

INSTITUT PAUL SCHERRER

L'une des meilleures infrastructures en biologie structurale analytique. 01

NOUVEAUX PROJETS

Des nouveaux projets interdisciplinaires (IPhD, IPP, BIP) démarrent cette année. 05

«YEASTX»

À la recherche d'un concept de modélisation fondamental. 06

«Au PSI, les chercheurs de SystemsX.ch ont accès à l'une des **meilleures infrastructures de biologie structurale analytique**»

Depuis le début de l'année, Gebhard Schertler dirige le domaine de recherche Biologie et Chimie à l'**Institut Paul Scherrer**. Ce biologiste spécialisé dans la structure des membranes, auparavant Directeur de recherche et Chef de groupe au laboratoire MRC de biologie moléculaire de Cambridge, est convaincu qu'avec l'installation récente d'**une nouvelle plateforme entièrement automatisée**, le PSI dispose de **l'une des offres les plus attractives en matière d'analyses biologiques structurales** pour les scientifiques de Suisse et de l'étranger.



L'Institut Paul Scherrer à Villigen.

Photo: PSI

Interview du Prof. Gebhard Schertler, Directeur du Laboratoire de recherche biomoléculaire, PSI.

Par Matthias Scholer

La recherche en biologie moléculaire fait-elle partie des traditions du PSI?

Il y a environ dix ans qu'un laboratoire de biologie moléculaire a été créé dans le département Biologie et Chimie. Les quelque quarante collaborateurs de cette unité s'occupent principalement de l'analyse structurale et fon-

tionnelle de systèmes biologiques complexes. Je suis moi-même très intéressé par les systèmes de protéines membranaires eucaryotes et nous avons déterminé la structure de plusieurs récepteurs couplés aux protéines-G.

Ces dernières années, la proximité avec le SLS, l'une des meilleures sources de lumière synchrotron du monde, a fortement contribué à la progression de l'automatisation des procédures de détermination des structures.

Un potentiel inexploité à l'Institut Paul Scherrer (PSI)

Professeur Ralph Eichler, Président de l'EPFZ et du Comité de gestion stratégique de SystemsX.ch.

Le progrès scientifique passe par des élaborations théoriques et leur confirmation par l'expérience ou par des résultats surprenants. Mais le progrès arrive aussi par les nouvelles technologies de mesure et d'imagerie. En ce moment, nous assistons justement à une poussée technologique en biologie et à la création d'une masse de données quantitatives dont l'analyse nécessite une grande puissance de calcul informatique.

L'Institut Paul Scherrer dispose d'une plateforme d'analyse onéreuse, accessible à des groupes de recherche internes et externes, qui devrait attirer de plus en plus d'utilisateurs provenant de la biologie. Le département de biologie de l'Institut offre également son aide aux chercheurs intéressés pour l'utilisation optimale des installations. La présente X-letter va en donner quelques exemples.

suite de la page 1

Institut Paul Scherrer

À quel point l'automatisation est-elle avancée?

Nous pouvons fondamentalement mener de façon automatisée toutes les étapes allant de la production ciblée d'une protéine à partir d'un ou de plusieurs gènes jusqu'à la cristallisation. Nos applications technologiques modernes et efficaces permettent en outre de caractériser les propriétés biophysiques détaillées de la protéine à étudier à chaque étape. Nos instruments de mesures biophysiques ainsi que l'accès aux installations de criblage du synchrotron offrent des possibilités supplémentaires, un avantage important du point de vue scientifique vis-à-vis d'autres laboratoires comparables. Les usagers de notre plateforme obtiennent ainsi un avantage certain pour des publications compétitives.

Qui fait appel à cette plateforme ?

Jusqu'à présent, la plateforme était principalement utilisée pour des projets de recherche internes. Cela est appelé à changer, nous sommes en train de nous réorganiser. Début septembre, Richard Kammerer de l'Université de Manchester va nous rejoindre au PSI afin de reprendre la direction de la plateforme. Sa tâche principale sera de développer un concept de maximisation de l'exploitation de l'installation et de le mettre en pratique. Il estimera également la faisabilité, les coûts et les délais des expériences

prévues au cas par cas en collaboration avec les chercheurs responsables de projets en phase de planification.

Vous allez donc dorénavant offrir vos services à des groupes de recherche externes ?

Absolument. Après l'extension de la nouvelle plateforme, celle-ci devrait être à la disposition de projets de recherche internes, collaboratifs et externes à parts égales. Nous veillerons à avoir un mélange d'analyses de durées différentes afin que la plateforme soit exploitée au maximum en continu. Ceci est une condition indispensable au fonctionnement optimal du système automatisé.

