre aux cytokines. Notre étude est basée sur la présence d'inflammation majeure chez les patient primo-infectés et l'effet de cette condition sur la réponse aux cytokines. En effet, nous démontrons qu'une corrélation claire existe entre le niveau d'inflammation chez ces personnes et la capacité de leurs cellules T-CD4 à répondre à l'IL-2. Ainsi, en comparant avec des témoins non-infectés, nos données montrent que la stimulation par l'IL-2 des cellules T-CD4 mémoires de patients primo-infectés est significativement réduites. Ceci est validé par des niveaux d'expression plus faibles de phospho-STAT5. Nos résultats indiquent que cette moindre capacité de réponse à l'IL-2 s'illustrent par l'incapacité des cellules à se protéger efficacement contre la mort cellulaire médiée par la voie Fas. De plus, nous démontrons que la réponse réduite de l'IL-2 chez ces cellules est corrélée au niveau de ROS intracellulaire et plasmatique, mais aussi qu'il est possible de rétablir en partie cette réponse en traitant les cellules avec de la NAC, un antioxydant. Cette étude est d'importance, puisque elle apporte pour la première fois un lien entre les défauts de la mémoire T-CD4 et le stress oxydant lors des premiers mois d'infection.

A06- Capacité de certaines nanoparticules à induire l'adhésion des éosinophiles humains sur la lignée cellulaire EA.hy926e

Maxime Murphy-Marion, Denis Girard
INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, Québec
Correspondance : Maxime.MurphyMarion@iaf.inrs.ca

Les nanoparticules (NPs) sont des matériaux dont la taille de chacune des trois dimensions est inférieure à 100 nanomètres. Elles sont utilisées dans de nombreux secteurs d'activité, incluant l'électronique, le textile, l'automobile, la médecine. L'industrialisation des NPs soulève d'importantes considérations toxicologiques puisqu'une grande partie de la population se voit exposée aux NPs. Certaines études ont démontré que des NPs augmentent le recrutement des éosinophiles (Eos) en plus d'exacerber les symptômes de l'asthme chez la souris. Par contre, peu (ou pas) d'études rapportent les effets directs des NPs sur la biologie des Eos. Dans ce projet, nous voulons déterminer si certaines NPs peuvent altérer une fonction importante des Eos, l'adhésion. Pour ce faire, des Eos fraîchement isolés d'individus sains seront traitées avec une NP donnée pour ensuite être marqués à la calcéïne-AM. La capacité à adhérer sur une couche de cellules épithéliales EA.hy926e est évaluée par immunofluorescence. À ce jour, une dizaine de NPs différentes ont été étudiées dont près de la moitié provoquent une augmentation de l'adhésion, les NPs de dioxyde de titane démontrant la plus grande activité. Les niveaux d'expression de différentes molécules adhésion à la surface des Eos en réponse aux NPs seront évalués par cytométrie en flux et des expériences de neutralisation à l'aide d'anticorps spécifiques à ces molécules sont prévues. Ces résultats permettront de mieux comprendre les effets des NPs sur la physiologie des Eos et à savoir si les NPs agissent de la même façon entre-elles et en comparaison avec des activateurs classiques des Eos.



A07- Développement et caractérisation de modulateurs intracellulaires allostériques du récepteur PAC1 du pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)

Mathilde Poujol de Molliens,^{1,2} Myriam Létourneau,^{1,2} Alain Fournier,² David Chatenet¹

¹Groupe de Recherche en Ingénierie des Peptides et en Pharmacothérapie (GRIPP) et ²Laboratoire d'études moléculaires et pharmacologiques des peptides, INRS – Institut Armand-Frappier, Laval, QC

Le *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide* (PACAP), existant sous deux isoformes de 27 ou 38 acides aminés, est capable de se lier à trois récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) i.e. VPAC1 et VPAC2, pouvant interagir non seulement avec le PACAP mais aussi avec le *vasoactive intestinal peptide* (VIP), et PAC1 qui lie sélectivement le PACAP. Il a été montré, que le PACAP produit une neuroprotection principalement par le récepteur PAC1, tandis que son action sur les récepteurs VPAC1 et VPAC2 provoque, entre autres, des effets anti-inflammatoires et vasculaires. Ainsi, le récepteur PAC1 apparaît comme une cible prometteuse pour le développement de traitements contre les maladies neurodégénératives. Malheureusement, aucun analogue PAC1 sélectif n'a été découvert à ce jour. Lors de l'activation d'un RCPG, les boucles intracellulaires interagissent avec différents effecteurs cellulaires. Etant essentiels à la réponse biologique, ces domaines peuvent être explorés en tant que cibles thérapeutiques. Par conséquent, nous émettons l'hypothèse qu'une pepducine dérivée du récepteur PAC1, i.e. une séquence peptidique provenant de l'une des boucles intracellulaires de PAC1, serait capable d'induire un effet neuroprotecteur puissant sans pour autant activer les récepteurs VPAC1 et VPAC2. Ainsi, des modulateurs intracellulaires allostériques du PAC1 seront évalués afin de déterminer leur capacité à prévenir de façon sélective l'apoptose et à induire des signaux intracellulaires associés à la neuroprotection. Ces études amélioreront notre compréhension du rôle joué par la signalisation intracellulaire du récepteur PAC1 dans les activités neuroprotectrices du PACAP et serviront au développement de nouveaux dérivés peptidiques affichant un potentiel thérapeutique significatif.

A08- Caractérisation du mécanisme de tolérance des TLR suite aux administrations répétées de pseudo-particules virales

Karine Chartrand¹, Marie-Ève Lebel¹, Denis Leclerc², Alain Lamarre¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec

²Centre de recherche en infectiologie, Université Laval, Québec, Québec

La vaccination est une des meilleures méthodes pour la prévention de maladies infectieuses aiguës. Par contre, les vaccins peinent encore aujourd'hui à éliciter des réponses immunitaires cellulaires protectrices, nécessaires lors de la vaccination thérapeutique dans le traitement de maladies chroniques tel que le VIH/SIDA et le cancer. De nouvelles plateformes vaccinales sont maintenant disponibles et certaines parviennent à induire de telles réponses immunitaires protectrices. C'est entre autre le cas de la pseudo-particule du virus de la mosaïque de la papaye (PapMV), qui mime le virus duquel elle est issue sans toutefois être infectieuse. Par sa reconnaissance par le TLR7 menant à la production d'IFN- α , le PapMV parvient à éliciter de fortes réponses immunitaires cellulaires et humorales chez la souris lorsqu'utilisée en tant qu'adjuvant ainsi que plateforme vaccinale. Par contre, la réponse immunitaire suite aux administrations répétées du PapMV est grandement réduite voire presque abolie, phénomène qui persiste jusqu'à 25 jours séparant les immunisations. Cet effet pourrait être dû à la dégradation d'IRAK1, kinase importante dans la cascade de signalisation du TLR7, induisant ainsi une tolérance des TLR. La régulation d'IRAK 1 serait affectée aussi tôt que 4h suivant une immunisation avec le PapMV, ce qui expliquerait l'absence de réponse immunitaire lors d'administrations rapprochées. L'absence de réponse immunitaire observée à plus long terme ne semble par contre pas dépendante d'IRAK1, indiquant qu'un autre mécanisme serait ici impliqué.



A09- Génération d'une faible réponse T CD4+ mémoire centrale lors d'une infection avec *Streptococcus suis* chez un modèle murin

Corinne Letendre¹, Paul Lemire¹, Tristan Galbas², Marcelo Gottschalk¹, Jacques Thibodeau², Mariela Segura¹.

¹Groupe de Recherche sur les Maladies Infectieuses du Porc, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal, St-Hyacinthe, Québec

²Laboratoire d'Immunologie Moléculaire, Département de Microbiologie et Immunologie, Université de Montréal, Montréal, Québec

Problématique : *Streptococcus suis* est un important pathogène porcin contre lequel il n'existe aucun vaccin efficace. *S. suis* possède des facteurs de virulence qui lui permettent de moduler les fonctions des cellules dendritiques et, conséquemment, d'activer les cellules T CD4+ de façon sous-optimale. Ces cellules jouent un rôle déterminant dans le développement de la réponse mémoire. Celle-ci n'a encore jamais été étudiée lors d'une infection par *S. suis*. **Hypothèse :** Une faible réponse T CD4+ mémoire est attendue contre *S. suis*. **Méthodologie :** Des souris C57BL/6 ont été infectées avec la souche virulente P1/7, puis sacrifiées quatre ou sept jours plus tard pour prélever la rate. Deux semaines après l'infection primaire, les souris restantes ont été réinfectées, puis sacrifiées deux ou sept jours plus tard. Les splénocytes totaux ont été marqués (CD3, CD4, CD44, CD62L, IL-7R^{hi}) pour évaluer par cytométrie de flux les phénotypes mémoires des cellules CD3⁺CD4⁺. **Résultats :** Le pourcentage de cellules mémoires centrales (CD62L^{hi}CD44^{hi}) ainsi que celui des cellules mémoires totales (CD44^{hi}IL-7R^{hi}) est demeuré inchangé dans la rate des souris infectées par rapport aux souris non-infectées. Le niveau des cellules effectrices mémoires (CD62L^{lo}CD44^{hi}IL-7R^{lo}) est également demeuré stable, malgré une augmentation significative du pourcentage de cellules effectrices (CD62L^{lo}CD44^{hi}) dans la rate des souris infectées, à certains temps, notamment après une infection secondaire. **Conclusion :** Cette première investigation de la réponse mémoire chez *S. suis* démontre la faible réponse mémoire centrale induite par ce pathogène et suggère que la réponse adaptative à long terme contre ce dernier est limitée.

A10- Rôle du facteur de transcription IRF-5 dans le développement des réponses T CD4 lors d'une infection par *L. donovani*

Aymeric Fabié, Akil Hammami, Simona Stäger

INRS – Institut Armand Frappier, 531 Boulevard des prairies, Laval (Qc), Canada

Les facteurs de transcription de la famille des IRF (Interferon Regulatory Factor) sont des éléments indispensables de nombreuses voies de signalisation. Jusqu'à présent IRF-5 est connu dans diverses cellules du système immunitaire inné. Récemment, nous avons montré qu'*Irf5* est aussi exprimé dans les lymphocytes TCD4⁺ (LTCD4⁺). Cependant, ses fonctions restent à déterminer. Notre hypothèse est de déterminer l'effet d'IRF-5 sur le développement et le maintien de la réponse immunitaire. Pour tester cette hypothèse, nous avons infectés des souris *Irf5*^{+/+} ou ^{-/-} avec le parasite *L. donovani*, puis prélevés lors des phases aiguë et chronique de l'infection la rate et le foie. Un défaut de réponse Th1 a été observé dans ces souris déficientes. Nous avons confirmé la présence d'IRF-5 dans les LTCD4⁺, ainsi que sa translocation nucléaire augmentée lors de la phase chronique. Afin de déterminer si ce mécanisme est intrinsèque aux LTCD4⁺, nous avons créé une lignée murine déficiente pour *Irf5* dans ces cellules en utilisant le système Cre-Lox. Ceci nous permettra d'étudier le développement de la réponse Th1 *in vivo*, ainsi que les effets d'IRF-5 dans la polarisation des LTCD4⁺ en Th1 *in vitro*. Nos expériences de polarisation ne montrent aucunes différences entre les LTCD4⁺ *Irf5*^{+/+} ou ^{-/-}. Ces résultats suggèrent qu'IRF-5 n'est pas nécessaire dans la polarisation en Th1. Actuellement, nous étudions l'impact de cette déficience dans la réponse immunitaire contre *L. donovani*. Ce travail démontre pour la première fois la présence d'IRF-5 dans les LTCD4⁺ et permet de mettre en évidence un rôle encore inconnu d'IRF-5.



A11- Effet d'une exposition *in-utero* à l'éthinyl-œstradiol sur le développement des gonocytes de rats mâles

Bintou Gaye^{1,2,3}, Géraldine Delbès^{1,2,3}
INRS-Institut Armand Frappier¹, Laval, Qc, Canada;
Centre de recherche BioMed², Montréal, Qc, Canada;
Réseau Québécois en Reproduction³, Québec, Qc, Canada.

L'infertilité masculine représente un problème de santé publique. Certains cas pourraient être dus à une exposition aux xénoestrogènes lors du développement fœtal du testicule. Il a été montré que les gonocytes, précurseurs fœtaux des cellules souches spermatogoniales, sont sensibles aux œstrogènes exogènes spécifiquement pendant la phase de prolifération fœtale. Notons que cette phase coïncide avec la reprogrammation épigénétique caractérisée par la reméthylation de l'ADN et des variations de méthylation de lysines sur l'histone H3. Notre hypothèse est que les xénoestrogènes altèrent l'expression des gènes, en affectant la méthylation de l'ADN et les modifications des histones. Pour cette étude, nous utilisons un modèle d'exposition *in-vivo* de rats transgéniques exprimant la GFP uniquement dans les cellules germinales permettant de purifier spécifiquement les gonocytes. Des rattes gestantes (n=4) sont traitées par gavage à 2µg/kg/jour d'éthinyl-œstradiol (EE2), du jour 13 au jour 19 de gestation, incluant donc la phase de prolifération et de reprogrammation des gonocytes. Les rattes sont sacrifiées à 20 jours de gestation. Nos résultats sur le nombre de fœtus par portée, le poids des fœtus et des placentas et les distances ano-génitales montrent que l'EE2 n'a pas d'effet sur le développement des fœtus mâles. Nos analyses histologiques montrent aussi que l'EE2 n'a pas d'effet sur le développement testiculaire fœtal. Finalement, nous étudions l'effet de l'EE2 sur l'expression des gènes par puce à ADN à partir des ARN extraits de gonocytes triés. Cette étude permettra ainsi la compréhension des effets génotoxiques des xénoestrogènes sur la mise en place des cellules germinales mâles.

A12- Localisation mitochondriale du facteur de fragmentation de l'ADN (DFF) lors de l'apoptose

Marie-Noëlle Séguin-Grignon, Bruno Johnson et Jacques Bernier
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc

Le « DNA Fragmentation Factor » DFF40 est une endonucléase nucléaire intervenant durant l'apoptose. Cependant, nos résultats ont montré qu'une fraction O-glycosylée du DFF40 a une localisation membranaire. De plus, une analyse *in silico* (MitoProt II) a révélé une séquence de localisation mitochondriale en N-term. Le but de notre étude est donc d'investiguer si le DFF40 se trouve au niveau de la mitochondrie et quelle y serait sa fonction. Premièrement, la localisation a été validée. D'abord, une analyse d'immunofluorescence en microscopie confocale sur des cellules HepG2 a révélé l'augmentation lors de l'apoptose de la colocalisation entre un marqueur mitochondrial (MitoTracker®) et le DFF40. Ensuite, la localisation mitochondriale a été observée en microscopie électronique dans les cellules HepG2 et Jurkat. Deuxièmement, l'altération de la partie N-term de la protéine pour sa localisation mitochondriale a été observée. En effet, la colocalisation est plus faible avec l'anticorps ciblant cette partie comparativement à celle observée avec les deux autres anticorps. De plus, les protéines observées suite à la séparation des fractions cytoplasmique et mitochondriale montrent une protéine clivée non résistante à un traitement par la protéinase K. Cela suggère que la protéine clivée se situe dans la membrane externe de la mitochondrie. Bref, plusieurs évidences montrent que le DFF40 possède une localisation mitochondriale augmentée lors de l'apoptose, et que cela est accompagné du clivage de sa séquence N-term. Cependant, sa fonction n'y est pas connue. Notre laboratoire envisage donc de l'investiguer à l'aide d'un modèle cellulaire de « knock-out ».

A13- Caractérisation des variations dynamiques pertinentes à la fonction dans la superfamille des ribonucléases de type pancréatique

Chitra Narayanan¹, Om P. Choudhary², Khushboo Bafna³, Chakra S. Chennubhotla², Pratul K. Agarwal⁴ and Nicolas Doucet^{1,5,6}

¹INRS – Institut Armand-Frappier, Université du Québec, 531 Boulevard des Prairies, Laval, QC, H7V 1B7, Canada

²Department of Computational & Systems Biology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA 15260, USA.

³Genome Science and Technology, University of Knoxville, TN 37996, USA

⁴Computational Biology Institute and Computer Science and Mathematics Division, Oak Ridge National Laboratory, 1 Bethel Valley Road, Oak Ridge, TN 37830, USA

⁵PROTEO, the Québec Network for Research on Protein Function, Structure, and Engineering, 1045 Avenue de la Médecine, Université Laval, Québec, QC, G1V 0A6, Canada

⁶GRASP, Groupe de Recherche Axé sur la Structure des Protéines, 3649 Promenade Sir William Osler, McGill University, Montréal, QC, H3G 0B1, Canada

Problématique: Plusieurs études récentes suggèrent que les protéines et les enzymes existent naturellement sous la forme d'un ensemble de conformères distincts. Ces sous-états conformationnels montrent des caractéristiques structurales et dynamiques nécessaires à la fonction. La caractérisation quantitative de ces sous-états est essentielle, mais il s'agit d'un défi expérimental majeur en raison des variations de population des sous-états et de la large gamme des échelles de temps impliquées dans ces mouvements. **Hypothèses:** Les formes canoniques des ribonucléases humaines (RNases) présentent des similitudes de structure et de repliement, mais montrent de grandes variations dans l'efficacité catalytique et dynamique, ce qui fait d'elles des modèles idéaux pour explorer la relation entre la dynamique et la fonction des protéines. **Objectifs:** a) la caractérisation structurale et dynamique de 21 RNases canoniques de divers groupes taxonomiques dans des formes libres ou liées, b) la caractérisation de la signature dynamique de base des 21 RNases canoniques pour déterminer la relation entre l'efficacité catalytique et des changements dynamiques. **Méthodologie:** Des approches informatiques et RMN ont été utilisées pour identifier et caractériser les mouvements pertinents à la fonction de ces enzymes. **Résultats et conclusion:** Nous avons caractérisé la signature dynamique de base des 21 RNases canoniques. Nos résultats montrent les différences dynamiques entre les RNases canoniques regroupées en fonction de l'arbre phylogénétique.