Vous allez facturer les coûts aux chercheurs externes.

Qu'advient-il de cet argent ?

Nous n'avons pas l'intention de couvrir entièrement les coûts d'exploitation avec les recettes. Ces contributions financières seront plutôt réinjectées dans le développement de la plateforme, car le PSI ne mobilisera plus de fonds à cette intention. Si nous voulons dans le futur élargir notre équipe de collaborateurs afin d'augmenter la capacité, nous devons ainsi le financer nous-même.

Quel intérêt voyez-vous pour les chercheurs de SystemsX.ch ?

SystemsX.ch s'intéresse énormément à l'identification et à la quantification de réseaux protéines-protéines. Les prin-

cipaux points d'intersections de ces réseaux vont être définis dans un futur proche. Selon moi, il sera ensuite intéressant de représenter la structure de ces complexes protéiques. Les équipes de SystemsX.ch n'ont pas toutes accès à l'ensemble des méthodes de détermination structurale des protéines. Nous nous proposons d'être leur partenaire pour mettre un pied dans l'analyse structurale. Au fil des ans, grâce à des investissements importants et beaucoup d'expertise, nous avons mis sur pied une installation expérimentale sophistiquée. Un laboratoire ne peut atteindre un tel niveau en peu de



Gebhard Schertler souhaite intensifier la collaboration avec les chercheurs de SystemsX.ch. Photo: msc

temps. Avec le PSI, les chercheurs de SystemsX.ch peuvent dorénavant accéder à l'une des meilleures infrastructures de biologie structurale analytique du monde – et ce à peu de distance de Zurich, Berne, Bâle et Lausanne.

Des gènes à la structure des protéines: une plateforme technologique hautement automatisée à l'Institut Paul Scherrer

par Dr. Guido Capitani, Chef des projet de Bioinformatique et de Cristallographie des protéines au Laboratoire de recherche biomoléculaire, PSI. Éclaircir la structure, la fonction et la dynamique des protéines et de leurs interactions au sein des systèmes biologiques est l'un des objectifs essentiels de la recherche biologique au PSI. Cet objectif revêt d'autant plus d'importance à l'heure actuelle, alors que les données obtenues en protéomique et en biologie systémique sur les interactions protéine-protéine doivent être caractérisées sur le plan structural et fonctionnel.

Des outils technologiques communs pour analyser la structure

Le Laboratoire de Recherche Biomoléculaire (BMR, <http://lbr.web.psi.ch/>) et le Swiss Light Source (SLS, <http://sls.web.psi.ch/>) à l'Institut Paul Scherrer (PSI) ont conjointement mis en place une plateforme technologique hautement automatisée, dans 3 buts: la production et la caractérisation biophysique de protéines, y compris de protéines membranaires complexes comme les récepteurs couplés aux protéines-G (GPCRs), et la détermination structurale au moyen de microscopie électronique, de diffraction de rayons X aux petits angles et de cristallographie à rayons X. Prochainement, les scientifiques auront également à leur disposition un laser

à électrons libres (SwissFEL Project, <http://www.psi.ch/swissfel/>) actuellement en construction au PSI. La plateforme du PSI est donc un outil précieux pour toute la communauté de la biologie des systèmes et pour tous les biologistes intéressés par la structure, la fonction et les interactions des biomolécules dans la cellule. Le BMR collabore déjà avec un certain nombre de partenaires de l'industrie pharmaceutique pour étudier le mécanisme d'activation des GPCRs.

Le BMR@PSI: analyses de la structure et de la fonction de protéines

Au BMR, nous étudions en détail les protéines et les complexes protéi-

suite en page 3

suite de la page 2

Institut Paul Scherrer

ques. Afin d'étudier les protéines dans leur environnement naturel, nous utilisons diverses techniques de caractérisation *in vitro* et *in vivo*, parmi lesquelles on trouve des analyses fonctionnelles biochimiques en milieu isolé ainsi que des techniques d'imagerie dynamique sur cellules vivantes.

Il faut obligatoirement connaître la structure atomique des macromolécules étudiées pour comprendre leur fonction au niveau moléculaire. À cette fin, on visualise les protéines au moyen d'analyses structurales à rayon X, SAXS et ME. Cependant, pour obtenir des structures protéiques de haute résolution, il faut d'abord fabriquer des cristaux de protéines.

On applique des technologies ultramodernes pour la production de protéines ainsi que pour les analyses biochimiques et biophysiques. La robotique, qui permet déjà l'automatisation des procédures de détermination structurale, est également appliquée pour analyser la cristallisation protéique. Dans ce travail, le BMR collabore étroitement avec le groupe de Cristallographie Macromoléculaire (MX) du SLS. La présence d'une source synchrotron de dernière génération sur le campus du PSI est un énorme avantage pour l'obtention rapide de données de diffraction de grande qualité pour des solutions ou des cristaux. Un tiers du temps d'utilisation de notre plateforme est dédié aux projets internes, un autre tiers à des projets de collaborations, et nous offrons à présent nos services aux groupes de recherches externes pendant le tiers restant.

Au BMR, nous avons préparé des échantillons de protéines adaptés au projet de laser à électrons libres, le SwissFEL, qui sera opérationnel au PSI dans un futur proche. Le SwissFEL va émettre des impulsions courtes de rayons X extrêmement puissantes et permettre l'analyse structurale et dynamique de divers biomatériaux. Il contribuera substantiellement au progrès de la science des matériaux et de l'exploration des constituants des organismes vivants.

Les procédures pré-citées sont expliquées plus en détail ci-dessous.

Du gène à la protéine

Il est possible de produire des quantités de protéines suffisantes en moins de 3 mois. Des systèmes d'expressions bactériens, de levure, d'insecte ou mammi-

Résumés des principaux axes de recherche au BMR

Biologie cellulaire moléculaire

La formation de vaisseaux sanguins et lymphatiques des organismes multicellulaires est orchestrée par divers facteurs de croissance et de différenciation, à l'instar des facteurs de croissance endothéliale vasculaire ou VEGFs. Notre groupe étudie la manière dont ces molécules activent leurs récepteurs par l'analyse de la structure tri-dimensionnelle des complexes qu'elles forment avec leurs récepteurs.

Les interactions protéine-protéine

Les interactions entre protéines se situent au cœur des processus de la vie. Au moyen d'analyses cristallographiques et en combinaison avec des techniques biochimiques et biophysiques, nous focalisons notre attention sur l'analyse de ces interactions. Nous plaçons un accent particulier sur les interactions des protéines qui régulent la dynamique du squelette cellulaire.

Les récepteurs couplés aux protéines-G

Grâce à la microscopie électronique et à la cristallographie à rayon X, nous sommes parvenus à déterminer la structure de la rhodopsine, un pigment visuel appartenant à la classe des récepteurs couplés aux protéines-G ou GPCRs qui jouent un rôle central en biologie. Nous avons également élucidé la structure du récepteur à l'hormone du stress, l'adrénaline, qui régule le rythme cardiaque et joue un rôle crucial dans le traitement de l'asthme.

Structure et fonction des protéines membranaires

Bien que les transporteurs, les protéines-canaux et les GPCRs soient des protéines membranaires de fonctions différentes, elles ont ceci de commun qu'elles agissent comme des passerelles de communication à travers les membranes cellulaires. Afin d'élucider les mécanismes moléculaires à l'oeuvre, nous voulons déterminer la structure et la fonction des protéines membranaires par cristallographie à rayon X, diffraction des rayons X aux petits angles ainsi qu'avec des techniques biochimiques et biophysiques.

Bioinformatique structurale

Des programmes informatiques permettent aux chercheurs d'extraire des informations à partir des structures protéiques déterminées par voie expérimentale, facilitant l'interprétation des résultats et la conception de nouvelles expériences. Nous étudions les interfaces d'interaction protéine-protéine ainsi que les processus intracellulaires déclenchés lorsque des substances spécifiques se lient aux récepteurs couplés aux protéines-G sur la membrane cellulaire.

Des nanostructures pour les bioanalyses

Des analyses électrochimiques permettent d'étudier la fonction de protéines membranaires reconstituées au sein de bicouches lipidiques libres. Nous souhaitons établir un système de test versatile pour mener des analyses cinétiques des protéines membranaires.

La plupart des projets sus-mentionnés, avant tout ceux qui traitent des GPCRs, peuvent déboucher sur la découverte de nouveaux traitements contre de nombreuses maladies.

ères adaptés sont placés dans une plaque de microtitration permettant un clonage parallèle efficace. Des séquences d'acides aminés spéciales sont ajoutées à la fin des protéines recombinantes et permettent leur purification en une seule étape comme la vérification de leur présence avec des anticorps.

Nous fabriquons les complexes de protéines grâce à une plateforme automatisée de co-expression protéique récemment développée dans nos laboratoires. Notre installation peut produire des échantillons de protéines avec un marquage isotopique pour une analyse de spectrométrie à résonance ma-

suite en page 4

suite de la page 3

Institut Paul Scherrer



Le SLS, l'un des synchrotrons les plus perfectionnés au monde.