A14- Shifted Reverse PAGE : Nouvelle approche par gel pour la découverte de nouveaux aptamères et la caractérisation de leurs liaisons

Fatma Khalfaoui, Jonathan Ouellet, Balasubramanian Sellamuthu, Jonathan Perreault¹

¹ - Institut National de la Recherche Scientifique- Institut Armand Frappier

La sélection de nouveaux aptamères d'ADN ou d'ARN liant spécifiquement des molécules d'intérêt peut être faite grâce à la technique SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment). Elle met en oeuvre des cycles de sélections négatives et positives menant à la génération d'aptamères uniques et hautement spécifiques à un ligand donné. Cette technique nécessite beaucoup de ressources étant donné le nombre élevé de rondes de sélection, ainsi que des conditions de stringence élevées. Aussi la technique SELEX est laborieuse et longue dans le temps. Étant donné que le ligand est souvent couplé à une colonne et donc modifié tout au long du SELEX, ceci peut affecter la spécificité de l'aptamère à ce dernier. C'est dans cette perspective et aussi pour faciliter la caractérisation de la liaison aptamère-ligand que nous avons entrepris la mise en place de protocoles de sélection basés sur l'utilisation de PAGE (polyacrylamide gel electrophoresis). Nous présentons ici une technique que nous avons développée, le SR-PAGE (Shifted-Reverse Polyacrylamide Gel Electrophoresis). En utilisant les gels polyacrylamide natifs, nous pouvons non seulement sélectionner des aptamères liant spécifiquement des molécules données, mais de surcroît, nous utilisons notre protocole pour la caractérisation de la liaison ligand-aptamère en se basant sur les modifications structurales engendrées par la liaison

A15- Les nanoparticules d'oxyde de zinc modulent les fonctions des éosinophiles humains

Luis Rafael Silva¹ & Denis Girard¹

¹Laboratoire de recherche en inflammation et physiologie des granulocytes, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec

Les nanoparticules (NPs) sont des matériaux nanométriques dont l'utilisation augmente sans cesse. Cependant, la caractérisation de leurs effets toxicologiques sur l'humain est déficiente. Notre laboratoire a démontré que les fonctions des neutrophiles humains sont modulées par les NPs. Puisque les NPs d'oxyde de zinc (NPs ZnO) activent les neutrophiles, notre but est de déterminer si ces dernières modulent également des fonctions des éosinophiles. Notre hypothèse est que l'effet des NPs ZnO chez les éosinophiles sera similaire à celui observé chez les neutrophiles. Les éosinophiles ont été isolés à partir de sang veineux puis ils ont été mis en culture avec des NPs ZnO pour 1 à 48h. Les changements morphologiques et l'apoptose des cellules ont été suivis par cytométrie en flux. La production de réactifs oxygénés a été évaluée à l'aide de la sonde H2CFDA. La synthèse *de novo* de protéines a été évaluée par SDS-PAGE après marquage métabolique radioactif. Enfin, l'activité gélatinasiqne des surnageants a été évaluée par zymographie et les cytokines libérées ont été quantifiées par ELISA. Les NPs ZnO modulent certaines fonctions cellulaires des éosinophiles similairement à ce qui avait été observé chez les neutrophiles (retard d'apoptose, induction synthèse de protéines), mais d'autres fonctions ne sont pas modulées (morphologie, activité gélatinasiqne). En conclusion, nous démontrons que les éosinophiles représentent une cible importante des NPs. Ainsi, il faudra tenir en considération les possibles interactions NPs-éosinophiles lors du développement de thérapies utilisant les NPs. Particulièrement pour des pathologies telles que l'asthme, où l'implication de ces granulocytes est bien documentée.

A16- Le rôle des systèmes de sécrétion de type VI dans la motilité de type *swarming* chez la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*

Sophie Robitaille¹, Julien Tremblay^{1†}, Éric Déziel¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec

[†]adresse actuelle: Conseil National de Recherche, Montréal, QC, Canada

La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* peut se mouvoir de manière coordonnée sur une surface semi-solide. Ce phénomène nommé *swarming* nécessite un flagelle fonctionnel et la production de rhamnolipides, un agent « mouillant ». Un mutant incapable de se déplacer par ce type de motilité, mais possédant les deux critères essentiels pour ce mouvement de groupe, a été découvert dans notre laboratoire. Ainsi, un critère supplémentaire encore inconnu serait nécessaire. Ce mutant surexprime des gènes des trois systèmes de sécrétion de type IV (SST6) que possède *P. aeruginosa*. Les SST6, encore peu connus, permettent l'injection de toxines d'une bactérie à l'autre par un contact physique. Notre hypothèse est que ces systèmes permettent l'interaction entre bactéries en motilité de type *swarming* par la sécrétion de protéines de communication. Nous avons déterminé que lorsqu'un seul SST6 est inactivé, le *swarming* n'est pas affecté, mais l'absence de deux systèmes entraîne un défaut dans ce type de motilité. De plus, de tels doubles mutants possèdent un flagelle fonctionnel, mais ont un défaut de production de rhamnolipides. Curieusement, ce défaut ne peut être complémenté par la présence de rhamnolipides purifiés. De plus, ces mutants produisent néanmoins suffisamment de rhamnolipides pour complémenter un mutant déficient dans la production de ce biosurfactant. Également, ces mutants semblent insensibles à la présence de rhamnolipides. Ainsi, nos résultats indiquent que les SST6 sont impliqués dans la régulation de la motilité de type *swarming* et contrôlent un facteur supplémentaire, encore inconnu, pour le contrôle de ce type de motilité chez *P. aeruginosa*.

A17- Les synaptotagmines jouent des rôles essentiels et antagonistes dans l'infection induite par le virus de la mosaïque du navet

Daniel Garcia Cabanillas¹ et Jean-François Laliberté¹
¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Le virus de la mosaïque du navet (TuMV) est un virus à ARN positif. Il induit la formation de vésicules dans les cellules via la protéine virale 6K₂ en exploitant le système sécrétoire pour leur formation (réticulum endoplasmique (RE),...). Les protéines de l'hôte impliquées dans ce remodelage demeurent largement inconnues à ce jour. Les synaptotagmines (SYT) jouent un rôle important pour le rapprochement et le contact des membranes, ainsi que pour leur remodelage, notamment entre le RE et la membrane plasmique. Le rôle des SYT pour les plantes reste méconnu. *Arabidopsis thaliana* compte six SYT (SYTA à SYTF). Il a récemment été montré que SYTA ralentissait la vitesse d'infection par le TuMV. Nous nous intéressons actuellement à caractériser les mécanismes moléculaires sous-jacents à l'ensemble des SYT lors de l'infection par le TuMV. Des expériences de localisation cellulaire ont montré que les SYT se situent dans le RE et le Golgi. Des expériences de co-immunopurification ont montré une interaction entre 6K₂ et SYTE. Des tests d'infection sur des plantes KO pour les SYT ont montré un ralentissement dans l'infection pour SYTA et SYTE, aucun effet pour SYTC, et une accélération pour SYTB, SYTD et SYTF. Des dominants-négatifs ont été générés et sont en cours d'analyse pour tester leur impact sur l'infection. Tout ceci fournit d'une part des éléments en faveur d'un rôle très étroit entre les SYTs et l'infection d'une plante par le TuMV et révèle différents rôles des SYTs en tant que facteurs de sensibilité et de restriction.

A18- Développement d'un modèle de différenciation neuronale pour l'étude de nouveaux rôles du Facteur de Fragmentation de l'ADN (DFF40)

Valérie Malboeuf, Marie-Noëlle Séguin-Grignon, Guillaume Ricaud, Jacques Bernier
Département de Biologie médicale, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec

Le Facteur de Fragmentation de l'ADN, DFF40, est connu pour son rôle d'endonucléase dans le clivage de l'ADN double brin lors de l'apoptose. Il est proposé que le DFF40 joue d'autres rôles indépendants de l'apoptose. En effet, il semble être impliqué dans la différenciation cellulaire ainsi que dans la stabilité chromosomique. De plus, dans certains neuroblastomes une perte de l'expression du DFF40 est associée à l'agressivité du cancer. C'est donc pour tester l'hypothèse selon laquelle le DFF40 serait impliqué dans la différenciation des neurones que nous avons développé un modèle de différenciation neuronale à partir de lignées cellulaires. Les lignées SK-N-SH et SH-SY5Y possédant le gène et celle SK-N-AS ayant un très faible niveau d'expression sont utilisées. Des essais de différenciation *in vitro* sont effectués sur une période de 24 à 72 h en plaque tapissées de lamine avec du milieu de culture sans sérum foetal et avec de l'IGF-1. Lors des expériences test, la différenciation a été évaluée avec succès par l'observation de la formation des dendrites et par l'observation de l'augmentation de l'expression protéique de marqueurs de différenciation neuronale (tubuline β 3 et GAP43). L'un des mécanismes suggéré pour l'implication du DFF40 dans la différenciation cellulaire est l'apparition transitoire de bris simple brin de l'ADN. La technique de cytométrie en flux utilisant le marqueur F7-26, réagissant avec le désoxycytidine d'un bris simple brin, a également été testée. Une meilleure compréhension des rôles non apoptotiques du DFF40 est primordiale afin de mieux comprendre son implication possible dans le cancer.

A19- Caractérisation structurelle, fonctionnelle et dynamique de la galectine-7 dans le cancer

Philippe Egesborg¹, Yves St-Pierre¹ et Nicolas Doucet^{1,2,3}

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc

²PROTEO, le regroupement québécois de recherche sur la fonction, l'ingénierie et les applications des protéines, Université Laval, Québec, Qc

³GRASP, Groupe de Recherche Axé sur la Structure des Protéines, Université McGill, Montréal, Qc

Bien que des progrès aient été effectués en matière de traitement, il existe encore à ce jour des cas de cancer du sein possédant une base génique pour lesquels il n'existe aucune solution de traitement spécifique. Parmi ceux-ci, certains affichent un profil de surexpression de la galectine-7 (Gal-7), leur conférant une agressivité hors du commun. En effet, la surexpression de Gal-7 a notamment été associée à une augmentation de l'évasion du système immunitaire par les tumeurs ainsi qu'à une augmentation de la formation de métastases. Nous suggérons que l'étude structurelle, fonctionnelle et dynamique de Gal-7 permettra de mieux comprendre son rôle dans le cancer et offrir de nouvelles stratégies de traitement pour les cancers affichant une surexpression de Gal-7. Afin de mieux définir le rôle de Gal-7, nous tenterons de déterminer l'importance biologique du domaine CRD et de sa dimérisation en inactivant ces fonctions par mutagenèse dirigée. De plus, nous caractériserons la structure et la dynamique de cette protéine à plusieurs échelles de temps seule ou en présence de ligands à l'aide de la résonance magnétique nucléaire. Finalement, nous étudierons les mutants de Gal-7 d'intérêt fonctionnel, structurel ou dynamique *in vivo* dans un modèle de cellules cancéreuses afin de déterminer l'impact des modifications observées sur la progression normale du cancer du sein. Les résultats de cette recherche devraient permettre une meilleure compréhension de l'implication des différentes propriétés de Gal-7 dans les cellules tumorales du cancer du sein et permettre l'élaboration de nouveaux types d'inhibiteurs spécifiques aux différentes actions de Gal-7.

A20- Établissement d'une lignée de gonocytes foetaux chez le rat

Fabien Joao et Géraldine Delbès

INRS – Institut Armand Frappier, Laval, Québec

Les gonocytes, précurseurs foetaux de toute la lignée germinale, passent par des périodes clés de développement qui, si dérégulées, pourraient être à l'origine de l'infertilité masculine. Il a été suggéré que les perturbateurs endocriniens affectent la fertilité masculine surtout si une exposition survient pendant le développement foetal. Toutefois, les mécanismes d'action restent mal compris. Il n'existe effectivement pas de modèle stable d'étude des gonocytes *in vitro* car ils sont difficiles à purifier et survivent mal en culture. Notre objectif est d'établir une lignée cellulaire de gonocytes foetaux. Nous utilisons un modèle de rats exprimant la GFP dans les gonocytes permettant de les purifier par FACS à partir de testicules prélevés à 15 ou 16 jours post conception (jpc). Les cellules obtenues sont maintenues en culture primaire dans des puits recouverts de laminine ou matrigel. Lorsqu'explantés à 15 jpc, la fluorescence des gonocytes disparaît après 48h de culture et leur morphologie est atypique. Cependant, le signal GFP est meilleur dans les gonocytes à 16 jpc. La culture sur laminine avec du milieu MEM α additionné de bFGF (2 ng/ml), LIF (20 ng/ml) et SCF (60 ng/ml) a été choisie car ces conditions permettent le moins d'auto fluorescence et le meilleur maintien de la prolifération, mesurée en immunofluorescence par l'incorporation de BrdU. Ces conditions vont être utilisées pour tester différents protocoles de transfection afin d'immortaliser les gonocytes avec l'antigène large T SV40. L'établissement de cette lignée nous offrira un modèle unique pour comprendre les effets de polluants environnementaux sur les de gonocytes foetaux.

A21- Proximité résidentielle aux espaces verts, chaleur au sol et risque de cancer de la prostate : approche méthodologique

Claire Demoury¹, Hugues Richard¹, Marie-Élise Parent^{1,2,3}

¹ Unité d'épidémiologie et biostatistique, INRS-Institut Armand-Frappier, Institut national de la recherche scientifique, Laval, Québec

² Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal, Montréal, Québec

³ Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, Québec

Problématique : Le cancer de la prostate relèverait, du moins en partie, d'origines environnementales. Les indications du bénéfice sur la santé d'un environnement extérieur naturel sont croissantes. Les espaces verts ont été suggérés comme améliorant la santé physique, mentale et le bien-être en favorisant l'activité physique, en réduisant la pollution de l'air et le bruit. Une seule étude antérieure a évalué le rôle d'un environnement naturel sur le cancer de la prostate. Objectifs : Nous présentons ici l'approche méthodologique qui sera utilisée pour étudier le lien entre la proximité résidentielle aux espaces verts, la température au sol et l'incidence du cancer de la prostate. Méthodologie : Une étude cas-témoins fut conduite dans le Grand Montréal. 1933 cas de cancer de la prostate âgés de ≤ 75 ans, diagnostiqués dans les hôpitaux francophones entre 2005 et 2009 ont été identifiés et appariés par âge à 1994 témoins sélectionnés dans les listes électorales. Les habitudes de vie et l'histoire résidentielle des sujets ont été collectées lors d'entrevues individuelles. Leurs adresses ont été géocodées à l'aide du logiciel ArcGis. L'exposition des sujets sera déterminée à l'aide d'images satellites (Landsat5) : la proximité aux espaces verts (indice Normalized Difference Vegetation Index [NDVI]) et la température au sol seront étudiés au sein de buffers de 100m à 1000m de rayon autour de la résidence du sujet au moment du recrutement et 10-15 ans auparavant. Résultats et conclusion: Les résultats de cette étude contribueront à mieux comprendre l'étiologie du cancer de la prostate, qui demeure largement inconnue.

A22- Caractérisation du mutant *treA* de la souche APEC BEN2908

Daniel Brisotto Pavanelo^{1,2}, Leticia Beatriz Matter³, Charles Martin Dozois² et Fabiana Horn¹

1. PPGBCM, UFRGS, Porto Alegre, Brasil

2. IAF-INRS, Laval, QC

3. URI, Santo Ângelo, Brasil

Les souches APEC (Avian pathogenic *Escherichia coli*) causent des infections localisées et systémiques chez la volaille. Les poumons sont un important site pour l'entrée des bactéries vers le sang, et c'est pour cela que nous avons investigué la capacité d'invasion des souches APEC dans les cellules non phagocytaires, comme les cellules pulmonaires. Parmi huit souches testées, seule BEN2908 était capable d'envahir les fibroblastes aviaires CEC-32 et elle code, en plus des gènes de virulence des souches non envahissantes, le fimbria de type-1, une adhésine importante pour les APEC. Une bibliothèque de mutants effectuée par la technique « Signature-Tagged Mutagenesis » a permis d'identifier les gènes responsables de l'invasion. Des tests d'invasion ont démontré qu'un mutant est grandement atténué dans sa capacité d'adhérence et d'invasion, et exprime deux fois moins de fimbria de type-1 que la souche sauvage. Un séquençage a identifié une mutation dans le gène *treA*, l'enzyme tréhalase périplasmique. Puisque BEN2908 possède certains gènes UPEC (Uropathogenic *E. coli*), l'adhérence aux cellules urothéliales humaines 5637 et l'agglutination de levure en croissance dans l'urine humaine du mutant *treA* sont testées. L'interaction avec les cellules 5637 est diminuée de huit fois et l'expression du fimbria de type-1 est diminuée 32 fois comparée avec la souche sauvage. Prochainement nous infecterons des souris CBA/J pour vérifier s'il existe quelques différences entre le mutant *treA* et la souche sauvage *in vivo*. Les résultats de ce travail nous permettront de mieux comprendre la fonction du gène *treA* dans la virulence de la souche APEC BEN2908.



A23- La culture organotypique : un bon modèle d'étude de la reprogrammation épigénétique dans les cellules germinales fœtales du rat mâle

Arlette Rwigemera et Géraldine Delbès
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval (Québec), Canada

La reprogrammation épigénétique est une étape critique du développement fœtal des cellules germinales du testicule. Elle est caractérisée par le remodelage de différents marqueurs épigénétiques dont la reméthylation de l'ADN (5mC) et les variations de modifications post-traductionnelles de l'histone H3. Ce processus est important pour effacer d'éventuelles épimutations et les marqueurs épigénétiques acquis durant cette phase peuvent avoir un rôle déterminant sur le devenir des cellules subséquentes et éventuellement sur la qualité des spermatozoïdes. La culture organotypique est un bon modèle de développement ex-vivo du testicule fœtal, car elle permet de conserver la cinétique de développement du tissu et de préserver l'interaction entre les cellules. Notre hypothèse est que ce modèle permet de reproduire la dynamique *in vivo* de la reprogrammation épigénétique dans les cellules germinales. Ainsi, des testicules prélevés à 16 jours post-coïtum ont été mis en culture pendant 5 jours dans différentes conditions : deux supports (filtre ou insert) et avec/sans FBS. Sur insert et sans FBS, les résultats obtenus par immunofluorescence montrent une augmentation dans le temps de la 5mC et du marqueur d'histone H3K4me3 tandis que le marqueur H3K4me2 augmente puis diminue comme *in vivo*. Nous montrons, ainsi, que ce modèle permet de rétablir la dynamique de changement de trois marqueurs de la reprogrammation épigénétique. Ces résultats suggèrent que la culture organotypique peut reproduire le processus de reprogrammation épigénétique. Elle serait donc un bon modèle pour étudier les effets de polluants environnementaux sur la mise en place des marques épigénétiques dans les cellules germinales fœtales.