Photo: PSI

gnétique nucléaire (RMN). On procède ensuite à la caractérisation biophysique et au criblage de cristallisation des protéines recombinantes purifiées.

Des cristaux de haute qualité

Des cristaux de protéines de haute qualité sont un prérequis pour une analyse de haute résolution de la structure par cristallographie à rayon X. Les conditions de cristallisations optimales sont déterminées par un robot qui évalue rapidement la qualité de cristaux tests fabriqués en mini volumes par un autre robot. L'optimisation de la qualité des cristaux est ensuite répétée au SLS jusqu'à obtention de cristaux qui produisent des données de haute qualité. Cette méthode est particulièrement indiquée pour les projets d'analyses de grands complexes multiprotéiques et de protéines membranaires.

La plateforme technologique BMR-SLS

Au PSI, nous avons mis sur pied une installation complète pour la production et l'analyse de protéines. Sur place, ce pipeline d'investigation couvre toutes les étapes allant du design d'expérience au clonage de vecteurs d'expressions en passant par l'expression, la purification, la caractérisation biophysique et l'analyse structurale des protéines. Quelle que soit la protéine d'intérêt, notre plateforme est conçue pour produire des quantités de biomatériau très pur à l'échelle des milligrammes.

En ajustant divers paramètres par criblage dans notre plaque de microti-

tration à 96 trous (séquence du gène, vecteur d'expression, etc.), nous pouvons déterminer les conditions optimales d'expression pour la plupart des protéines rapidement et avec efficacité, y compris pour les complexes multi-gènes. Un certain nombre de techniques et d'appareils différents sont à disposition au BMR: un robot manipulateur de liquide Tecan Freedom Evo II pour le clonage et le criblage d'expression/solubilité, plusieurs systèmes automatisés de purification de protéines Äkta FPLC et plusieurs appareils pour la caractérisation de solutions de protéines purifiées. On peut également tirer avantage d'un calorimètre de titration isotherme et d'un spectromètre à fluorescence



Le BMR pour la synthèse de protéines à haut débit

pour la quantification des interactions protéiques. Il est possible de surveiller la genèse de grands complexes protéiques au moyen d'un laser à diffraction multi-angulaire (SAXS). De plus, un spectromètre de dichroïsme circulaire permet d'évaluer rapidement si les protéines sont pliées de façon adéquate. Le groupe MX dispose de deux lignes

de faisceaux à onduleur de haute performance ainsi que d'une ligne de faisceaux à aimants de courbure de dernière génération pour la cristallographie des protéines.

Cette infrastructure attire des groupes de recherches éminents et des usagers de l'industrie du monde entier.

Prochainement, aussi des analyses dynamiques

Grâce à ses lignes de faisceaux, le SLS offre plusieurs options pour l'imagerie d'échantillons biologiques, de l'échelle atomique à l'échelle cellulaire. En collaboration avec le BMR, le groupe MX développe également un système de transport de microvolumes de fluides. En peu de temps, ceux-ci peuvent être transportés vers les appareils du SLS et leurs protéines et complexes protéiques analysés par SAXS. Les installations seront agrandies dans le futur par l'aménagement de nouveaux appareils pour l'analyse dynamique d'interaction protéine-protéine et pour l'étude des changements structuraux rapides sous diverses conditions.

En marge de cet ambitieux programme d'infrastructure, la recherche du MX se concentre sur le développement de méthodes cristallographiques comme la microcristallographie, la spectrométrie optique des molécules dans les cristaux ainsi que des méthodes de diffraction améliorées pour des détecteurs à pixels hybrides. Le groupe MX apporte aussi son soutien aux chercheurs versés dans la recherche non-cristallographique pour leurs projets de biologie structurale.

Les nouveaux Doctorats interdisciplinaires (IPhDs)

Le Fonds National Suisse a récemment approuvé la prolongation d'un soutien aux doctorats interdisciplinaires. Les étudiants choisis, qui seront supervisés par des mentors de plusieurs disciplines, vont être désignés prochainement. Vous trouverez ci-dessous des informations complémentaires au sujet des IPhDs.