A24- Comprendre la régulation de la Cx26 lors de la différenciation de l'épididyme

Cécile Adam et Daniel G. Cyr
Institut Armand Frappier - INRS, Laval, Qc, Canada

Les Connexines (Cxs) sont des protéines qui forment les jonctions lacunaires. La Cx26 est exprimée uniquement chez les jeunes rats, avant la différenciation de l'épididyme. L'objectif de l'étude est d'identifier les mécanismes qui régulent l'expression de Cx26, et la différenciation cellulaire de l'épididyme, par la caractérisation de son promoteur. Un fragment de 1.5kb du promoteur a été cloné dans un vecteur contenant un gène reporteur de luciférase. Nous avons démontré que deux sites de liaison sont nécessaires à l'expression de Cx26 : un site SP1/TFAP2A et un site SP1. Les expériences de ChIP ont confirmé la liaison de ces facteurs de transcription à l'ADN *in vivo* et cette liaison diminue durant la différenciation. Des expériences *in vivo* ont montré que les niveaux de testostérone qui augmentent durant le développement diminuent l'expression de Cx26. L'utilisation d'une lignée cellulaire cancéreuse de prostate (LNCaP) réceptive aux androgènes exposée à la dihydrotestostérone a révélé une diminution de l'ARNm de Cx26. Aucun élément de réponse aux androgènes n'est présent sur le promoteur mais des éléments de réponse aux glucocorticoïdes pourraient être liés par le récepteur aux androgènes. De plus, on observe des éléments de réponse aux estrogènes sur le promoteur de Cx26. Des expériences *in vitro* utilisant des cellules épидидymaires de rat (RCE) ont révélé que l'exposition aux estrogènes et aux glucocorticoïdes augmente l'ARNm de Cx26. Ces résultats participent à la compréhension de la régulation de Cx26 mais également des processus impliqués dans la différenciation de l'épididyme.

A25- Caractérisation de la diversité bactérienne associée à l'agrile du frêne, *Agrilus planipennis* Fairmaire (Coleoptera : Buprestidae) par séquençage à haut débit

Amélie Bergeron¹, Robert Lavallée², Philippe Constant¹ et Claude Guertin¹

¹INRS – Institut Armand-Frappier, Laval (Québec)

²Ressources naturelles du Canada, Québec (Québec)

Plusieurs espèces d'insectes sont vectrices d'une flore bactérienne et fongique. Ces microorganismes associés aux insectes forment un complexe symbiotique qui jouerait un rôle de facilitateur lors de leur établissement sur leur hôte, et serait impliqué dans divers processus physiologiques de l'insecte. L'agrile du frêne, *Agrilus planipennis* Fairmaire, est un insecte exotique envahisseur ayant causé la mort de plusieurs millions de frênes (*Fraxinus* sp.), notamment en milieu urbain. À ce jour, très peu d'information sont connus sur le microbiome de ce ravageur. L'identification de la diversité bactérienne d'*A. planipennis* provenant de quatre populations en milieu naturel et d'une population en conditions contrôlées a été réalisée par une technique de séquençage à haut débit ciblant la région V6-V8 du gène codant pour l'ARNr 16S. En plus de permettre d'étudier la diversité bactérienne chez l'agrile du frêne, une combinaison d'analyses statistiques a permis de démontrer que le microbiome des insectes varie en fonction des facteurs biotiques et abiotiques. L'identification des liens entre le microbiome et ces facteurs devrait permettre de mieux comprendre l'adaptation de ce ravageur exotique à son environnement, en plus de permettre l'identification de certaines bactéries ayant un rôle clé dans la survie de l'insecte.

A26- Un premier pas vers l'identification de nouvelles bactéries influençant la composition de l'atmosphère

Isabelle Lalonde & Philippe Constant

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval (Qc), Canada

Les bactéries du sol participent à plusieurs cycles biogéochimiques, influençant ainsi la chimie atmosphérique. Notamment, certaines de ces bactéries atténuent les émissions globales de monoxyde de carbone (CO), évitant son accumulation dans l'atmosphère. Seulement quelques bactéries participant à la capture de CO ont été identifiées. Ce groupe spécialisé doit être mieux représenté pour prédire l'influence des changements globaux sur leur distribution et leur activité. Le gène *coxL*, codant pour la CO-déshydrogénase (CODH), est utilisé en général comme marqueur pour détecter les bactéries capturant le CO. Un groupe de séquences *coxL* atypiques fortement corrélées à l'activité de consommation de CO d'un sol a été découvert récemment par notre équipe. Le projet présente une première tentative d'identification de ces bactéries. Un sol stérile fut colonisé avec sa flore indigène pour relier la maturation de l'activité de consommation de CO du sol à l'abondance et la diversité du gène fonctionnel (*coxL*) et des bactéries (ARNr 16S). Une méthode innovatrice impliquant le calcul de réseaux de corrélation a été utilisée pour intégrer les données et identifier les bactéries possédant ces séquences. Le couplage de certaines séquences *coxL* à des bactéries connues capturant le CO a été possible. Une liste de bactéries candidates qui pourraient posséder les séquences *coxL* atypiques fut obtenue. Leur profil de croissance dérivé par qPCR et des bioessais indiquent qu'elles seraient des stratégistes K utilisant la cellulose comme source de carbone. Ces données ont permis d'élaborer une stratégie pour la domestication des bactéries possédant la CODH atypique.

A27- L'impact des mélanges de produits pharmaceutiques sur les cellules immunitaires de phoque juvénile

C. Kleinert^{1*}, E. Lacaze¹, M. Fortier¹, M. Fournier¹

¹ Institut National de la Recherche Scientifique (INRS)-Institut Armand-Frappier, Laval (QC) H7V 1B7, Canada

* L'auteur de la présentation. Contact: Christine.Kleinert@iaf.inrs.ca

Il est aujourd'hui prouvé que les organismes sauvages subissent des perturbations du système immunitaire lié aux produits anthropogéniques. Une réduction de certaines activités fonctionnelles du système immunitaire peut altérer la résistance de l'hôte aux pathogènes présents dans l'environnement. Plusieurs perturbations sont causées par des produits pharmaceutiques présents dans les effluents municipaux rejetés dans l'environnement aquatique. Bien qu'étant moins persistant que les PCBs, la consommation accrue de ces composés et leur décharge constante dans le milieu naturel exigent une évaluation des risques sur les espèces sauvages, soumises à ces rejets. Le but de cette étude est de déterminer l'effet immunotoxique et génotoxique des produits pharmaceutiques sur les cellules immunitaires de phoques communs (*Phoca vitulina*) *in vitro*. Des cellules mononuclées du sang périphérique, prélevées des chiots au Parc du Bic en 2014, ont été exposées aux produits pharmaceutiques (composées individuellement et mélangées des composées). Les composés étudiés sont des analgésiques (naproxène), des substances psychoactives (carbamazépine), des antibiotiques (érythromycine) et le 17 α -éthynylestradiol. Entre des concentrations de 25 à 50 mg/L plusieurs composés ont induit une perturbation de la prolifération lymphoblastique. Une combinaison de ces composés actifs a montré une forte aggravation de l'effet dans les mêmes concentrations et même une perturbation significative dans les concentrations moins élevées. En conclusion, la prolifération lymphoblastique semble être une méthode utile pour détecter un effet immunotoxique des produits pharmaceutiques chez le phoque.

A28- Rôle de l'état de phosphorylation d'eIF4E lors de l'infection par *Leishmania* sp.

Visnu Chaparro¹ et Maritza Jaramillo¹

¹INRS - Institut Armand-Frappier, 531 Boulevard des Prairies, Laval, Québec H7V 1B7, Canada

La synthèse des protéines (traduction) est un processus biologique important dans le système immunitaire. Il peut moduler les réponses suscitées à la fois par des signaux pro- et anti-inflammatoires pendant le cours d'une infection; en fait, des nombreux pathogènes intracellulaires sont capables de cibler cet événement sur leur hôte et le détourner à leur avantage. Il y a un consensus général que l'initiation est l'étape limitant du processus de la traduction due à la quantité de protéines qui doit être recruté pour qu'il puisse commencer. En particulier, le facteur eucaryote d'initiation de traduction 4E (eIF4E) est considéré comme le plus critique puisqu'il est le moins abondant. Récemment, il a été rapporté que les parasites du genre *Leishmania* peuvent affecter l'activité d'eIF4E sur le macrophage (sa cellule hôte) en favorisant de son interaction avec le répresseur traductionnel «eIF4E-binding protein 1» (4E-BP1), mais l'activité d'eIF4E peuvent également être modulée par sa phosphorylation directe et l'effet de cet événement au cours de l'infection de *Leishmania* sp. reste à déterminer. En travaillant avec les macrophages murins dérivées de cellules primaires infectées avec des promastigotes de différentes espèces de *Leishmania*, nous avons pu observer des changements dans l'état de phosphorylation d'eIF4E et des protéines liées à l'initiation de la traduction telles que 4EBP-1, Mnk-1 et Erk-1/2 sur le macrophage. Actuellement, nous sommes en train de déterminer s'il y a une corrélation entre ce phénotype et des changements sur les propriétés immunitaires et microbicides des macrophages ou dans la survie des parasites phagocytés *in vitro*.

A29- Caractérisation de l'agonisme biaisé de divers ligands du système urotensinergique

Hoang Tuan Anh, Myriam Létourneau, David Chatenet

Groupe de Recherche en Ingénierie de Peptides et en Pharmacothérapie (GRIPP), INRS - Institut Armand-Frappier, Ville de Laval, Québec, Canada

Le système urotensinergique, composé de deux ligands endogènes (Urotensine II et Urotensin II-related peptide) et d'un récepteur couplé aux protéines G (UT), est impliqué dans diverses pathologies cardiovasculaires. Bien que partageant une forte homologie de séquence, ces deux peptides sont capables d'exercer des activités biologiques semblables mais également distinctes. En accord avec ces observations, nous avons émis l'hypothèse que l'interaction entre ces ligands et leur récepteur provoquent un changement conformationnel de ce dernier qui va alors induire une activation différente des voies de signalisation. Ce phénomène est notamment connu sous le terme d'agonisme biaisé. L'objectif de notre étude est de définir plus précisément les voies de signalisation activée par UII et URP mais également par certains analogues synthétisés dans notre laboratoire. À l'aide de cellules CHO transfectées avec UT, nous avons évalué la capacité de UII, URP, mais également de l'urocontrín A (UCA), un modulateur allostérique développé au laboratoire, et du [D-Tiq⁴]URP à provoquer l'accumulation d'IP₁ et la phosphorylation de ERK_{1/2}. Nos résultats démontrent que tous les composés agissent comme des agonistes de ces deux voies avec cependant des efficacités variables. Alors que l'intégralité de la réponse aux IP₁ est perdue en présence de U73122, un inhibiteur de PLC, pour UCA et [D-Tiq⁴]URP, seulement 50% de la réponse engendrée par UII et URP est altérée. Cependant, aucun des inhibiteurs pharmacologiques utilisés n'est capable de bloquer complètement la phosphorylation de ERK_{1/2}. Ces résultats vont nous permettre de mieux comprendre le processus d'activation du récepteur UT.

A30- Développement d'un biosenseur en fibre optique LPFGs lié à des aptamères d'ADN pour la détection de la cyanobactérie *Microcystis aeruginosa*

Timan Nazari¹, Wojtek J. Bock², Jonathan Perreault¹

¹Département de microbiologie, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada. ²Centre de Recherche en Photonique, Université du Québec en Outaouais, Gatineau, QC, Canada

De nombreux lacs au travers du monde sont contaminés par *Microcystis aeruginosa* et par ces toxines dangereuses pour l'homme et l'environnement. Présentement, le suivi régulier de la croissance de cette cyanobactérie demande du temps, une expertise ou du matériel coûteux. Dans ce projet, nous croyons pouvoir créer un biosenseur, facile d'utilisation, tout en étant précis et sensible pour la détection des souches *M. aeruginosa*. Le biosenseur est conçu avec une fibre optique LPFGs (Long period fiber gratings) et avec des biorécepteurs d'ADN simple brin liant spécifiquement la bactérie, des aptamères. Ces aptamères d'ADN sont sélectionnés avec la méthode SELEX (Systematic evolution of ligands by exponential enrichment). Cette technique permet de sélectionner des aptamères, parmi une grande banque d'oligonucléotides synthétiques et aléatoires, en ne gardant que ceux pouvant lier uniquement notre cible, *M. aeruginosa*, et en éliminant les autres. Après une sélection, nous répliquons les aptamères avec une PCR asymétrique (aPCR), dont nous avons fait la mise au point, et permettant de produire de l'ADN simple brin. Avec cette nouvelle génération d'aptamères fraîchement répliqués, nous recommençons plusieurs fois les sélections, jusqu'à obtenir des aptamères de haute affinité. Prochainement, nous ajouterons des conditions plus stringentes aux sélections envers *M. aeruginosa* et nous testerons les aptamères pour n'avoir que les meilleurs.



A31- Propriétés inflammatoire des dendrimères PAMAM

Isabelle Durocher, Denis Girard

Institut Armand-Frappier-INRS, Laval, QC, Canada

L'engouement pour les nanotechnologies au cours des dernières années a sans contredit accru notre exposition aux nanoparticules (NPs), sans toutefois que l'on en connaisse les conséquences sur la santé humaine. Il est donc capital d'étudier les impacts de ces NPs sur des systèmes biologiques afin de connaître les mécanismes d'actions impliquées et pour prévenir le développement de maladies reliées aux NPs, ayant presque toutes à la base une composante inflammatoire. Un type particulier de NPs qui est très convoité dans le domaine biomédical est les dendrimères PAMAM. En dépit de leurs multiples applications, quelques études scientifiques rapportent des effets toxiques et indésirables causés par ces NPs. Cependant, aucun de ces articles n'a étudié leur rôle sur le neutrophile, une cellule essentielle du système immunitaire inné intervenant dans les processus inflammatoires, et dont la biologie pourrait être altérée par l'action des dendrimères. Ce projet a pour but d'analyser les effets des dendrimères PAMAM dans un modèle inflammatoire de la poche d'air murine *in vivo* et sur le neutrophile humain. Notre étude révèle un potentiel inflammatoire *in vivo* après une exposition de 6h aux dendrimères (≥ 100 $\mu\text{g/ml}$), caractérisé par une infiltration neutrophilique, une libération de cytokines et une augmentation de protéines gélatinases. Également, une toxicité est observée sur les neutrophiles humains suite aux stimulations de 24h aux NPs (≥ 100 $\mu\text{g/ml}$), causant l'apoptose, la nécrose et l'altération de certaines fonctions des neutrophiles. L'analyse des voies signalétiques impliquées lors des phénomènes d'apoptose observés est en cours, notamment les voies incluant les différentes MAP kinases.

A32- Conception automatisée de ribozymes synthétiques pour réguler l'expression de gènes

Sabrina Najeh¹, Jonathan Ouellet^{1,5}, Aida Abubaker⁴, Gabriel Belmonte², Mohammad-Reza Ehdaveivand³
Anis Ambri², Nawwaf Kharma² and Jonathan Perreault¹

¹ INRS - Institut Armand-Frappier, 531 boulevard des Prairies, Laval, QC, H7V 1B7, Canada,

² Electrical & Computer Eng. Dept., Concordia University, 1455 boul. de Maisonneuve O., Montreal, QC, H3G 1M8, Canada

³ Biology Department, Concordia University, 7141 rue Sherbrooke O., Montreal, QC, H4B 1R6, Canada

⁴ Montreal Neurological Hospital and Institute, 3801 University Street, Montreal, QC, H3A 2B4, Canada

⁵ Jonathan Ouellet, Department of Chemistry and Physics, Monmouth University, 400 Cedar Avenue, West Long Branch, NJ, 07764

Trouver un outil efficace, flexible et facile à utiliser pour réguler l'expression des gènes serait utile à plusieurs études biologiques, ainsi le succès des découvertes comme celle de siRNA et CRISPR a permis d'utiliser ces ARN pour développer des outils de biologie moléculaire. Dans notre étude on utilise l'ARN en tant que cible et effecteur de la régulation en même temps. Notre effecteur est le ribozyme en tête de marteau (*hammerhead*) qui est un petit ARN qui a une activité catalytique, qui est capable de cliver l'ARN. Cet ARN a été utilisé comme outil de contrôle de l'expression des gènes dans plusieurs études où les ribozymes étaient conçus manuellement en prévoyant de la complémentarité à la cible. Dans ce projet nous avons développé un service web nommé "RiboSoft" qui est capable de concevoir des ribozymes spécifiques à n'importe quel ARN choisi. Nous avons prouvé que les ribozymes conçus par "RiboSoft" sont actifs et spécifiques à différents ARN que nous avons choisis : l'ARNm de RFP, une portion de l'ARN 16S bactérien et l'ARNm humain PABPN1. D'autre part il était important de tester l'effet de combinaison de différents ribozymes sur le pourcentage de clivage de la cible pour savoir comment l'utiliser d'une façon optimale pour diverses applications. En prouvant l'efficacité des ribozymes sur le gène rapporteur RFP, nous pouvons les utiliser dans différentes combinaisons plus complexes qui auraient diverses applications en biologie synthétiques.



A33- Développement et localisation de mutants de la β -catenin chez les cellules souches

Roxann Héту-Arbour et Krista Heinonen
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont la capacité de se renouveler et de se différencier, de façon équilibrée, en tous les types de cellules sanguines. Une des protéines importantes dans ce processus est la β -catenin. Elle permet la prolifération des CSH, leur maintien à long terme et la différenciation des cellules progénitrices via la voie de signalisation canonique de Wnt. De plus, elle est essentielle dans le développement de leucémies myéloïdes. La β -catenin a deux rôles : la transcription des gènes cible de la voie de signalisation canonique de Wnt (localisation au noyau) et l'adhésion cellulaire (localisation à la membrane). L'hypothèse est que les deux sous-populations de la β -catenin et leur localisation (membrane et noyau) sont importantes pour le maintien et la différenciation des cellules souches. Tout d'abord, nous avons produit deux vecteurs d'expression rétroviraux ayant une mutation de la protéine : un ne pouvant pas aller au noyau (S191A) et l'autre ne pouvant pas aller à la membrane (Y142E). Ensuite, nous allons valider la spécificité de chaque mutant : vérification de la localisation des mutants dans les cellules par imagerie, de l'activation génique par qPCR et de l'adhésion cellulaire. Finalement, nous allons évaluer l'impact de ces mutants dans un modèle de greffe de cellules souches. Nos résultats pour l'instant nous indiquent que les protéines mutantes sont exprimées dans les cellules souches et localisées au bon endroit. Ces vecteurs présentent un outil intéressant pour étudier le rôle de β -catenin également dans d'autres types cellulaires.

A34- Contrôle de l'expression des gènes chez *Methylobacterium extorquens* par le biais de petits ARN régulateurs

Roqaya Imane¹², Martin Lamarche¹², Marie-Anne Gauriat¹², Carlos Miguez², Jonathan Perreault¹
¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc, Canada
²National Research Council Canada, Montreal, Qc, Canada

Les petits ARN régulateurs (sARN) sont des ARN non codants qui contrôlent l'expression des gènes chez les bactéries. Ils ont la capacité de se lier à des ARN messagers (ARNm) et inhiber leurs traductions. Les sARN sont des outils qui peuvent être utilisés dans l'ingénierie métabolique : une approche visant une production accrue de métabolite désirée. Différents types de sARN peuvent être synthétisés afin de cibler plusieurs gènes dans les voies métaboliques menant à la production du métabolite désiré. L'élément clé dans la synthèse du sARN est la séquence complémentaire à la cible. La transcription du sARN nécessite l'ajout d'un promoteur. Cependant, la taille du sARN à synthétiser est importante dans la mesure où plus sa séquence est longue, plus il est possible d'avoir des interactions non spécifiques. Il est donc nécessaire de minimiser les séquences inutiles lors du rajout du promoteur. L'utilisation des sARN en ingénierie métabolique a déjà été démontrée chez *E.coli* mais pas chez d'autres bactéries. Nous avons construit un système similaire chez *Methylobacterium extorquens* où un promoteur tronqué a été cloné en amont d'un gène rapporteur GFP. L'étape suivante a été de cibler le gène GFP avec un sARN spécifique afin de prouver qu'il sera possible de cibler n'importe quels gènes chez *M.extorquens*. Cette dernière est une bactérie méthylophile, donc capable de croître sur du méthanol. L'utilisation de ce microorganisme en biotechnologie à grande échelle est avantageuse car cela permet d'éviter l'utilisation de produits agricoles comme source de carbone.



A35- Effet de la mélatonine sur le stress du réticulum endoplasmique induit par hypoxie/réoxygénation dans les cellules de choriocarcinome placentaire, BeWo

Philippe Wong-Yen et Cathy Vaillancourt

INRS-Institut Armand-Frappier et Centre de recherche BioMED, Laval, QC, Canada

La mélatonine est synthétisée dans le placenta humain et a un effet protecteur sur les trophoblastes villosités. En effet, la mélatonine protège le trophoblaste contre des dommages moléculaires et des dysfonctions cellulaires induit par un stress oxydatif en condition d'hypoxie/réoxygénation (H/R). Par contre, le mécanisme par lequel la mélatonine protège et régule l'hémostase demeure peu étudié. Il a été démontré que l'H/R induit le stress du réticulum endoplasmique (RE) dans le placenta. Sous situation de stress oxydatif induit par H/R, le RE active un mécanisme appelé la réponse aux protéines mal repliées par l'activation de PERK, IRE1 α , GRP78 et CHOP qui peuvent mener à l'apoptose des cellules. L'hypothèse est que la mélatonine protège le trophoblaste humain du stress du RE induit par H/R. La lignée cellulaire de choriocarcinome humain, BeWo, modèle du trophoblaste villosités, a été cultivée sous normoxie ou sous H/R en présence de concentration croissante de mélatonine (0, 1 nM – 1 mM). Les protéines reliées au stress du RE ont été analysées par western blot. Les résultats préliminaires montrent que la mélatonine active les voies PERK et IRE1 α dans les cellules BeWo sous condition d'H/R, sans effet sur la protéine CHOP, montrant que les cellules ne seraient pas en apoptose. Dans certaines conditions, l'autophagie peut être activée par la protéine GRP78 et la voie PERK afin de prévenir la mort cellulaire. Ces résultats suggèrent un rôle de la mélatonine dans l'autophagie qui favoriserait le maintien de l'homéostasie du placenta et le bon déroulement de la grossesse.

A36- L'acide anthranilique comme marqueur potentiel de l'activité de PqsE chez *Pseudomonas aeruginosa*

Marie-Christine Groleau, Nicolas Doucet, Eric Déziel

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, CANADA.

Chez *Pseudomonas aeruginosa*, la biosynthèse de la molécule de signalisation 4-hydroxy-2-heptylquinoline (HHQ) est médiée par l'opéron *pqsABCDE* sous le contrôle du régulateur transcriptionnel MvfR. PqsE n'est pas considéré impliqué dans la synthèse du HHQ mais était connu comme médiateur important de la production de plusieurs facteurs de virulence tels que la pyocyanine, un pigment bleu.. Le 2-aminobenzoylacetate (2-ABA), le précurseur direct du HHQ, est le produit de l'enzyme PqsD et d'une thioestérase. Cette dernière activité a récemment été associée à PqsE. Cependant, les effets de PqsE sur la virulence, indépendamment de la biosynthèse du HHQ, demeurent encore inexplicables. Une étude mutationnelle de PqsE a été réalisée afin de comprendre sa fonction en utilisant la pyocyanine comme marqueur de son activité. En étudiant les impacts de mutations d'acides aminés clés sur la fonction de PqsE, aucune variation de la production d'HHQ n'a été observée. Cependant, la concentration d'acide anthranilique (AA), le précurseur du HHQ, est corrélée avec la concentration de pyocyanine chez tous les variants. En effet, un variant produisant une faible quantité de pyocyanine, accumule également très peu d'AA. Une corrélation partielle est par ailleurs observée pour les métabolites 2,4-hydroxyquinoline (DHQ) et 2-aminoacétophénone (2-AA), deux produits de la voie de synthèse du HHQ. En effet, les variants de PqsE produisant de faibles concentrations de pyocyanine, n'accumulent pas nécessairement le DHQ, tel qu'observé chez un mutant $\Delta pqsE$. L'activité thioestérase de PqsE serait potentiellement liée à des résidus différents de ceux impliqués dans son activité régulateur.

A37- Relations structure-activité d'analogues conçus pour améliorer l'activité neuroprotectrice du peptide PACAP

Laura Lee-Gosselin^{1,2}, Myriam Létourneau^{1,2}, Ngoc Duc Doan¹, Mathilde Poujol de Moliens^{1,2}, David Chatenet² et Alain Fournier¹

Laboratoire d'études moléculaires et pharmacologiques des peptides¹
et Groupe de recherche en ingénierie des peptides et en pharmacothérapies²,
INRS – Institut Armand-Frappier, 531 boul. des Prairies, Laval, QC

Depuis la découverte du PACAP (*Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide*) à partir d'extraits hypothalamiques, plusieurs études ont décrit son activité neuroprotectrice puissante dans des états pathologiques accompagnés de neurodégénérescence, et souligné que parmi les trois récepteurs de ce peptide, ce serait notamment le récepteur PAC1 qui serait responsable de cet effet. Des travaux ont identifié un ligand spécifique au récepteur PAC1, le Maxadilan, un polypeptide vasodilatateur isolé des glandes salivaires du phlébotome *Lutzomyia longipalpis* (moustique des zones tropicales). Ainsi, en se basant sur des études antérieures de relations structure-activité et d'évaluations d'homologie structurale, des analogues synthétiques ont été conçus en combinant des séquences d'acides aminés du PACAP et du Maxadilan afin de favoriser l'affinité et l'activation du récepteur PAC1. Des dérivés du PACAP, porteurs de dendrimères cationiques, ont aussi été explorés dans le but d'améliorer l'affinité et la sélectivité. Les peptides ont été synthétisés sur support solide, purifiés par HPLC en phase inverse et caractérisés par spectrométrie de masse MalDI-ToF. Les tests d'affinité ont été effectués sur des cellules CHO transfectées exprimant les récepteurs PAC1, VPAC1 ou VPAC2, en utilisant comme traceur du PACAP N-acétylé marqué à l'iode-125. La production d'AMPCa a été évaluée sur des cellules neuroblastomes SH-SY5Y pour déterminer l'activité agoniste des peptides. Les résultats apportent un éclairage additionnel sur les déterminants pharmacologiques cruciaux pour la sélectivité du PACAP vis-à-vis PAC1. Ceci est fondamental afin d'élaborer des composés offrant une activité neuroprotective, sans causer les effets secondaires produits par l'activation des deux autres récepteurs.

A38- Étudier la relation entre les deux souches bactériennes principales d'un biofilm dénitrifiant

Jonathan Cloutier et Richard Villemur
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Le nitrate est une molécule qui devient toxique à une certaine concentration pour plusieurs organismes. Ceci devient notamment problématique dans un système fermé, comme un aquarium, où le nitrate s'accumule en quantités importantes. La dénitrification est un processus biologique effectué par plusieurs espèces bactériennes qui réduit le nitrate en azote gazeux (avec les étapes intermédiaires du nitrite, l'oxyde nitrique et l'oxyde nitreux). Au biodôme de Montréal, un réacteur dénitrifiant composé d'un biofilm microbien a été utilisé pendant plusieurs années pour réduire la concentration de nitrate dans un aquarium d'eau marine. Deux espèces bactériennes, *Methylophaga nitratireducens* (JAM1) et *Hyphomicrobium nitrativorans* (NL23), ensemble constituent les plus importantes composantes de ce biofilm. La souche NL23 est capable d'une dénitrification complète en culture pure, tandis que la souche JAM1 ne possède pas le gène de la nitrite réductase, et donc ne peut que réduire le nitrate en nitrite. Par contre, la souche JAM1 possède deux nitrate réductases de type Nar (membranaire) qui semblent plus performantes que la nitrate reductase de type Nap (periplasmique) de la souche NL23. Les interactions entre les deux espèces sont étudiées au niveau de l'expression de gènes et par la cinétique de consommation du nitrate et de nitrite. Nos études suggèrent que les deux souches pourraient démontrer une relation mutuellement bénéfique concernant l'utilisation du nitrate ainsi que d'autres facteurs inconnus, ce qui pourrait être exploité pour améliorer la performance d'un réacteur biologique dénitrifiant.



A39- L'impact des conditions de croissance sur la régulation des petits ARN RsmY/Z chez la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* et leur implication dans la motilité de type *swarming*

Fabrice Jean-Pierre¹, Julien Tremblay^{1#}, Eric Déziel¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada,

Conseil national de recherches Canada, Montreal, QC, Canada

Le système Gac/Rsm/HptB chez la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* suscite un grand intérêt pour son implication dans la fine régulation de l'adaptation de ce pathogène opportuniste à travers la modulation de l'expression de deux petits ARN (pARN) : RsmY et RsmZ. Ces pARN sont responsables de la titration de RsmA, un régulateur post-transcriptionnel impliqué dans la balance entre les infections aiguës et chroniques, associées à un mode de vie bactérien planctonique et sessile respectivement. Puisque le niveau d'expression de ces pARN est important pour la transition d'un mode de vie motile à sessile chez *P. aeruginosa*, nos objectifs étaient de mieux comprendre les différences génétiques existantes entre ces deux populations bactériennes en comparant des cellules cultivées sur une surface semi-solide adoptant une motilité de type *swarming* (un comportement social) comparativement à des cellules planctoniques cultivées en bouillon. Nous avons étudié l'expression de *rsmY* et *rsmZ* par qRT-PCR et avons observé que ces pARN sont différemment régulés dépendamment des conditions de croissance (bouillon ou surface). Contrairement aux observations effectuées sur des cellules planctoniques, nous avons trouvé que la régulation de *rsmZ* chez des bactéries adoptant la motilité de type *swarming*, nécessite la présence d'éléments de régulation additionnels qui ne sont pas requis chez des cellules cultivées en bouillon. Finalement, nos résultats démontrent que l'expression de RsmY et RsmZ est différente chez des cellules planctoniques comparativement à des cellules se déplaçant sur une surface semi-solide et que des niveaux de régulation supplémentaires sur ces pARN existent.

A40- Implication de la protéine tumorale contrôlée traductionnellement dans l'infection par les potyvirus

Fernanda Prieto Bruckner¹, Jean François Laliberté², Poliane Alfenas-Zerbini¹

¹Université fédérale de Viçosa, Viçosa, MG, Brazil; ²INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Quebec, Canada.

La protéine tumorale contrôlée traductionnellement (TCTP) est une protéine ubiquitaire distribuée chez les eucaryotes. Elle est impliquée dans la régulation des processus de base, comme la croissance et la division cellulaire, la protection contre les stress et l'apoptose. Elle a une activité de facteur d'échange de nucléotide guanine (FEG) des GTPases Rheb décrites chez les animaux. Chez la tomate et *Nicotiana benthamiana*, l'expression de son ARNm est induite par l'infection par le potyvirus *Pepper yellow mosaic virus* et sa réduction par inactivation génique par virus (VIGS) réduit l'accumulation du potyvirus. Pour comprendre le rôle de la TCTP dans l'infection par les potyvirus, des plantes de *N. benthamiana* silenciées pour TCTP par VIGS et infectées par le potyvirus *Turnip mosaic virus* (TuMV) ont été analysées. Ces dernières accumulaient moins de virus que les plantes contrôles. Des expériences de localisation cellulaire par microscopie confocale ont montré que la TCTP fusionnée à la GFP co-localisait partiellement avec des vésicules induites par 6K2 fusionnée à mCherry et la structure globulaire périmoléculaire au cours de l'infection du TuMV. Cependant, TCTP n'a pas co-immunoprécipité avec 6K2-GFP dans les plantes infectées. Des mutants dominants négatifs de TCTP ont été effectués pour modifier le site putatif de myristoylation (G46A) ou du site actif du FEG (E12A). L'impact de leur expression in planta sur l'infection du TuMV a révélé que seul TCTP E12A réduisait l'accumulation virale. Ces résultats indiquent que TCTP est nécessaire pour l'infection de différents potyvirus, et que le rôle de FEG semble être impliqué.



A41- Analyse des processus biogéochimiques du sol soutenus par le transfert interspécifique de l'hydrogène moléculaire

Khdhiri Mondher¹, Sarah Piché-Choquette¹, Susannah G. Tringe² et Philippe Constant¹

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Laval (Québec), Canada, H7V 1B7

²DOE Joint Genome Institute, Walnut Creek, California 94598, U.S.A.

L'hydrogène moléculaire (H₂) est une source potentielle d'énergie pour plusieurs microorganismes. Au niveau du sol, l'H₂ peut provenir soit de l'atmosphère, ou de bactéries fixatrices d'azote des nodules de plantes légumineuses. Ce gaz pourrait exercer un effet de fertilisation du sol, et ce, via la stimulation des bactéries oxydant l'H₂. Notre compréhension des processus biogéochimiques impliqués dans la fertilisation du sol par l'H₂ est limitée par la faible résolution des outils utilisés pour inventorier les microorganismes présents dans les sols exposés à l'H₂. L'objectif des résultats présentés a été de comprendre l'effet de l'apport de H₂ sur la structure fonctionnelle des communautés microbiennes du sol. Pour ce faire, trois sols différents ont été soumis à deux traitements : exposition à faible concentration d'hydrogène (simulant la concentration atmosphérique) ou à forte concentration d'H₂ (simulant la concentration à proximité des nodules). Une analyse des paramètres physicochimiques et des cinétiques d'oxydation ou de production de certains gaz a été effectuée. À la fin de l'incubation, l'ADN génomique total a été extrait et ensuite séquencé en utilisant la plateforme Illumina. Les résultats obtenus montrent que l'apport de H₂ influence non seulement la cinétique d'oxydation d'hydrogène mais aussi celles d'autres gaz. Une analyse métagénomique a démontré que la diversité du microbiome confère une résistance aux fonctions écologiques du sol en réponse à une forte exposition à l'H₂. Ceci implique que la diversité microbienne serait un des facteurs modulant la variation de l'effet de fertilisation de l'H₂ rapportée dans le sol.

A42- Est-ce que l'obésité familiale peut expliquer phénomène d'agrégation familiale du cancer de la prostate?

Eric Vallières, Marie-Élise Parent

INRS – Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, QC

ESPUM – École de Santé Publique, Université de Montréal, Montréal, QC

CRCHUM – Centre de Recherche du CHUM, Université de Montréal, Montréal, QC

Problématique : Seuls trois facteurs de risque du cancer de la prostate (CaP) ont été clairement identifiés à ce jour, i.e., l'âge, l'origine ethnique et la présence de CaP dans la famille. L'obésité est un facteur de risque soupçonné pour ce cancer et a aussi une tendance familiale. Hypothèses : La forte agrégation de CaP dans une même famille n'a pu être expliquée par des facteurs génétiques. Ce phénomène pourrait résulter de facteurs environnementaux ou liés au style de vie et partagés par les membres d'une famille. L'obésité chez les membres d'une même famille pourrait ainsi expliquer, du moins en partie, l'agrégation familiale du CaP. Méthodologie : Une étude cas-témoins fut menée à Montréal. 1937 cas de CaP âgés de ≤75 ans, diagnostiqués dans les hôpitaux français en 2005-2009 ont été inclus et associés par âge (±5 ans) à 1995 témoins sélectionnés des listes électorales francophones. Des entrevues avec les 3932 sujets ont permis de retracer leur l'histoire familiale de CaP et la présence d'obésité (de l'âge de 20 ans jusqu'à l'entrevue) chez eux et chez des membres de leur famille au 1^{er} degré (10 parents en moyenne par sujet). Une échelle de silhouettes validée, permettant un rappel visuel du poids au fil du temps, a été utilisée à cet effet. Résultats et conclusion : Nous développons une approche de modélisation statistique visant à évaluer si les familles avec plusieurs CaP présentent aussi une obésité familiale. Ceci permettra de mieux comprendre le phénomène d'agrégation de CaP dans une même famille.



A43- Caractérisation d'un nouvel autotransporteur et d'un nouveau fimbria et leurs rôles dans la virulence de souches d'*E. coli* pathogènes extra-intestinales

Hajer Habouria¹, Sébastien Houle¹ et Charles M. Dozois¹

¹ INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada

Les souches d'*Escherichia coli* pathogènes extra-intestinales sont à l'origine de nombreuses maladies chez les humains et les animaux. Ce groupe comprend les *E. coli* causant la méningite néonatale, les *E. coli* uropathogènes et les *E. coli* pathogènes aviaires (APEC) qui infectent la volaille et causent une colibacillose aviaire entraînant un haut taux de mortalité et une perte économique. Des études ont montré que ces différents pathotypes sont proches génétiquement et partagent parfois les mêmes facteurs de virulence. Notre laboratoire a récemment séquencé une souche APEC isolée d'un cas de colibacillose. Les analyses ont révélé la présence d'un plasmide ColV possédant tous les gènes typiques de virulence associés aux souches APEC en plus d'une région dite «unique». Elle possède des nouveaux gènes qui codent pour de potentiels facteurs de virulence entre autres des gènes codant pour un nouvel autotransporteur qui présente une homologie avec les autotransporteurs de la famille des sérines protéases et un nouveau fimbria qui présente une homologie de séquence avec les fimbriae de type P. Notre hypothèse est d'étudier le rôle de ces gènes *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, le clonage de chacun de ces gènes chez une souche K-12 non pathogène a révélé des structures filamenteuses à la surface de la cellule à l'introduction des gènes fimbriaire et un phénotype d'autoaggrégation et d'hémagglutination à l'introduction du gène autotransporteur. À ce jour, les gènes de l'autotransporteur et le fimbria introduits dans *E. coli* K-12 sont fonctionnel et un effet dans l'établissement d'une infection sera étudié *in vivo*.