An integrated biophysical model of phototropism in the *Arabidopsis* hypocotyl

Mentors
Prof. Richard Smith
 Université de Berne
Prof. Christian Fankhauser
 Université de Lausanne

Detection and prediction of neural structures in fluorescence images using correlative light/electron microscopy

Mentors
Prof. Thomas Vetter
 Université de Bâle
Dr. Thomas Oertner
 Institut Friedrich Miescher

Ensemble modeling of the Notch/p53 interactions in keratinocytes and experimental validation

Mentors
Dr. Heinz Wolfgang Koepl
 EPF Lausanne
Prof. Gian-Paolo Dotto
 Université de Lausanne

Imaging the interactions between transcription factors and DNA

Mentors
Prof. Demetri Psaltis
Prof. Bart Deplancke
 EPF Lausanne

Metabolic network governing energy supply and carbon sources in *Plasmodium falciparum*

Mentors
Prof. Dominique Soldati-Favre
 Université de Genève
Prof. Vassily Hatzimanikatis
 EPF Lausanne

Nanoscale imaging of synaptic connectivity in the *Drosophila* larva

Mentors
Prof. Simon Sprecher
Prof. Frank Scheffold
 Université de Fribourg

Quantifying the activity contribution of individual matrix metalloproteinases (MMPs)

Mentors
Prof. Christian Heinis
 EPF Lausanne
Dr. Hermann Wegner
 Université de Bâle

Simultaneous determination of protein levels and their exposure to mechanical stress in the wing imaginal disc of *Drosophila*

Mentors
Dr. Christof Aegerter
Prof. Konrad Basler
 Université de Zurich

Single cell microfluidic imaging for spatial mapping and quantification of gene expression in an in vivo model of bone adaptation

Mentors
Prof. Ralph Müller
Prof. Petra Dittrich
 EPF Zurich

Systems biology of angiogenesis; modeling of vessel formation in cultured endothelial cells

Mentors
Prof. Kurt Ballmer-Hofer
 Institut Paul Scherrer
Prof. Petros Koumoutsakos
 EPF Zurich

Systems modeling of metabolic networks in polyaromatic compound degrading bacteria

Mentors
Prof. Jan Roelof van der Meer
 Université de Lausanne
Prof. Vassily Hatzimanikatis
 EPF Lausanne

The in silico limb: Building a dynamic spatial model for morpho-regulatory signaling interactions during vertebrate organogenesis

Mentors
Prof. Rolf Zeller
 Université de Bâle
Prof. Dagmar Iber
 EPF Zurich

Tissue engineering of a quantifiable 3D in vitro human blood vessel model

Mentors
Prof. Matthias Lutolf
 EPF Lausanne
Prof. Jürgen Brugger
 Université de Zurich

Les nouveaux projets Bridge 2 Industry (BIP)

Le Comité Scientifique de SystemsX.ch a approuvé des nouveaux projets «Bridge 2 Industry». Ces projets durent un an et permettent à des partenaires des milieux académiques et industriels de mener un projet commun. Les subsides s'élèvent à 120'000 CHF. Les projets BIP suivants ont été approuvés:

Titre	Identification of synaptic core pathways as targets for autism treatment	Rule-based models for drug-target identification: the TOR pathway as a case study	Development and application of CHIP-LC-MS technology for systems biology research	Development of a high precision cellular nanoinjection technology: a demonstration with <i>HeLa</i> cells	Simulation and Visualization of Crowding and Combinatorial Signaling
Collaboration entre	Prof. Peter Scheiffele Université de Bâle et Hoffmann - La Roche	Dr. Heinz Koepl EPF Lausanne et Novartis Institute	Dr. Bernd Wollscheid EPF Zurich et Agilent Technologies	Dr. Tomaso Zambelli et Prof. Julia Vorholt EPF Zurich et Cytosurge LLC	Dr. Heinz Koepl EPF Zurich et ScienceVisuals Sarl
Mots-clés	Neuroscience, Autism, Synapse, Mouse models, Pharmacological treatment, Neural development	Computational systems biology, Drug-target identification, Pathway perturbations, Signal transduction	Strategic Partnership, CHIP-LC-MS technology development, Systems Biology, Proteomics	Nanobiotechnology, Single-cell injection, Metabolites, Microengineering, Nanofluidics	Stochastic processes, computational systems biology, spatial simulation, computer graphics, virtual reality
Approuvé	2009	2009	2010	2010	2010

Nouveau Projet Pilote Interdisciplinaire (IPP)

Le Comité Scientifique de SystemsX.ch a ratifié le projet pilote interdisciplinaire suivant. Ce projet d'étude à haut risque va durer un an.

Titre	Systems-level analysis of RAS-driven tumor metabolism across growth conditions - 2D plastic to 3D to xenografts to tumors
Collaboration entre	Prof. Uwe Sauer EPF Zurich et Agius Pharmaceuticals
Mots-clés	Oncology, Metabolomics, In vitro / in vivo cancer models, Ras tumors Metabotyping
Approuvé	2010

Titre	Multidimensional genome organization: correlating 5C and SIM
Co-requérants	Prof. Susan Gasser Institut Friedrich Miescher Dr. Andrzej Stasiak Université de Lausanne
Approuvé	2010

D'où vient l'alcool de la bière? De la levure nourrie de sucre. Les chercheurs de «**YeastX**» tentent d'éclaircir les **processus régulateurs** à l'oeuvre dans ces cellules afin d'en tirer un concept de base pour **la modélisation de phénomènes biologiques** au niveau moléculaire.