A44- Rôle du récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR) dans le contrôle de la réponse immunitaire

Guillaume Ricaud¹, Debbie Lim¹, Isabelle Perreault² et Jacques Bernier¹

¹Laboratoire d'immunomodulation, INRS – Institut Armand-Frappier, Laval, QC

²Chirurgie - Service de plastie, Université de Montréal, Montréal, QC

Il est connu que l'activation du récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR) est capable de moduler la réponse immunitaire. La différenciation des cellules T étant influencée par des facteurs présents dans le milieu environnant des cellules, l'exposition à certains hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) issus des combustions incomplètes de matière organique peut ainsi entraîner une activation d'AhR. Notre hypothèse est que l'activation d'AhR, suite à une exposition occupationnelle aux HAPs, ou dans certaines pathologies par la présence de forte concentration de ligands endogènes, corrèlera avec la polarisation de la réponse Th17 ou Treg. Ainsi, nous établirons le profil des cellules Th chez des pompiers exposés à des produits de combustion, chez des patients ayant eu une brûlure sévère et chez des sujets sains. Afin de déterminer s'il existe une corrélation entre l'exposition occupationnelle et le profil Th, les pompiers ont été classés selon leurs anciennetés. La présence de ligands endogènes pour le AhR et son activation ont été étudiés à l'aide d'un système rapporteur luciférase en présence de sérum de patients. Nos résultats montrent que l'activation d'AhR par ces ligands a un effet sur la différenciation des cellules T. La sous-population de cellules Th17 augmente chez les groupes de pompiers. De plus, nous avons observé la capacité des sérums de patients grands brûlés à activer AhR, ce qui indiquerait la présence de ligands potentiels. La perturbation de l'immunité engendrée par cette activation peut avoir de lourdes conséquences sur le maintien de la réponse immunitaire de ces personnes.



A45- Le biofilm comme biomoniteur de la contamination par les métaux en région minière au Nunavik

Louise-Emmanuelle Paris, Sébastien Leguay, Isabelle Lavoie, Claude Fortin
Institut National de la Recherche Scientifique, Centre Eau-Terre-Environnement, Québec, Qc, CAN

Problématique : L'industrie minière est la principale source de contamination par les métaux dans l'environnement et est en plein essor au nord du Québec, il est essentiel d'avoir un système adéquat pour évaluer la concentration des contaminants métalliques dans les rivières et ruisseaux. Actuellement, les mesures s'effectuent principalement par l'analyse directe de l'eau. Cependant, ces dernières sont peu représentatives de l'exposition des organismes vivants. **Hypothèse :** Il serait plus adéquat d'utiliser un biomoniteur pour évaluer la concentration métallique. Ce projet se penche ici sur les biofilms; organismes vivants à la surface des substrats retrouvés aux fonds des cours d'eau. Précédemment, une étude a effectué un travail similaire dans le sud du Québec et a relevé une corrélation significative entre la concentration en ions libres dans l'eau et celle des métaux dans les biofilms. L'objectif premier de ce projet est donc de déterminer si une telle corrélation est également présente dans le nord du Québec. **Méthodologie :** L'échantillonnage s'est effectué sur un site minier au Nunavik. Deux campagnes d'échantillonnage ont eu lieu aux étés 2014 et 2015 à seize sites. L'eau de surface et le biofilm y ont été prélevés puis analysés pour en déterminer la concentration métallique. **Résultats :** Les données indiquent une corrélation linéaire entre les observations du sud et du nord du Québec. **Conclusion :** Ce projet s'imbrique dans la réalisation d'un indice multimétrique déjà entamé visant l'évaluation adéquate de la contamination du biofilm par les métaux. Cet indice s'adaptera à tous les besoins de suivi environnemental.

A46- Diindolylméthane et ses dérivés halogénés induisent l'autophagie des cellules cancéreuses de la prostate via l'induction de Metadherin (MTDH) et la kinase activée par l'AMP (AMPK)

Draz, Hossam¹; Goldberg, Alexander¹; Safe, Stephen H.²; Sanderson, J. Thomas¹
¹ INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada. ² Veterinary Physiology and Pharmacology, Texas A&M University, College Station, TX, États-Unis

Problématique: Nous avons montré antérieurement que le 3,3'-diindolylméthane (DIM) et ses dérivés halogénés (ring-DIMs) induisent l'apoptose et l'autophagie dans les cellules cancéreuses de la prostate. Les mécanismes d'action des ring-DIMs sont multiples et dépendent du modèle de substitution d'halogène, mais ils ne sont pas bien identifiés jusqu'à présent. **Hypothèses:** DIM est un inhibiteur de l'ATPase, ce que nous a mené à l'hypothèse que le DIM et les ring-DIMs induisent l'autophagie via l'activation de l'AMPK dans les cellules du cancer de la prostate. **Méthodologie:** L'autophagie était surveillé par la conversion de LC3B-I à LC3B-II dans les cellules LNCaP et C42B. L'analyse protéomique quantitative a été effectuée par LC-MS/MS. Les teneurs en protéines pour l'AMPK, pAMPK, MTDH, pULK1 et β -actine ont été mesurés par Western blot. L'expression des gènes AMPK et MTDH a été diminuée à l'aide de siRNA. **Résultats et conclusion:** Le DIM et les ring-DIMs induisent l'autophagie en augmentant la conversion de LC3B-I à LC3B-II. DIM et ring-DIMs induisent la phosphorylation de l'AMPK, ULK1 en fonction de la concentration et du temps. Fait intéressant, DIM et ringDIMs induisent la protéine oncogénique MTDH. Les résultats de LC-MS/MS ont révélé que MTDH est recruté à la mitochondrie par le traitement aux ring-DIMs. L'inhibition de MTDH ou l'AMPK inhibait significativement l'autophagie induite par DIM et ring-DIMs. Les prétraitements avec l'inhibiteur de l'autophagie 3-méthyladénine, inhibiteur d'ULK1 MRT 67307 ou siRNAs ciblant MTDH ou AMPK, aggravait significativement la cytotoxicité des DIM et ringDIMs. En résumé, nous avons identifié un nouveau mécanisme d'action par lequel DIM et ring-DIMs induisent une autophagie protectrice par l'induction de MTDH et l'activation d'AMPK. Nos conclusions pourraient contribuer à la mise au point de nouveaux traitements médicamenteux contre le cancer de la prostate qui incluent comme adjuvants des inhibiteurs sélectifs de l'autophagie.

A47- Rôle d'UL24 dans l'infection par le virus de l'herpès simplex 1 de cellules épithéliales polarisées

Slimane Dridi et Angela Pearson

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Le virus de l'herpès simplex-1 (VHS-1) infecte les muqueuses et les épithéliums polarisés puis il rejoint les neurones où il établit une infection latente. Sa réactivation cause une récurrence des lésions épithéliales. Nos études suggèrent un rôle important du gène viral *ul24* dans la dissémination du VHS-1 entre les cellules épithéliales et neuronales, et dans le trafic intracellulaire des glycoprotéines virales (GPV) impliquées dans la fusion membranaire. Notre hypothèse est qu'UL24 module le trafic des GPV essentielles à la dissémination. L'utilisation de cellules épithéliales polarisées (CEP) pourrait révéler des fonctions virales non apparentes dans des cellules non-polarisées. L'infection des CEP par le virus de type sauvage (KOS), le virus déficient en UL24 (UL24X), puis le virus restitué (UL24Xrescue), a montré que l'absence d'UL24 mène à une réduction des titres viraux similaire à celle observée dans les cellules non-polarisées. Lors d'une infection basale des CEP par UL24X, la diminution des titres viraux dans le milieu apical vingt-quatre heures post-infection suggère un rôle d'UL24 dans le tri polarisé des néo-virions. Puisque le groupement N-glycosyl des GPV permet le tri polarisé de celles-ci, nous avons testé l'effet de la tunicamycine, un inhibiteur de la glycosylation. En présence de l'inhibiteur, une réduction des titres viraux a été observée pour chacun des virus. Ce résultat indique que la réduction des titres dans les cellules infectées par UL24X n'est pas due à une déficience dans la N-glycosylation des GPV.

A48- Caractérisation de souche d'Escherichia coli pathogènes urinaires provenant de Guadeloupe : portrait de la diversité des facteurs de virulences présents

Ségolène Maris¹, Charline Herrscher¹, Noémie Fessy¹, Stéphanie Guyomard², Antoine Talarmin² et Charles Dozois¹.

¹Institut Armand Frappier, Institut National de la Recherche Scientifique, Laval, Québec

²Institut Pasteur de Guadeloupe

Les E.coli uropathogènes (UPEC) sont responsables de 80% des infections urinaires (UTI) soit 150 millions de personnes infectées par an. Les UPECs possèdent différents facteurs de virulences pouvant être présents ou non dans chaque souche. Cette diversité est influencée par la région d'où provient la souche. Ce sont les facteurs de virulences qui permettent la colonisation d'un hôte. Lorsque l'on connaît les facteurs de virulences présents il est possible de développer des anti-facteurs de virulences permettant de lutter contre les infections. Le virotypage de souches UPEC provenant de Guadeloupe permet donc de se défendre contre les UTIs dans cette région. Le virotypage est effectué grâce à des PCR multiplexs, il comprend quinze facteurs de virulence connu et six nouveaux. On déterminera aussi si les souches font de l'hémolyse grâce à des tests sur gélose sang. Sur les 697 souches provenant de Guadeloupe on obtient les pourcentages de présence des gènes suivant : 31.3% pour sat, 18.8% pour *cnf1*, 5.9% pour *tsh*, 13.5% pour *focG*, 49.2% pour *iucD*, 31% pour *papA*, 40,3% pour *iroB*, 79,6% pour *irP*, 28.4% pour *papG*, 47.8% pour *vat*, 7.9% pour *sfaS*, 79,5% pour *fyuA*, 41% pour *iroN*, 50.1% pour *iutA* et 24% pour *hlyA*. En ce qui concerne les nouveaux facteurs de virulences, on obtient les pourcentages suivant 0.9% pour le nouvel autotransporteur plasmidique et la nouvelle toxine RTX, 0.3% pour les deux gènes codant pour le nouveau fimbria et 10 et 11.5% pour les deux nouveaux autotransporteurs chromosomiques. 21% des souches font de l'hémolyse.



A49- Régulation post-traductionnelle du facteur de fragment de l'ADN (DFF) lors de l'apoptose

Bruno Johnson, Marie-Noëlle Séguin-Grignon, David Bernier et Jacques Bernier
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Problématique : Le facteur de fragmentation de l'ADN (DFF) est majoritairement responsable de la fragmentation internucléosomale de l'ADN lors de l'apoptose et est formé de l'endonucléase DFF40 et de son inhibiteur le DFF45. La régulation de la localisation et de l'activation du DFF40 est mal comprise. Notre laboratoire a démontré qu'une déficience en CD45 provoquait l'accumulation cytoplasmique du DFF40 et l'absence de fragmentation de l'ADN lors de l'apoptose des lymphocytes T. Hypothèse : Des modifications post-traductionnelles du DFF40 sont impliquées dans la régulation de son activité et de sa localisation. Le DFF40 posséderait des sites potentiels de compétition entre O-glycosylation et phosphorylation sur certains résidus sérines/thréonines. Méthodologie : À partir de cellules Jurkat, les protéines O-glycosylées ont été purifiées à l'aide de la lectine succinylées de germe de blé (sWGA) et les protéines phosphorylées ont été purifiées par chromatographie d'affinité. Résultats : Le DFF40 peut-être O-glycosylé et phosphorylé. L'O-glycosylation favorise la localisation membranaire de la protéine et la phosphorylation pourrait jouer un rôle dans la régulation de son oligomérisation. Conclusion : La génération par CRISPR d'une lignée Jurkat déficiente en DFF40 est présentement en cours. Cela permettra par la suite d'introduire du DFF40 humain présentant ou non des mutations aux sites potentiels de glycosylation/phosphorylation et de caractériser leurs rôles.

A50- Identification de microorganismes possédant une activité inhibitrice contre *Xanthomonas perforans*

Snizhana Olishvska, Concetta Restieri et Éric Déziel
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec

Les infections causées par des espèces du genre bactérien *Xanthomonas* représentent des problèmes majeurs en cultures maraîchères et sont la source de pertes économiques parfois importantes partout dans le monde. Les produits de contrôle des infections à base de cuivre sont essentiellement les seuls autorisés par les instances réglementaires, mais ils sont souvent peu efficaces et potentiellement dommageables pour l'environnement. Considérant que l'agriculture biologique est de plus en plus populaire afin de produire des aliments plus sains, des approches nouvelles de contrôle des phytopathogènes sont nécessaires. Le présent projet vise à isoler et évaluer plusieurs souches bactériennes empêchant la croissance du phytopathogène *Xanthomonas perforans*. Au total, environ 5000 souches bactériennes ont été isolées à partir de 123 échantillons environnementaux, notamment de sol, de feuilles et de fruits de plantes prélevés de régions différentes du Québec en 2011-2013. L'activité antimicrobienne des isolats contre *X. perforans* a été recherchée par la technique de diffusion des filtrats de culture sur gélose. Au final, 108 isolats bactériens ont présenté une activité antimicrobienne contre *Xanthomonas*. Parmi celles-ci, le filtrat de *Burkholderia thailandensis* No3 a formé la plus grande zone d'inhibition contre *X. perforans*. Parmi les autres isolats, plusieurs souches de *Paenibacillus polymyxa* et *Bacillus amyloliquefaciens* étaient les plus actives contre *Xanthomonas*. L'efficacité des métabolites de ces bactéries contre *X. perforans* a été confirmée sur des tomates cultivées en serre, réduisant de 2-4 fois la contamination des plantes.



A51- Découverte de nouveaux antibiotiques efficaces contre les bactéries multirésistantes par métagénomique fonctionnelle

Anissa Brahami, Eric Déziel et Annie Castonguay

^a Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, Québec

Les bactéries deviennent de plus en plus résistantes aux antibiotiques actuellement commercialisés. Ce problème a d'ailleurs récemment été reconnu comme une priorité par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il y a donc urgence de découvrir de nouvelles familles d'antibiotiques. La grande majorité des antibiotiques utilisés aujourd'hui sont produits ou dérivés de souches microbiennes cultivables par des méthodes classiques. Cependant, il est largement reconnu qu'au mieux 1% de la diversité microbienne existante dans l'environnement terrestre et aquatique soit facilement cultivable en laboratoire par ces méthodes. Notre recherche vise à découvrir de nouveaux antibiotiques par métagénomique fonctionnelle. Le lieu d'isolement de cette étude est à fort antagonisme bactérien : un biofilm provenant d'égouts sanitaires d'hôpitaux. Après extraction de l'ADN environnemental, celui-ci sera cloné dans les vecteurs pBeloBAC11 pouvant se maintenir chez l'hôte d'expression à Gram-négatif *Escherichia coli* et pFX64 pouvant se maintenir chez le Gram-positif *Bacillus subtilis*. L'utilisation de deux hôtes favorisera l'expression de gènes issus de bactéries phylogénétiquement différentes afin d'accroître la probabilité de découvrir de nouvelles molécules antibiotiques. Après construction de la banque d'ADN métagénomique, un criblage fonctionnel à haut débit sera réalisé contre deux bactéries cibles multirésistantes : *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* afin de sélectionner les clones actifs. Les gènes responsables de la production des molécules seront identifiés par séquençage et annotés, puis comparés aux bases de données de prédictions de protéines homologues. Les molécules antibiotiques seront produites en milieu liquide à des fins de purification et de caractérisation.

A52- Effets antibactérien et antibiofilm du dimère pep1037-cys

Amal Thamri, Annie Castonguay et Jonathan Perreault

Institut national de la recherche scientifique - Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, Québec

De nombreux mécanismes de résistance aux antibiotiques résultent en le prolongement de différentes maladies, un risque accru de décès ainsi qu'en des coûts de traitement élevés. Ainsi, le développement de nouvelles générations d'agents antimicrobiens et de nouvelles stratégies d'administration est nécessaire pour surmonter ce problème de santé publique grave et croissant.

Dans ce cadre, nous avons étudié l'effet antibactérien et antibiofilm du peptide antimicrobien synthétique 1037 contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Burkholderia cenocepacia*. Au cours de nos travaux, il fut découvert que plus encore que son monomère, le dimère pep1037-cys=cys-pep1037, obtenu par une ramification cystéine du peptide 1037 en son extrémité NH₂ terminale, pourrait être une molécule prometteuse de l'arsenal antibactérien grâce à sa faible concentration minimale inhibitrice. De plus, il fut noté que l'immobilisation du groupement sulfhydryle de la cystéine par un groupement maléimide via la réaction thiol-ène empêche la formation de ce dimère, et résulte en une activité antimicrobienne plus faible que celle du peptide 1037. Ainsi, les résultats préliminaires qui seront présentés démontrent que la dimérisation de peptides synthétiques au nombre réduit en acides aminés peut contribuer au développement d'une catégorie prometteuse d'anti-infectieux de demain et à la diminution des coûts élevés de production de longs peptides naturels.

A53- Complexes de ruthénium comportant un cycle furane: exploitation d'un nouveau mode de délivrance thermosensible ciblée d'agents chimiothérapeutiques

Mohammadmehdi Haghdoost, Golara Golbaghi, Annie Castonguay
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada.

Les furanes sont des hétérocycles communément observés chez les systèmes biologiques. Plusieurs composés comportant un cycle furane ont démontré une activité anti-inflammatoire, anti-microbienne ou encore anti-tumorale. De façon intéressante, la présence d'un cycle furane dans la structure d'un composé ayant une activité biologique lui procure l'opportunité unique d'être lié à un agent ciblant comportant un groupement maléimide, *via* une cycloaddition de Diels-Alder thermiquement réversible. Comparés aux composés organiques, les complexes à base de métaux de transition ont des propriétés uniques étant donné leurs orbitales *d* partiellement remplies, et peuvent offrir des opportunités intéressantes au champ de la chimiothérapie, menant à la découverte de nouveaux modes d'action pour des agents thérapeutiques et de nouvelles interactions avec diverses biomolécules. Plus particulièrement, les complexes de ruthénium comportent des avantages importants en comparaison aux agents chimiothérapeutiques à base de platine qui sont communément utilisés. Le but de ce projet de recherche est la découverte de nouveaux agents chimiothérapeutiques en combinant l'activité anti-tumorale de complexes de ruthénium et l'activité biologique de composés comportant un cycle furane. La synthèse et la caractérisation de plusieurs complexes Ru(II)-arène-furane seront rapportés dans cette présentation. En incluant une fonction furane dans la structure de complexes de ruthénium, nous envisageons lier ces complexes inorganiques à des agents ciblant *via* des cycloadditions de Diels-Alder, et investiguer l'effet de leur désassemblage thermosensible sur des cellules cancéreuses humaines. Cette stratégie de délivrance ciblée de médicaments, de même que nos résultats préliminaires seront présentés.

A54- Le déclin cognitif des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est inversement corrélé aux niveaux plasmatiques de plusieurs marqueurs du stress oxydatif

Morgane Perrotte¹, Vanessa Gougeon¹, Marianne Fournet¹, Aurélie Le Page², Pamela Camponova², Tamas Fulop², and Charles Ramassamy^{1,3}

¹ INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Canada,

² Institut Gériatrie de Sherbrooke, Canada,

³ INAF, Université de Laval, Canada

De nombreuses données démontrent que le stress oxydatif (SO) est un mécanisme précoce dans la maladie d'Alzheimer (MA) indiquant qu'il peut jouer un rôle important dans la neurodégénérescence. En parallèle, plusieurs études révèlent une modification des marqueurs oxydatifs cérébraux et périphériques dans la MA. Néanmoins, la relation entre le niveau des marqueurs périphériques et le déclin cognitif est peu étudiée. Ainsi, nous voulons vérifier le lien possible entre les scores cliniques et l'évolution des marqueurs plasmatiques du SO comme les protéines carbonylées (pCO), la capacité antioxydante totale (CAT), et les thiols réduits (tSH) chez des patients MA à différents stades ou présentant un déficit cognitif léger (MCI) et des sujets sains de même âge (n=10/groupe). Les pCO sont évaluées par western blot, la CAT est mesurée par électrochimie (apollo-4000) et les tSH sont quantifiés avec le réactif d'Ellman. Nous observons une augmentation progressive des pCO entre les sujets sains, MCI et les patients MA. La CAT n'est pas différente entre les contrôles et MCI mais significativement plus faible chez les patients MA. De plus, l'augmentation des pCO, des tSH et la diminution de la CAT corrélaient négativement avec les scores MMSE et MoCa. Il est également intéressant de noter la corrélation entre le niveau des pCO et celui de la CAT. Ces résultats suggèrent que la diminution de la capacité antioxydante augmente avec la progression de la MA conduisant à une augmentation des pCO. En outre, ces marqueurs périphériques du SO sont associés au déclin cognitif.



A55- Le SNARE Sec22b régule le relâchement de l'oxyde nitrique et des cytokines

Arango Duque, G.^{1,2,§}, Descoteaux, J.^{1,2}, **Dion, R.**^{1,2}, Desjardins, M.³, Descoteaux, A.^{1,2,§}
¹INRS–Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada; ²Centre de Recherche sur les Interactions Hôte-Parasite, QC, Canada; ³Département de Microbiologie et Immunologie, IRCM, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada. [§]Ces travaux sont subventionnés par les Instituts de Recherche en Santé du Canada.

Les SNAREs (*soluble NSF attachment receptors*) forment une famille de protéines jouant un rôle clé dans le déroulement de la fusion membranaire lors des processus tels que la sécrétion des cytokines et l'autophagie. Sec22b, une SNARE qui régule le transport protéique du réticulum endoplasmique (RE) au Golgi, contrôle la phagocytose et la cross-présentation d'antigènes dans des cellules du système immunitaire. L'oxyde nitrique (NO), synthétisée par l'*inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dans le système immunitaire, est crucial dans l'inflammation et dans la défense antimicrobienne. L'emplacement cellulaire d'iNOS dirige son activité enzymatique qui se passe en partie dans le Golgi. Nonobstant, la façon dont son activité est régulée par les SNAREs demeure inconnue. Vu la localisation de Sec22b, nous postulons que cette SNARE régule l'activité ou l'expression d'iNOS. En utilisant des inhibiteurs pharmacologiques du trafic RE-Golgi et des cellules transfectées aux shRNA ciblant Sec22b (Sec22b-KD), et suite à une stimulation par le lipopolysaccharide (LPS), nous trouvons que le relargage de NO est presque absent. Également, la sécrétion des cytokines TNF et IL-6 est abrogée. Pour évaluer si l'effet sur le NO est dû à une baisse de l'activité enzymatique d'iNOS ou à une diminution de son expression, nous examinons les niveaux protéiques d'iNOS dans des cellules stimulées au LPS. Remarquablement, ceci révèle que l'expression d'iNOS est quasiment absente dans les cellules Sec22b-KD. Des analyses au niveau de l'ARN seront entamées pour caractériser la nature de ce phénomène. Collectivement, nos données dévoilent une nouvelle fonction de Sec22b dans le relâchement des médiateurs inflammatoires.

A56- Le niveau de contrôle de la production des rhamnolipides par la communication intercellulaire chez *Burkholderia glumae* dépendant du taux de croissance

Arvin Nickzad et Éric Déziel
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada

Burkholderia glumae est une bactérie phytopathogène qui utilise le système de *Quorum Sensing* (QS) de type LuxR/LuxI nommé TofI/TofR pour réguler l'expression de diverses fonctions, y compris ses principaux facteurs de virulence tels que la toxoflavine et les flagelles. Cette bactérie utilise également le QS pour contrôler la production de rhamnolipides, un facteur, requis pour la motilité sociale nommée *swarming*. Étonnamment, un mutant *tofI*, donc possédant un QS défectueux, est capable de produire des rhamnolipides lorsque cultivé en milieu riche (bouillon nutritif ; NB). En diluant le milieu NB, nous avons trouvé que la diminution de la concentration d'éléments nutritifs mène à une induction de l'expression des gènes requis pour la production de rhamnolipides suggérant une corrélation inverse avec le taux de croissance de la bactérie. Nos résultats démontrent que dans des conditions de taux de croissance limité, le QS est le principal mécanisme responsable de la régulation de rhamnolipides. Cette découverte soulève la question de la signification adaptative du QS dans la régulation de facteurs extracellulaires dont bénéficient tous les membres d'un groupe («bien public»). Nos résultats impliquent que la régulation des rhamnolipides par le QS chez *B. glumae* est associée aux conditions de croissance ralentie et la signification adaptative de QS est vraisemblablement dans le but de promouvoir la motilité de type *swarming* dans des conditions nutritives limitées comme un mécanisme de dispersion qui permet de trouver de nouvelles niches.

A57- Modulation des voies mTOR et Mnk1/2 et l'initiation de la traduction dans la cellule hôte infectée par le parasite protozoaire *Toxoplasma gondii*

Louis-Philippe Leroux¹, Jennifer Raisch¹, Visnu Chaparro¹, Ola Larsson², Maritza Jaramillo¹

¹INRS-Armand Frappier, 531 boulevard des Prairies, Laval, Québec H7V 1B7, Canada

²Karolinska Institutet, SE-17230, Stockholm, Suède

Toxoplasma gondii est un parasite protozoaire intracellulaire obligatoire et près du tiers de la population mondiale est séropositive pour celui-ci. L'infection demeure généralement asymptomatique, mais la toxoplasmose congénitale cause de graves malformations chez le fœtus. La réactivation des parasites enkystés menace aussi les personnes immunosupprimées (SIDA, chimiothérapie). Il a été démontré que *T. gondii* cible plusieurs voies de signalisation et perturbe la transcription de la cellule hôte à son avantage. Notre recherche consiste à déterminer si *T. gondii* module, en plus, la traduction des mARN (synthèse protéique) pareillement à d'autres pathogènes. Des analyses par Western blot sur des macrophages primaires murins et des BeWo (trophoblasts humains) infectés avec *T. gondii* indiquent que le parasite induit une phosphorylation des cibles en aval de mTOR: le répresseur 4E-BP1 (inactivation), la kinase p70S6K et la protéine ribosomale S6. De plus, la voie Mnk1/2 et l'activation du facteur d'initiation de la traduction eIF4E sont affectées différemment par la souche virulente et avirulente, ce qui pourrait être lié à la pathogénicité du parasite et la réponse de l'hôte. Un fractionnement des mARN par gradient de sucrose révèlent une augmentation des mARN associés aux ribosomes (polysomes) dans les cellules infectées, signe d'une augmentation de l'initiation de la traduction. Nos résultats suggèrent une modulation complexe par *T. gondii* des voies de signalisation, des régulateurs de la traduction et de la traduction. L'identification des fonctions cellulaires ainsi affectées pourra mettre en lumière des mécanismes de subversion employés par un pathogène intracellulaire et pourra révéler de nouvelles cibles thérapeutiques.

A58- Développement de bioconjugués pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Ahlem Zaghmi^{1,2}, Andrea Greschner¹, Charles Ramassamy², Marc A Gauthier¹

¹INRS-Énergie Matériaux Télécommunications, Varennes, Québec, Canada

²INRS-Institut Armand Frappier, Laval, Québec, Canada

La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme la plus fréquente des maladies neurodégénératives. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, elle représenterait 50% des démences qui touchent 37 millions de personnes dans le monde. La MA, de progression lente et irréversible, est caractérisée par une atrophie structurale, des altérations fonctionnelles et des troubles comportementaux. De nombreuses études ont mis en évidence la perturbation du système de neurotransmission glutamatergique, due à la présence de grandes quantités cérébrales de glutamate, et son implication dans l'excitotoxicité et évidemment dans la mort neuronale et la perte des fonctions cognitives. Certaines études ont suggéré que la réduction des niveaux sanguins de glutamate pourrait induire un efflux du cerveau vers le sang de celui-ci menant à la diminution des concentrations cérébrales. Notre hypothèse est que l'utilisation de bio-conjugués enzyme-polymère pourrait être intéressante pour le traitement de la MA. L'enzyme, via son activité catalytique, va consommer le glutamate en excès et le polymère biocompatible choisi, qui est le polyéthylène glycol (PEG), permettra d'augmenter sa durée de demi-vie de circulation sanguine. Nous nous proposons, donc, de synthétiser des conjugués enzyme-PEG, de valider le maintien de l'activité enzymatique et de vérifier leur efficacité thérapeutique. Nous avons réussi à obtenir une enzyme avec différents degrés de greffage du PEG. Après pégylation, nous avons montré que l'activité enzymatique est conservée mais à un niveau moins important que l'enzyme « native ». Actuellement, nous planifions les tests in vitro et in vivo sur des modèles cellulaires et animaux pour évaluer l'efficacité de nos bio-conjugués.



A59- Investigation des mécanismes impliqués dans la diminution de la toxicité du paraquat induite par la roténone

Morgane Lambert de Malézieu^{1,2}, Madeleine Arsenault¹, Charles Ramassamy¹,
¹ INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, ² UMR CNRS 6226, Université de Rennes 1, Rennes, France

De récentes données épidémiologiques suggèrent un lien entre l'exposition environnementale à des pesticides comme le paraquat ou la roténone et l'augmentation du risque de développer la maladie de Parkinson. Leur propriété lipophile leur permet de passer la barrière hémato-encéphalique. Ils inhibent alors le complexe I de la chaîne de transport des électrons et induisent des dommages aux cellules dopaminergiques par la production d'espèces réactives de l'oxygène (EROS) et de stress oxydatif. Nos résultats précédents montrent que la roténone à faible concentration atténue la toxicité induite par le paraquat sur les cellules dopaminergiques.

Objectifs : Évaluer les mécanismes mis en jeu par la roténone pour s'opposer aux effets du paraquat.

Méthodes : Les cellules SK-N-SH, lignée cellulaire issue de neuroblastomes humains, ont été co-traitées avec du paraquat (70 µM) et de la roténone (0,1 µM ou 10 µM) sur 24h ou 48h avant les différents tests.

Résultats : En présence de roténone à 0,1 µM, la toxicité du paraquat est diminuée, et les niveaux basaux des ÉROS et du glutathion sont rétablis, tous comme les niveaux de superoxyde. Par ailleurs, le paraquat agit sur certains facteurs de transcription impliqués dans la gestion du stress oxydatif tel que NFκB et Nrf2, ou encore sur la thioredoxine, protéine fortement impliquée dans la prise en charge des EROS. Or, la roténone à 0,1 µM module les effets du paraquat sur ces facteurs. **Conclusion :** La diminution de la toxicité du paraquat induite par la roténone passe par la modulation de facteurs impliqués dans la régulation du stress oxydatif. **Remerciements :** CRSNG, Fondation Universitaire INRS-Armand-Frappier

A60- L'effet qu'ont les galectines sur la motilité des cellules du cancer du sein

Jonathan Côté, B.Sc. et Dr Yves St-Pierre, Ph.D
INRS – Institut Armand-Frappier, Laval, Québec

Il existe de plus en plus d'indications que les galectines pourraient moduler le potentiel invasif des cellules cancéreuses. Les galectines sont des lectines capables de se lier aux résidus β-galactosides des glycoprotéines que l'on retrouve sur des récepteurs membranaires. Les intégrines, récepteurs bien connus pour leur rôle clé dans la motilité cellulaire, sont d'ailleurs une des cibles principales des galectines. L'hypothèse est que leur liaison avec les intégrines leur permettraient d'agir sur la motilité et le potentiel invasif tumoral. Jusqu'à maintenant, la littérature porte plus souvent qu'autrement que sur l'effet d'une seule galectine à la fois, même si une panoplie de galectines se retrouvent dans l'environnement péritumoral. L'objectif général de notre projet est d'approfondir les connaissances envers les rôles des galectines seules ou en groupe dans le cancer du sein au niveau de la motilité tumorale. Plus spécifiquement, nous proposons de comparer la capacité des galectines (gal-1, 3, 7, 8 et 9) à moduler seules ou en groupes la motilité des cellules de cancer du sein humain. Pour atteindre cet objectif, les galectines recombinantes sont d'abord produites puis purifiées afin de les utiliser dans des tests *in vitro* fonctionnels de motilité avec les lignées MDA-MB-231 et MCF7. Par la suite, les voies d'activation impliquées seront déterminées afin de connaître la redondance et la complémentarité fonctionnelle de même que leurs possibles effets synergiques et/ou compétitifs. L'ensemble de ces résultats nous permettra de mieux cibler nos efforts dans le développement de nouveaux inhibiteurs de galectines comme agents anti-métastatiques.



A61- Toxicité directe et indirecte des nanotubes de carbone mono-paroi chez des invertébrés aquatiques

Messika Revel ^{1,2}, Michel Fournier ², Pierre Yves Robidoux ³

¹ Conseil national de recherche Canada, H4P 2R2, Montréal, QC, Canada ;

² INRS Institut Armand Frappier, HTV 1B7, Laval, QC, Canada ;

³ Laboratoire AGAT, St. Laurent, Quebec, Canada

L'utilisation et le développement des nanomatériaux carbonés sont en pleine expansion. Ces derniers présentent les caractéristiques les plus remarquables parmi les matériaux carbonés et sont étudiés de près pour un nombre de plus en plus important d'applications notamment en rémédiation et pour la vectorisation de médicaments. La probabilité de retrouver ces différentes formes de SWCNT dans l'environnement, y compris le milieu aquatique, est donc vouée à augmenter alors qu'il existe peu de données sur leur potentiel écotoxique. Notre étude avait pour but de déterminer la toxicité directe et indirecte de nanotubes de carbone monoparois (SWCNT) pour divers invertébrés d'eau douce. Tout d'abord, nous avons observé une diminution de la toxicité en présence de sédiments artificiels la toxicité de SWCNT pour l'amphipode *Hyalella azteca*. Cela suggère que les SWCNT sont adsorbés sur la matière organique du sédiment conduisant à une diminution de la biodisponibilité des nanotubes de carbone. Deuxièmement, nous avons évalué la toxicité indirecte de SWCNT via l'adsorption d'un métal toxique (le cadmium), chez la daphnie *Daphnia magna*. Nos résultats indiquent que les SWCNT sont capables d'adsorber le cadmium et que la présence des nanotubes augmente la toxicité du métal vis-à-vis des organismes exposés. Enfin, nous avons mesuré l'effet immunotoxiques et génotoxique des SWCNT chez la moule d'eau douce *Elliptio complanata* en présence ou non de cadmium. Des dommages au niveau de l'ADN ont pu être mesuré au niveau des hémocytes de moules exposées aux SWCNT et un effet potentialisateur de la co-exposition des moules aux SWCNT et au cadmium comparé aux contaminants seuls a été observé. Ainsi l'effet des nanomatériaux seul mais aussi en interaction avec d'autres contaminants doivent être étudié de près afin d'évaluer l'impact de leur présence dans l'environnement.

A62- Staufen1 est un régulateur post-transcriptionnel du cycle cellulaire

Mehdi Ghram^a, Sami Hsine^a, Stevenson Ly^a et Luc DesGroseillers^a

^aDépartement de biochimie et de médecine moléculaire, Université de Montréal, Québec, Canada

A) Problématique et Hypothèse : Staufen1 est une protéine multifonctionnelle qui lie l'ARN double brin et contrôle le devenir de ses cibles en régulant leur transport, leur localisation, leur stabilité et leur traduction. Des résultats obtenus récemment dans notre laboratoire suggèrent que l'expression de Staufen1 est régulée au cours du cycle cellulaire. De plus, des études antérieures, menées à grande échelle, ont identifié des ARNm associés à Staufen1, impliqués dans le métabolisme et la prolifération. Cependant, le rôle direct de Staufen1 dans la régulation du cycle cellulaire n'a jamais été établi. B) Méthodologie et résultats : L'inhibition de l'expression de Staufen 1 par interférence à l'ARN ralentit considérablement la prolifération des cellules épithéliales, et semble ralentir le cycle cellulaire au niveau des transitions G1/S et G2/M. Ces résultats sont consistants avec une réduction du niveau d'expression de certains régulateurs positifs du cycle cellulaire, à savoir CDK6 et Cyclin D1, ainsi que des marqueurs de la prolifération comme SKP2. En immuno-précipitant Staufen1, nous avons identifié l'ARNm de CDK6 dans les complexes qui lui sont associés. Ces résultats suggèrent que Staufen1 est impliqué dans le contrôle de la prolifération et ce, en régulant des marqueurs de la transition G1/S, CDK6 entre autres. Enfin, nous avons relevé une localisation caractéristique de Stau1 au niveau des microtubules du fuseau mitotique.



A63- Complexes Ru-Anastrozole: nouveaux agents thérapeutiques contre le cancer du sein

Golara Golbaghi, Mohammadmehdi Haghdoost, Annie Castonguay*
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Les complexes de ruthénium sont présentement très étudiés en chimie médicinale en tant qu'agents anti-tumoraux. L'intérêt pour les agents thérapeutiques à base de ruthénium s'est vu accroître lorsque les drogues NAMI-A et KP1019 ont fait leur entrée en phase clinique II. Les complexes de ruthénium comportent plusieurs avantages en comparaison aux agents chimiothérapeutiques à base de platine qui sont couramment utilisés: plusieurs de ces complexes sont actifs contre des cellules résistantes aux composés de platine, et comportent souvent moins d'effets secondaires. Selon les statistiques canadiennes sur le cancer, le cancer du sein est le plus commun cancer chez la femme et sa cause est à ce jour inconnue. Chez certains cancers du sein hormonaux, le niveau d'estradiol est une cause importante de la prolifération des cellules cancéreuses. Les inhibiteurs de l'aromatase, comme par exemple Anastrozole, sont des drogues qui permettent d'abaisser le niveau d'estradiol en bloquant l'action de l'enzyme nommée aromatase. Le but de ce projet de recherche est de synthétiser et de caractériser une nouvelle série d'agents thérapeutiques contre le cancer du sein, comprenant un complexe de ruthénium, cytotoxique pour les cellules cancéreuses, de même qu'un ou plusieurs inhibiteurs de l'aromatase. Nos résultats préliminaires seront présentés, notamment la synthèse d'une variété de complexes de Ru(II) et Ru(III)-Anastrozole ainsi que leur caractérisation par différentes méthodes telles la résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie de masse.