Matthias Scholer «Actuellement, nous pouvons mesurer tellement de choses, que c'est au niveau de la compréhension que nous atteignons nos limites». C'est ainsi qu'Uwe Sauer et Jörg Stelling résumant l'un des problèmes centraux de la recherche en biologie systémique. Tous deux savent de quoi ils parlent. Cela fait des années qu'ils étudient les processus métaboliques des cellules de levures avec leurs équipes respectives à l'EPF de Zurich. «De nombreux projets de recherche systémique tentent de répondre à une question bien spécifique, et l'on commet souvent deux erreurs importantes: soit on admet des simplifications drastiques lors du développement du modèle correspondant, soit on accumule d'abord un maximum de données quantitatives avant d'essayer de les intégrer dans un modèle. Or, cela ne fonctionne pas», explique Sauer. «Car les phénomènes biologiques ont une chose en commun: ils sont extrêmement complexes, hautement dynamiques, et se chevauchent les uns les autres. Pour comprendre de tels systèmes, les modèles conceptuels ne suffisent pas». Stelling est quant à lui convaincu que «pour modéliser les phénomènes biologiques, un certain formalisme mathématique est absolument nécessaire. En particulier, il faut faire une analyse théorique du problème au préalable dans le cas où il y a plusieurs possibilités d'explication du mécanisme ou s'il y a de grandes lacunes de savoir».

Une recherche efficace

Le développement d'un modèle avant l'expérience apporte un autre avantage: il rend la recherche plus efficace. «Nous avons des biologistes, qui comprennent le

fond de la question, des analystes, qui savent mesurer avec une très grande précision et des théoriciens en mesure de développer des modèles pour chaque situation. Encore faut-il cependant que ces experts sachent collaborer efficacement», résume Sauer. C'est pourquoi les différents volets d'un projet doivent être mis en accord les uns avec les autres. «Lorsque l'on a développé un modèle, mais qu'il faut ensuite patienter deux ans avant que les données quantitatives soient disponibles, ou que l'on effectue des mesures durant un mois avant d'attendre un an sur le développement du modèle correspondant, c'est frustrant pour toutes les parties», objecte Sauer. Mais si l'accent est déjà placé sur le design de l'expérience au moment de la planification du pro-

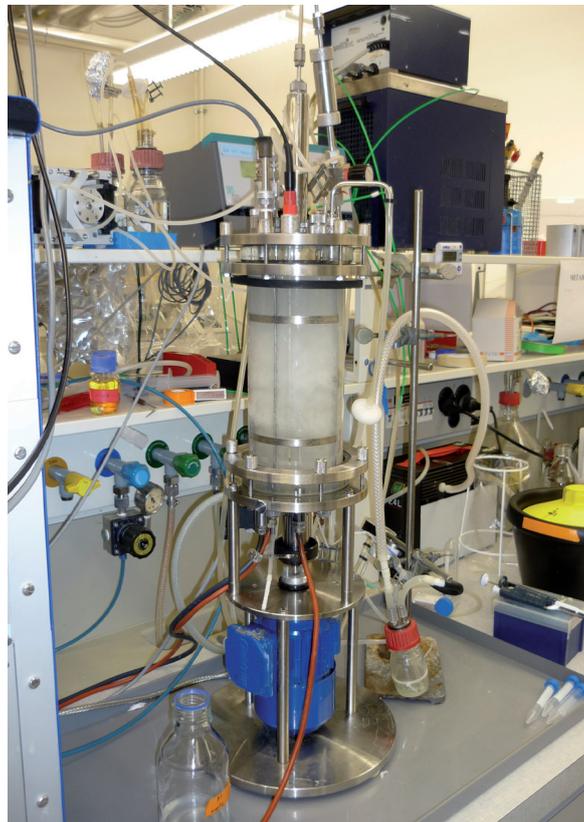
jet, les résultats sont en fin de compte adaptés au modèle et permettent une recherche efficace.

Le métabolisme de la levure comme modèle de base

Le but du projet SystemsX.ch YeastX est aussi de développer une méthode générique de base pour cette approche théorique. «Nous essayons de développer un principe de modélisation qui puisse ensuite être adapté à de nombreux problèmes de biologie systémique», explique Sauer. La levure sert ici d'organisme-système modèle. Cet organisme simple permet non seulement aux chercheurs de mettre en place les expériences nécessaires rapidement, mais aussi notamment d'appliquer les connaissances obtenues

dans la recherche sur des cellules plus évoluées. L'équipe de YeastX se concentre avant tout sur le métabolisme de l'azote et du glucose de la levure. «Ce choix s'explique par le fait que ces voies métaboliques représentent la complexité des systèmes biologiques en général, avec leurs nombreuses interactions et points de recoupement». Même si cela fait longtemps que l'on sait que les levures déclenchent leur production d'alcool en fonction de la concentration de glucose dans leur environnement, il nous reste difficile de comprendre le détail du jeu d'interaction des différents gènes, protéines et métabolites impliqués.

«Depuis cinquante ans, de fortes têtes travaillent sur ce problème. Mais aujourd'hui encore, nous ne comprenons pas comment la cellule mesure la teneur en sucre et comment elle transforme ce signal exactement», explique Uwe Sauer. «Jusqu'à présent, les voies mé-



Bioréacteur en pleine fonction - la base de l'expérience «BIG Y». Photo: YeastX

taboliques furent étudiées sur le plan moléculaire. Les résultats obtenus nous apportent bien sûr une meilleure compréhension quantitative et schématique de plusieurs processus, mais là encore, nous atteignons nos limites».

Incertitudes et limitations

La complexité du métabolisme place les chercheurs devant deux problèmes fondamentaux. D'une part, l'éventail de méthodes expérimentales possibles est limité. D'autre part, il y a une grande part d'incertitude au moment d'élaborer des hypothèses concernant les processus ayant lieu dans les voies de signalisation. En conséquence, il faudrait développer plusieurs modèles pour chaque question avant de tester leur exactitude avec des expériences. Pour éviter ceci, les chercheurs de YeastX subdivisent le métabolisme en plusieurs étapes partielles et déterminent pour chacune d'entre elles l'hypothèse la plus plausible.

«On travaille ainsi avec une attente bien précise en ce qui concerne, par exemple, la dynamique de la transmission d'un signal», simplifie Stelling.

Si les chercheurs parviennent à

développer une méthodologie de modélisation pour ce phénomène de régulation en particulier, elle sera applicable à la plupart des questions en biologie systémique. Car «qu'il s'agisse du métabolisme du glucose ou du développement d'un organe, la plupart des processus biologiques sont déclenchés

par la réaction de la cellule à un signal donné», explique Uwe Sauer. Si les chercheurs apprennent donc dans le détail comment une cellule de levure mesure le taux de glucose présent dans son environnement, comment elle y réagit et déclenche sa production d'alcool, cela ne sera pas seulement utile aux brasseurs.



Les infatigables travailleurs de l'expérience de multiomique dynamique («BIG Y»).

Photo: YeastX

L'équipe «YeastX» se présente:

Le projet RTD «YeastX» regroupe cinq chefs de projet ayant un domaine d'étude différent:

- **Uwe Sauer** dirige le projet YeastX. Son équipe développe de nouvelles méthodes de mesures quantitatives assistées par ordinateur pour la détermination des processus métaboliques dans la levure.
- **Jörg Stelling** est bioinformaticien à l'EPF de Zurich. Il se concentre sur la simulation par ordinateur des voies métaboliques, la modélisation de processus dynamiques dans la cellule et sur la transduction des signaux.
- **Michael Hall** est chercheur au Biozentrum de l'Université de Bâle. YeastX peut s'appuyer sur ses solides connaissances en matière de transmission des signaux cellulaires.
- **John Lygeros** (EPFZ) apporte son expérience dans les techniques de commande pour la modélisation de systèmes complexes incertains.
- **Ruedi Aebersold** (EPFZ) contribue au projet avec sa longue expérience en protéomique quantitative.

«YeastX – Towards an Understanding of Nutrient Signaling and Metabolic Operation» en un clin d'oeil



YeastX
Towards an Understanding
of Nutrient Signaling
and Metabolic Operation

Direction	Prof. Uwe Sauer (EPF Zurich)
Groupes de recherche impliqués:	Prof. Ruedi Aebersold (EPFZ), Prof. Joachim Buhmann (EPFZ), Dr. Matthias Heinemann (EPFZ), Prof. John Lygeros (EPFZ), Prof. Matthias Peter (EPFZ), Dr. Berned Rinn (D-BSSE), Prof. Jörg Stelling (EPFZ), Prof. Andreas Wagner (Université de Zurich), Prof. Mike Hall (Université de Bâle)
Nombre de groupes de recherche:	10
Rapport chercheurs : Administrateurs	30 : 0,5
Rapport biologistes : non-biologistes	50 : 50
Budget total (2008-2011)	12'371'000, dont 5'984'000 CHF de SystemsX.ch