A64- Évolution dirigée de la lipase CalB par arrimage virtuel; étude du complexe de Michaelis selon le protocole « d'ajustement induit par le substrat »

Youssef Lopez de los Santos¹, Guillaume Brault¹ et Nicolas Doucet^{1,2,3}

¹INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, Québec.

²PROTEO, le Rassemblement Québécois de Recherche sur la Fonction, l'Ingénierie et les Applications des Protéines, Université Laval, Québec, Québec.

³GRASP, le Groupe de Recherche Axé sur la Structure des Protéines, McGill University, Montréal, Québec.

L'évolution dirigée de protéines consiste en l'utilisation de cycles de mutagenèse et de sélection pouvant résulter en des banques de millions de mutants. Cependant, l'analyse d'un nombre élevé de variants n'est pas une tâche triviale ; l'identification de mutants pertinents parmi les milliards de possibilités devient exténuante et inefficace. Dans ce projet, une approche semi-rationnelle combinatoire est utilisée pour surmonter les complications inhérentes à ce processus. Cette approche vise à générer des banques plus petites avec une diversité dirigée, ce qui facilite la découverte de mutants pertinents. En utilisant la technique d'arrimage virtuel et une stratégie itérative de mutagenèse à saturation (ISM), la lipase B de *C. antarctica* a été modifiée pour être utilisée avec des substrats volumineux dans des solvants organiques. La technique de l'empreinte du substrat arrimé a été utilisée pour cibler les résidus impliqués dans les complexes enzyme-substrat et enzyme-produit, puis pour identifier les positions les plus susceptibles de produire des améliorations actives à chaque substrat ciblé. Cette méthode est basée sur la simulation de l'ajustement induit entre l'enzyme et les substrats lors de l'arrimage. L'ISM a permis de sélectionner des mutants présentant une augmentation de l'activité afin de les utiliser comme matrices pour les nouveaux cycles de mutagenèse. Ainsi, il est possible d'identifier les mutants favorables avec seulement deux cycles de mutagenèse dirigée ; en testant uniquement 220 mutants au lieu des 6.000 variants possibles. La combinaison de ces deux approches montre avec quelle rapidité des mutants prometteurs pourraient apparaître dans le processus d'évolution dirigée.



A65- Caractérisation des *Escherichia coli* isolés des échantillons collectés dans les fermes et abattoirs de poulets de la région de Dakar (Sénégal)

P. Vounba¹, J. Arsenault¹, R. Bada-Alambédji² et J. M. Fairbrother¹

1. Département de pathologie et microbiologie, Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal, Saint-Hyacinthe (Québec);
2. Département de Microbiologie, Immunologie et Pathologie Infectieuse, École Inter États des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar (Sénégal)

Escherichia coli est un pathogène émergent qui acquiert facilement la résistance antimicrobienne (RAM). Notre hypothèse était que certaines souches isolées de poulets à Dakar peuvent être zoonotiques. L'objectif est de caractériser des isolats d'*E. coli* génériques (193), potentiellement *E. coli* pathogènes extraintestinaux (ExPEC) (90) et isolats présumés producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (ESBL)/AmpC (130). Dans les trois types d'isolats, la RAM, étudiée par la méthode de diffusion, était très élevée pour la tétracycline (91,19% - 93,85%), le sulfisoxazole (77,69% - 80,83%) et l'ampicilline (37,82% - 100%). Elle affectait également les molécules très importantes en santé humaine comme les fluoroquinolones (24,87% - 68,89%) ou les céphalosporines (1,04% - 27,69%). La présence des gènes d'antibiorésistance et de virulence dans les isolats ainsi que les phylogroupes étaient déterminés par PCR. Pour le gène de l'ESBL CTX-M, des prévalences de 3,61% et 4,08% respectivement ont été obtenues pour les collections génériques et ExPEC, et pour le gène codant l'AmpC CMY-2, ces prévalences respectives étaient de 1,20% et 7,55%. Quant aux isolats présumés ESBLs/AmpC, des prévalences plus élevées de 19,50% et 34,92% ont été notées pour CTX-M et CMY-2, respectivement. Les isolats génériques appartenaient aux phylogroupes A (28,92%), B1 (62,65%), B2 (1,20%) et D (7,23%) et les isolats ExPEC aux phylogroupes A (39,62%), B1 (28,30%) et D (32,08%). Les virotypes correspondant à ceux des *E. coli* pathogènes aviaires et à ceux des ExPEC humains étaient trouvés dans 61,11% et 1,20% respectivement dans la collection générique, et 88,68% et 7,55% respectivement dans la collection ExPEC.

A66- Les protéines moésine et myosine interagissent avec la protéine tyrosine phosphatase SHP-1 chez les macrophages murins lors de la maturation du phagolysosome

Carolina P. Gómez and Albert Descoteaux

INRS-Institut Armand-Frappier et Centre de recherche sur les interactions hôte-parasite Laval, QC, Canada.

La maturation du phagolysosome implique le recrutement de protéines effectrices qui régulent la formation, l'acidification ou la fusion du phagosome avec des vésicules endocytiques variées. Parmi ces protéines, les phosphatases sont connues pour leur rôle dans cette maturation. Dans une étude précédente, nous avons démontré que la phosphatase contenant le domaine d'homologie 2 Src 1 (SHP-1) était recrutée au phagosome et que son absence affecte la biogenèse du phagolysosome chez les macrophages murins. Cependant, les interactions protéiques qui permettent de jouer ce rôle sont encore inconnues. Par analyses de spectrométrie de masse, nous avons identifié deux protéines qui interagissent avec SHP1 lors de la phagocytose : la moésine (Moe) et la Myosine (Myo). Les deux protéines sont impliquées dans la formation de protubérances dans les cellules et la formation du phagosome. Nous avons démontré chez des macrophages primaires (BMMs) ainsi que des lignées cellulaires (C3H), que Moe et Myo sont recrutés aux phagosomes et qu'elles colocalisent avec SHP-1. Nous avons vérifié ces interactions par immuno-précipitations contre SHP-1 et immunobuvardages de type Western contre les partenaires. Nous avons aussi évalué l'état de phosphorylation des résidus tyrosine des partenaires. En plus, avec des ARNs interférents contre soit Moe ou Myo, nous avons évalué le recrutement de SHP-1 ainsi que la maturation des phagolysosomes. Nous émettons l'hypothèse que Moe et Myo affectent ainsi le recrutement de SHP-1 et donc la maturation des phagolysosomes. D'autres expériences sont nécessaires afin de valider cette hypothèse. *Soutien: Conseil de recherche en sciences naturelles et génie du Canada.*



A67- Une exposition périnatale à un mélange de retardateurs de flammes bromés (BFRs) inhibe E-cadhérine et $THR\alpha$ à la puberté, dans les glandes mammaires

Mélanie Lavoie¹, Elham Dianati¹, Mike Wade², Barbara Hales³ et Isabelle Plante¹

¹ INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval, QC

² Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale (BSRSE) Santé Canada, Ottawa, ON

³ Department of Pharmacology and Therapeutics, McGill University, Montréal, QC

Les BFRs sont omniprésents dans les produits domestiques et industriels afin de ralentir leur combustion. Même si leur utilisation est désormais restreinte en raison de leur persistance, bioaccumulation et toxicité, l'exposition humaine subsiste car les BFRs sont toujours libérés d'items existants. Il a été démontré que les BFRs sont des perturbateurs endocriniens. Cependant, leur effets sur le développement des glandes mammaires et sur le cancer du sein n'est toujours pas connu. L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets d'une exposition périnatale aux BFRs sur le développement mammaire et du cancer de sein, et de déterminer les mécanismes toxicologiques des BFRs. Des rattes ont été exposées oralement à trois différentes doses d'une mixture de BFRs deux semaines avant l'accouplement, durant la grossesse et durant la lactation. Les filles de ces femelles ont été sacrifiées 21, 46 et 208 jours après la naissance. Les traitements n'ont eu aucun effet significatif au niveau du poids des animaux ou de celui des glandes mammaires. Par contre, l'expression protéique d'E-cadhérine est réduite de façon significative uniquement au jour 46, ce qui correspond à la puberté, dans le groupe ayant reçu la plus faible dose. De même, l'expression protéique du récepteur aux hormones thyroïdiennes α ($THR\alpha$) est diminuée au jour 46, dans le même groupe. Nos résultats suggèrent qu'une exposition périnatale aux BFRs peut affecter le système endocrinien et l'adhésion entre les cellules au moment de la puberté. Financé par le CRSNG et le FRQS (IP), par la FUAFI et les IRSC (ML, BH, MW).

A68- Caractérisation de l'interactome cellulaire de la protéine d'enveloppe (E) du coronavirus respiratoire humain HCoV-OC43 dans l'infection du système nerveux central humain.

Guillaume Dubois, Mathieu Dubé, Jenny K. Stodola, Marc Desforges et Pierre J. Talbot

Laboratoire de neuroimmunovirologie, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Les coronavirus humains (HCoV) sont des pathogènes infectant les voies respiratoires, causant diverses pathologies. Ces virus sont aussi capables d'envahir le système nerveux central (SNC) et d'y établir une infection persistante. L'étude du SARS-CoV a mis en évidence le rôle de la protéine d'enveloppe (E) dans la pathologie induite suite à l'infection par interaction avec des protéines cellulaires. Nous avons donc émis l'hypothèse que la protéine E du HCoV-OC43 participe au dérèglement du fonctionnement neuronal en interagissant avec certaines protéines cellulaires, ce qui pourrait mener à l'établissement de neuropathologies du SNC. Afin d'établir les mécanismes d'action de la protéine E, nous caractériserons et identifierons l'ensemble de ses partenaires cellulaires éventuels (interactome cellulaire). A cette fin, diverses avenues sont explorées dont celle menant à la production d'un virus recombinant arborant une étiquette (*tag*) en fusion à la protéine E, l'utilisation de virions pseudotypés produisant la protéine E et la production d'un anticorps dirigé contre la protéine E. L'identification de l'interactome cellulaire de la protéine E sera réalisée par co-immunoprécipitation et spectrométrie de masse. Les partenaires d'intérêt seront confirmés, et le rôle de leurs interactions avec la protéine E sera étudié en inhibant ou en augmentant leur expression dans des cellules neuronales humaines durant l'infection par HCoV-OC43. L'identification de partenaires cellulaires interagissant avec la protéine E du HCoV-OC43 permettra de mieux définir le rôle de celle-ci dans l'infection de neurones humains, ainsi que son potentiel rôle dans le développement de maladies neurologiques. (Subventionné : CRSNG / Chaire de recherche du Canada-PJT).



A69- Caractérisation de la propagation de HCoV-OC43 en cellules neuronales

Mathieu Dubé, Marc Desforges et Pierre Talbot

Laboratoire de neuroimmunovirologie, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

Les Coronavirus humains (HCoV) sont des virus respiratoires causant le quart des rhumes saisonniers. Plusieurs avancées démontrent leur accession au système nerveux central (SNC) pour y établir des infections persistantes. Cette persistance pourrait constituer un facteur de risque à des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou la sclérose en plaque. Si notre compréhension de la neurovirulence et du neurotropisme a progressé, celle sur les capacités neuroinvasives des HCoV est limitée par notre méconnaissance de leurs modes de propagation, qui peuvent influencer sur la pathologie. Afin d'apprécier l'apport relatif des modes de propagation par diffusion libre de virions ou par transfert de cellule-à-cellule, des cinétiques de réplication de HCoV-OC43, notre modèle neuroinvasif, ont été conduites dans des systèmes permettant leur distinction relative. Les données préliminaires obtenues en cellules transformées épithéliales (HRT-18), neuronales (LA-N-5) ou en cultures neuronales primaires suggèrent déjà une plus grande efficacité du mode par diffusion libre. L'occurrence significative de transmission de cellule-à-cellule a néanmoins aussi été confirmée. Au niveau des axones, la détection spécifique par microscopie confocale de matériel viral, vraisemblablement sous forme de particules assemblées, laissent présager une certaine transmission axonale qui pourrait favoriser la propagation à l'abri du système immunitaire lors de la persistance dans le SNC. Nous travaillons à l'identification de facteurs cellulaires et/ou viraux modulant ces modes de propagation et projetons d'en vérifier l'impact sur la neuroinvasion. (Subventionné: IRSC(III)/Chaire de recherche du Canada-PJT, bourse FRQS-MDubé et Fondation Universitaire Armand-Frappier de l'INRS-MDubé).

A70- Caractérisation moléculaire de l'enzyme RhIA de *Pseudomonas aeruginosa* pour la synthèse de rhamnolipides d'intérêt industriel

Carlos E. Dulcey, Éric Déziel & Nicolas Doucet

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc, Canada

Mis en contexte : Les rhamnolipides sont des surfactants peu toxiques et biodégradables produits principalement par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. Les rhamnolipides ont démontré un excellent potentiel comme remplaçants des surfactants synthétiques et on les retrouve actuellement dans les formulations des produits de nettoyage domestique. De très nombreuses autres applications potentielles sont à prévoir dans des produits cosmétiques, des détergents et dans la biorémediation de sols. Problématique : Les bactéries qui fabriquent des rhamnolipides produisent un mélange de congénères avec des longueurs de chaîne lipophile différentes. Chez *Pseudomonas aeruginosa*, la longueur de la chaîne prédominante est de 10 carbones. Puisque les caractéristiques physico-chimiques des rhamnolipides sont directement influencées par leur structure moléculaire, la modification ou l'amélioration de leurs propriétés surfactantes peuvent être acquises en contrôlant la longueur des chaînes carbonées. Chez *Pseudomonas aeruginosa*, l'enzyme RhIA est responsable de détourner les acides gras hydroxylés à dix carbones de la β -oxydation et de les coupler pour former des dimères, les précurseurs des rhamnolipides. Hypothèse : Il est possible de modifier la longueur de la chaîne des acides gras des rhamnolipides en modifiant la reconnaissance du substrat de RhIA au moyen de la mutagenèse semi-rationnelle. L'objectif principal de ce projet vise la caractérisation fonctionnelle et structurale de RhIA, l'amélioration de son efficacité catalytique et la modification de son affinité envers les acides gras hydroxylés à différentes longueurs de chaîne pour la production de rhamnolipides aux propriétés distinctes. Des résultats préliminaires de mutagenèse au site actif seront présentés.

A71- Trois néonicotinoïdes et l'atrazine altèrent l'expression promoteur-spécifique et l'activité catalytique de l'aromatase (CYP19)

Élyse Caron-Beaudoin¹, Rachel Viau³, Pascal Chhay⁴, Michael Denison² et J. Thomas Sanderson¹

¹ INRS - Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada

² Department of Environmental Toxicology, University of California, Davis, CA, USA

³ La Cité, Ottawa, ON, Canada

⁴ Département des sciences biologiques, Université du Québec à Montréal, QC, Canada

Dans le cancer du sein hormono-dépendant, l'expression de *CYP19* dans les fibroblastes est augmentée via l'activation des promoteurs PII, I.3, I.7 et la suppression du promoteur I.4. Il est connu que l'atrazine augmente de l'expression de *CYP19* via PII. Notre hypothèse est que l'exposition aux néonicotinoïdes altère l'expression des promoteurs de *CYP19* impliqués dans le cancer du sein. L'expression promoteur-spécifique de *CYP19* a été établie par RT-qPCR dans des cellules cancéreuses surrénaliennes (H295R) et de cancer du sein (Hs578t). L'activité de l'aromatase a été mesurée par la méthode de l'eau tritiée. Les cellules ont été exposées 24h à l'atrazine (0,3, 3, 10 µM) et à trois néonicotinoïdes (thiamethoxam, thiaclopride ou imidacloprid) (0,03, 0,1, 0,3, 3, 10 µM). Dans les H295R, l'atrazine a induit l'activité catalytique et l'expression de *CYP19* via PII et I.3 de façon concentration-dépendante jusqu'à 7 fois. Le thiaclopride et le thiamethoxam (0,3, 0,1µM), ont induit l'expression de *CYP19* via PII et I.3, jusqu'à 14 fois. Un effet similaire a été observé sur l'activité catalytique. L'imidacloprid n'a eu aucun effet dans les H295R. Dans les Hs578t, nous avons caractérisé l'expression de *CYP19* via I.4 et PII. Le thiamethoxam et l'imidacloprid ont inhibé l'expression du promoteur I.4 et augmenté l'expression de *CYP19* via PII, jusqu'à 20 fois. L'activité de l'aromatase a également été induite de façon non-monotone. Nous sommes les premiers à mesurer l'effet des néonicotinoïdes sur l'expression promoteur-spécifique de *CYP19*, ainsi qu'à caractériser l'expression conjointe des promoteurs I.4 et PII dans une lignée cellulaire de cancer du sein.

A72- La protéine cellulaire Upstream Binding Factor module à la baisse l'expression des transcrits du virus de l'herpès simplex 1 indépendamment d'un effet sur l'ADN viral

Gabriel Ouellet Lavallée et Angela Pearson

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec

Plusieurs protéines nucléolaires interviennent dans la réplication de différents virus. La protéine nucléolaire Upstream Binding Factor (UBF) est un facteur d'initiation de la transcription des gènes ribosomiques. Elle est redistribuée aux compartiments de réplication virale (CRV) tôt dans le cycle d'infection lytique du virus herpès simplex 1 (VHS-1). Une stratégie de siRNA a révélé qu'UBF réduit la quantité d'ADN et de transcrits viraux relativement aux témoins lors de l'infection. L'hypothèse selon laquelle cette diminution des transcrits est due à une dégradation des génomes viraux favorisée par UBF a été testée. Cependant, l'inhibition de la réplication des génomes viraux entrant par de l'acide phosphonoacétique (PAA) a révélé que la présence d'UBF n'induisait pas leur dégradation. La réduction des transcrits viraux pourrait être une conséquence indirecte due à un effet sur la réplication de l'ADN viral, ou un effet direct au niveau de la transcription. Nous avons montré qu'un traitement au PAA ne bloque pas la capacité d'UBF à réduire la transcription virale. De plus, nous avons déterminé par microscopie confocale qu'UBF se localise initialement à des structures différentes des pré-CRV. La cinétique montre cependant qu'UBF rejoint les CRV plus tard dans l'infection. Nous proposons un modèle où UBF freine la réplication virale en réduisant la transcription à partir des génomes viraux entrant, indépendamment de leur réplication, et ce de façon très précoce suivant leur entrée au noyau.

A73- RiboGap: Une base de donnée relationnelle SQL, qui aide à trouver des séquences intergénomiques et des éléments régulateurs

Mohammad Reza Naghdi¹, Joy X Wang², Serigne, Fallou Wade¹, Ronald R. Breaker² and Jonathan Perreault¹

¹INRS - Institut Armand-Frappier, 531 boul des Prairies, Laval (Québec), HTV 1B7, Canada

²KBT Room 500 Molecular, Cellular and Developmental Biology Yale University P.O.Box 208103 New Haven, CT 06520-8103

Actuellement, utilisation de bases données biologiques aux laboratoires de recherches est indispensable. Il existe plusieurs bases de données biologiques générales telles que NCBI, Ensemble, DDBJ et les bases de données plus spécialisées telles que Rfam ou KEGG couramment utilisées pour la recherche. Les nouvelles méthodes de séquençage à haut débit permettent de séquencer plus d'espèces et par conséquent permettent d'avoir plus de renseignements sur les génomes d'êtres vivants diversifiés, ce qui renforce la nécessité d'utiliser des outils spécialisés afin d'accéder aux informations qui nous intéressent dans les données génomiques. Les séquences intergénomiques peuvent contenir plusieurs éléments régulateurs et par conséquent ces séquences sont devenues une piste intéressante pour comprendre la régulation génétique. Par exemple, chez des bactéries plusieurs voies métaboliques sont régulées par des ARN noncodants tels que les riboswitches, des régions de l'ARNm qui agissent comme des récepteurs pour des métabolites. Actuellement, il est complexe pour des biologistes d'extraire plusieurs séquences intergénomiques en même temps. Une fois ces séquences intergénomiques trouvées, d'autres bases de données spécialisées sont nécessaires pour repérer ces éléments. Afin de répondre aux besoins mentionnés on présente le site RiboGap une base de donnée relationnelle SQL qui permet de chercher et de trouver facilement plusieurs séquences intergénomiques chez les procaryotes. RiboGap permet également aux chercheurs de chercher des éléments régulateurs ou de répondre à un grand nombre de questions en lien avec la génomique chez les procaryotes: qu'il s'agisse d'opérons, d'ARN noncodants, de domaines de protéines, de phénotypes bactériens ainsi qu'une foule d'autres éléments trouvés dans les génomes.

A74- Altération majeure de niches écologiques microbiennes grâce à une exposition à l'hydrogène

Sarah Piché-Choquette¹ et Philippe Constant¹

¹Département de microbiologie, INRS Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

De nombreuses études ont démontré que la production d'H₂ dans le sol, via les nodules des légumineuses, avait un impact positif sur la croissance des plantes. La plupart se sont limité à l'analyse des effets directs de l'H₂ sur les bactéries oxydant l'H₂. Cependant, nous suggérons que l'H₂ a un impact direct et indirect sur le microbiome du sol, c'est-à-dire que les bactéries oxydant l'H₂ affectent aussi le reste de la communauté via des interactions microbe-microbe. Le dispositif expérimental employé est un système de microcosmes à flux dynamique. Celui-ci permet d'incuber du sol à des doses d'H₂ permettant de simuler le gradient retrouvé dans la rhizosphère des légumineuses. Une exposition à une forte concentration d'H₂ et à une dose contrôle ont été appliquées. Chacun des microcosmes a été échantillonné à plusieurs reprises au cours de l'incubation. L'ADN et l'ARN de ces échantillons a été extrait, purifié et séquencé (région ITS2 et région V4 de l'ARNr 16S). L'utilisation de diverses sources de carbone ainsi que la cinétique d'oxydation de l'H₂ ont été évaluées. L'exposition à l'H₂ a complètement altéré le métabolisme des gaz traces et celui du carbone. De plus, la structure des réseaux écologiques microbiens, produits grâce aux données de séquençage, a drastiquement changée, ce qui suggère que l'H₂ affecte les bactéries oxydant l'H₂, mais aussi les interactions entre microorganismes. On peut donc affirmer que l'H₂ a effectivement un impact direct et indirect sur les communautés microbiennes du sol.



A75- Caractérisation structurale et biophysique des RNases 4 et 6, deux ribonucléases humaines de la superfamille des RNases pancréatiques

Jacinthe Gagnon¹, Donald Gagné¹, Jean-François Couture², Miljan Simonović³ and Nicolas Doucet¹

¹ INRS-Institut Armand-Frappier, Université du Québec, 531 Boulevard des Prairies, Laval, QC H7V 1B7, Canada.

² Département de Biochimie, Microbiologie et Immunologie, Faculté de Médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, ON K1H 8M5, Canada.

³ Département de Biochimie et Génétique Moléculaire, Université de l'Illinois à Chicago, IL 60607, Etats-Unis.

En plus des activités ribonucléolytiques conservées, les membres de la superfamille des ribonucléases pancréatiques ont été associées à une grande variété de fonctions biologiques. Par exemple, les RNases ont des activités antibactériennes, cytotoxiques, angiogéniques, immunosuppressives, anti-tumorales et/ou antivirales. Les structures des RNases 1 à 5 et 7 ont déjà été élucidées par cristallographie et/ou par résonance magnétique nucléaire (RMN). Par contre, les structures des RNases 6 (ou k6) et 8 n'ont pas encore été résolues. Dans cette étude, nous avons cristallisé la RNase humaine 6 en présence d'anions de phosphate. Nous comparons sa structure avec celles des homologues RNase A (bovine) et RNase 4 (humaine). Malgré plusieurs similarités structurales avec la RNase A, nous mettons l'emphase sur quelques différences qui pourraient expliquer la fonction biologique unique à la RNase 6. En plus, nous avons identifié les résidus impliqués dans la liaison avec les anions de phosphate et l'architecture de la poche catalytique. Un nouveau site de liaison pour le phosphate situé dans la boucle 4 et impliquant His67 est également illustré. Les propriétés biophysiques des RNases 4 et 6 ont été analysées grâce au titrage RMN et au titrage calorimétrique isotherme (TCI) avec deux ligands : 3'-UMP et 5'-AMP. Ces résultats sont comparés à la RNase A. Résoudre la structure cristalline des RNases humaines nous donne de précieux indices pour mieux comprendre leur fonction biologique chez l'humain, ce qui peut mener à de nombreuses applications, notamment pour la conception de nouveaux médicaments.

A76- Virus de l'hépatite Delta et autophagie

Marwa Khabir et Patrick Labontée

INRS Armand Frappier, Laval, Québec, Canada

Le virus de l'hépatite B (VHB) est le principal agent étiologique responsable des cirroses et du cancer du foie à travers le monde. Actuellement, il est estimé que 240 million d'individus sont chroniquement infectés par ce virus. Parmi les individus infectés par le VHB, 17 million sont également porteurs du virus de l'hépatite Delta (VHD). Le VHD est un virus satellite qui requiert le VHB pour compléter son cycle de réplication. Une co-infection par les VHB et VHD aggrave significativement les risques de complications hépatiques chez les patients. Par conséquent, il est crucial de comprendre les facteurs de l'hôte qui favorisent la réplication de ces virus et l'établissement de leurs chronicités. L'autophagie est un mécanisme cellulaire assurant l'homéostasie cellulaire. Elle permet la dégradation des agents pathogènes (Xénophagie). Par conséquent, l'autophagie fait partie de la réponse antivirale de l'hôte. Par contre, certains virus peuvent profiter de ce mécanisme pour assurer leur cycle de réplication. D'ailleurs, plusieurs études ont montré le rôle proviral de l'autophagie vis-à-vis le VHB. Puisque, le VHD est un virus satellite du VHB nous supposons que le VHD, lui aussi, bénéficie de l'autophagie. Pour vérifier cette hypothèse, nous évaluerons l'effet de l'inhibition et de l'activation de l'autophagie sur le cycle de réplication du VHD dans des cellules Huh7 par RT-qPCR. De plus, nous caractériserons l'effet des protéines virales sur l'activation de l'autophagie par immunobuvardage de type western. Finalement, nous explorerons l'interaction entre le cycle de réplication du VHD et le recrutement de la machinerie autophagique par microscopie confocale.



A77- Activité antimicrobienne de dérivés du *Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide* (PACAP)

Soumaya Debbabi, Éric Déziel et David Chatenet

Institut Armand-Frappier, Université du Québec, Laval Québec

Aujourd'hui, la résistance accrue des bactéries pathogènes aux antibiotiques disponibles préoccupe l'ensemble de la planète. Des efforts de recherche intensifs ont été entrepris afin d'identifier de nouvelles sources de molécules antimicrobiennes. Les peptides antimicrobiens sont considérés comme l'un des éléments-clés du système immunitaire inné chez les animaux. Il s'agit d'un ensemble de peptides cationiques et amphiphiles, généralement de 20 à 50 acides aminés, présentant une grande diversité structurale. Ces peptides possèdent un large spectre d'activité antibactérienne et antifongique, voire antivirale. Notre recherche s'intéresse particulièrement au *Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide* (PACAP); un neuropeptide de 38 acides aminés connu pour ses activités neuroprotectrices qui est également capable d'agir comme un *cell penetrating peptide* favorisant ainsi la translocation de cargo divers. Les objectifs de cette recherche consistent à démontrer le potentiel antimicrobien de dérivés structuraux du PACAP et de mettre en évidence leurs modes d'action. Ainsi, divers analogues actifs et inactifs du PACAP ont été synthétisés et leur activité inhibitrice a été vérifiée par microdilution afin de déterminer leur concentration minimale inhibitrice (CMI) contre plusieurs espèces bactériennes, dont *Burkholderia cenocepacia*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* (incluant la souche O157:H7), *Pseudomonas putida*, et bien d'autres bactéries ayant montré une sensibilité remarquable envers le PACAP et ses dérivés. Résultat surprenant, la sensibilité envers les dérivés du PACAP est parfois très variable entre différentes souches de la même espèce bactérienne. Le mode d'action du PACAP est en cours de détermination.

A78- Nouveau rôle de l'interleukine -21 chez les monocytes humains : modulation de l'adhésion cellulaire, mais non de la sécrétion de métalloprotéase

Francis Vallières, Maxim Murphy Marion & Denis Girard

Laboratoire de recherche en inflammation et physiologie des granulocytes, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada

L'interleukine (IL)-21 est membre de la famille des cytokines utilisant la composante commune de récepteur (R), le CD132. Cette cytokine est connue pour jouer un rôle dans le développement de plusieurs maladies inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde. Malgré que les monocytes soient des acteurs importants dans la régulation des réponses inflammatoires, l'importance biologique du système IL-21/IL-21R chez les monocytes humains demeure, à ce jour, mal documentée. Par conséquent, notre recherche s'est attardée à caractériser l'effet de cette cytokine sur deux fonctions importantes des monocytes soit l'adhésion et la sécrétion de différentes protéases ainsi que sur les différentes voies signalétiques impliquées dans la modulation de ces différentes fonctions. Notre hypothèse est que l'IL-21 modulera ces deux fonctions cellulaires. Dans cette étude, nous démontrons par un test classique d'adhésion que la stimulation des cellules THP-1 à l'IL-21 induit leur adhésion sur un tapis de cellules hybrides EA.HY926. Nous démontrons également, par l'utilisation d'inhibiteur pharmacologique que l'activation de p38, mais non de ERK, AKT, STAT1 et STAT3 semble importantes dans ce processus. De plus, la stimulation des cellules THP-1 à l'IL-21 n'induit pas une sécrétion des métalloprotéases MMP-2 et MMP-9. Finalement, la stimulation à l'IL-21 ne module pas la réponse induite par le LPS. Nous concluons donc que l'IL-21 possède des effets biologiques importants chez les monocytes puisqu'elle peut contribuer au recrutement des monocytes. Par conséquent, le développement futur de stratégies thérapeutiques ciblant le système IL-21/IL-21R devrait prendre en considération que la physiologie cellulaire des monocytes pourrait en être affectée.



A79- La caractérisation ultrastructurale des réarrangements cellulaires induits par le TuMV révèle une accumulation de particules virales liées à la membrane des vacuoles

Juan Wan¹, Kaustuv Basu², Jeannie Mui², Hojatollah Vali^{2,3}, Huanquan Zheng⁴, et Jean-François Laliberté¹

1. INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Québec, Canada
2. Facility for Electron Microscopy Research, McGill University, Montréal, Québec, Canada
3. Department of Anatomy & Cell Biology, Montréal, Québec, Canada
4. Department of Biology, McGill University, Montréal, Québec, Canada

Le virus de la mosaïque du navet (TuMV) remanie le système endomembranaire des cellules *via* la protéine virale 6K₂. Même si les structures induites par 6K₂ ont été largement étudiées par microscopie confocale, leur ultrastructure détaillée n'a pas encore été examinée. Dans cette étude, nous avons caractérisé les structures membranaires induites par le TuMV par microscopie électronique à transmission au cours du temps. Lors des étapes précoces de l'infection, des agrégats de membranes sans forme définie (convoluted membranes) connectés au réticulum endoplasmique ont été observés. À des étapes intermédiaires de l'infection, des agrégats de structures ressemblant à des vésicules à simple membrane (SMVL) ont été découverts. À des stades tardifs de l'infection, des SMVLs, des vésicules à double membrane (DMVLs), ainsi que des corps denses aux électrons ont été observés. Un marquage par immunogold a montré que les vésicules induites par le TuMV contiennent la protéine 6K₂ et que seules les SMVLs sont les sites de réplication de l'ARN viral. Par tomographie électronique un modèle 3D de ces vésicules a été généré, révélant qu'il s'agissait de tubules. Plus tardivement dans l'infection, des virions en association avec des corps denses aux électrons ont été observés, suggérant qu'ils pourraient être des sites d'assemblage des virions. De plus, des virions ont été observés au sein de la vacuole sous forme d'un réseau associé aux membranes. Nos travaux dévoilent l'apparition séquentielle des différentes structures membranaires induites par le TuMV pour assurer la réplication virale, l'assemblage de des particules virales et de leur accumulation.

A80- Analyse de mutations sur une nouvelle structure de riboswitch S-adenosylmethionine chez *Burkholderia thailandensis*

Vesta Korniakova, Balasubramanian Sellamuthu, Xiaoling Yang, Fatma Khlaoui, Mohammad Reza Naghdi et Jonathan Perreault
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, Canada

Nous croyons que le domaine aptamère du riboswitch de la molécule S-adenosylmethionine (SAM) peut prendre deux conformations différentes en présence ou en absence de son ligand afin de réguler l'expression de *metK*. La liaison de SAM au domaine de l'aptamère crée un changement de conformation de la plateforme d'expression qui séquestrerait le site de liaison du ribosome (RBS) et donc inhiberait la traduction. À date, les structures de plusieurs riboswitchs en conformations liées ont été résolues par cristallographie mais leurs structures non-liées (compétitrices) n'ont toujours pas été confirmées. Notre but est de vérifier l'existence de la structure compétitrice prédite du domaine de l'aptamère du riboswitch SAM chez *Burkholderia thailandensis* E264. Une série de mutations visant à affaiblir la structure compétitrice sont testées pour voir leur capacité de lier SAM. L'hydrolyse spontanée des aptamères d'ARN en présence d'un gradient de concentrations de SAM est analysée par la technique de sondage par *in-line*. Selon notre modèle, la rupture d'une structure importante dans l'aptamère non-lié devrait améliorer l'affinité pour SAM, mais les résultats initiaux ne sont pas concluants. Cependant, nous avons confirmé l'importance de plusieurs nucléotides importants pour la liaison de SAM.





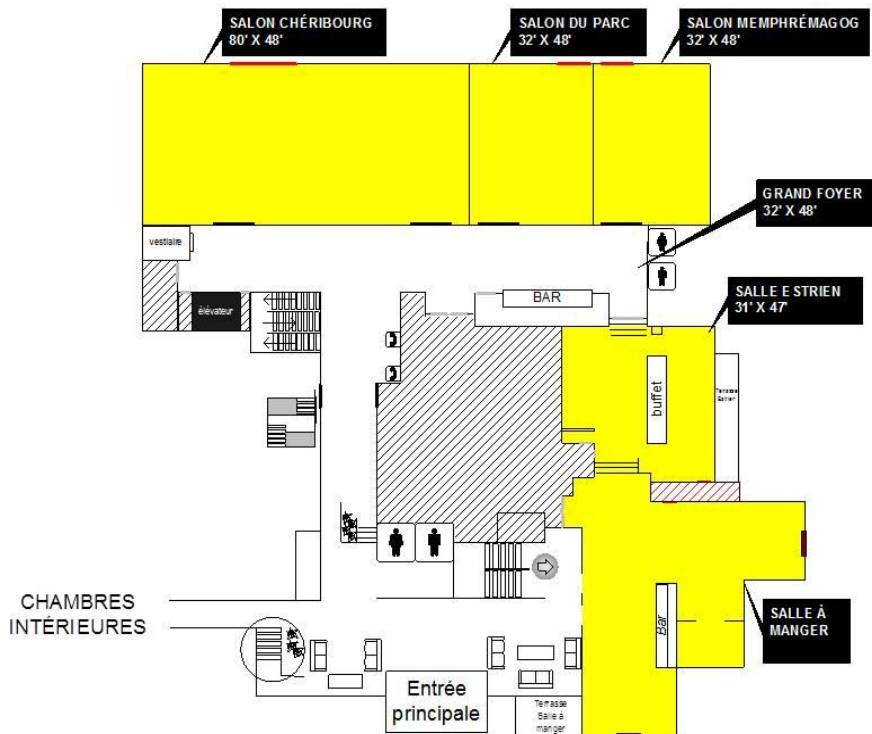




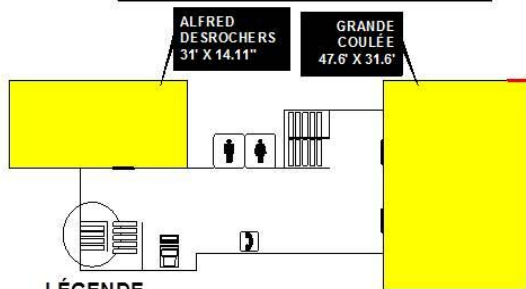




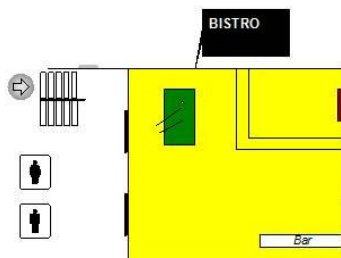
NIVEAU 2



NIVEAU 3



NIVEAU 1



LÉGENDE

- Salles
- Endroit publique
- Réservé aux employés
- Nom de salles
- Portes
- Sorties de secours
- Portes réservés aux employés