«Systems Biology of Development» - Une conférence au Monte Verità met en évidence les succès et le rayonnement international de SystemsX.ch

par Ernst Hafen et Silvia Gluderer (EPFZ)
 «Ce fut une conférence fantastique et une excellente opportunité de réunir les théoriciens et les expérimentateurs qui s'intéressent à la formation de motifs et à la morphogénèse. Nous disposons à présent de nouveaux outils pour aborder de plus en plus les aspects physicochimiques et systémiques des modèles expérimentaux classiques tels que l'embryon de mouche au stade blastoderme. D'autre part, nous réalisons le besoin de développer de nou-

des échanges à propos des nouveaux résultats, des méthodes, technologies, modèles et problèmes actuels de la biologie systémique des processus développementaux.

Le développement en ligne de mire

Les raisons évoquées de se concentrer sur les approches systémiques pour l'étude de questions de biologie développementale étaient: (i) Le développement de l'oeuf en organisme s'est établi au cours de l'évolution pendant des millions d'années. (ii) Durant les 30 dernières années, des organismes modèles (p.ex. la *Drosophile* et *Arabidopsis*) ont livré des données génétiques exceptionnelles formant une base unique pour une approche systémique. Ces mêmes raisons ont convaincu un groupe d'experts internationaux d'approuver le financement des deux projets RTD Plant Growth et WingX en 2008, ainsi que conduit l'EMBO, le centre de conférence Stefano Franscini de l'EPFZ (CSF) et SystemsX.ch

à soutenir une conférence de biologie systémique focalisée sur les processus développementaux en 2010. En tant que co-organisateurs, Konrad Basler (Université de Zurich), Markus Affolter (Université de Bâle) et Michael Levine (University of California, Berkeley, USA) ont élaboré le programme scientifique. Ils sont parvenus à faire venir en tant

que conférenciers des scientifiques de renom en provenance de Suisse et de l'étranger.



Scott Fraser, California Institute of Technology, US.



Auditeurs dans la salle de conférence.

Photo: E. Hafen

velles théories, outils informatiques et approches expérimentales pour mieux appréhender la nature multi-échelle des tissus et de l'organogénèse», commente Stas Shvartsman (Lewis Sigler Institute, Princeton). La conférence a eu lieu du 16 au 20 août 2010 sur le Monte Verità à Ascona.

Ce sont Ernst Hafen, Professeur à l'EPF de Zurich et chef du projet WingX ainsi que Cris Kuhlemeier, Professeur de l'Université de Berne et chef du projet Plant Growth qui ont organisé la conférence. Ils souhaitaient proposer une plateforme, d'une part pour la discussion des approches pour l'étude des mécanismes développementaux menant de l'oeuf à l'organisme pluricellulaire, et d'autre part pour présenter les résultats des projets RTD WingX et Plant Growth à un public international. Pendant quatre jours, les participants ont eu



Cris Kuhlemeier (tout à droite) - session de posters. Photo: E. Hafen

Des participants du monde entier

Le 16 août, près de 120 scientifiques de plusieurs disciplines comme la biologie du développement, la génétique, les mathématiques, l'informatique, la physique et les sciences de l'ingénierie se sont réunis sur le Monte Verità. Parmi les participants se trouvaient environ 30 % de femmes. Quelque 20% des participants venaient de Suisse, une part équivalente d'Allemagne et 17% d'États non-européens (USA, Japon, Israël etc.). Environ la moitié des participants pratiquent la recherche dans le domaine animal, et l'autre dans le domaine végétal. Les organismes-modèles *Drosophila melanogaster* (mouche du vinaigre) et *Arabidopsis thaliana* (fausse arabe) étaient particulièrement bien représentés. Les deux sessions de poster et plus de 40 présentations ont joui d'une forte affluence, et il régna un climat d'échanges scientifiques animés. Pour le lancement des conférences, Michael Levine a parlé d'une analyse de la précision transcriptionnelle à l'échelle du génome dans l'embryon de la *Drosophile*, et Magnus Nordborg (Gregor Mendel Institut, Vienne) conclut l'événement trois jours plus tard avec une présentation de la génétique systémique dans *Arabidopsis*. D'autres points

Deux Professeurs primés



Christian Lüscher.

Christian Lüscher de l'Université de Genève est l'un des deux lauréats du Prix Cloëtta cette année.

Ce prix récompense chaque année depuis 1974 des personnalités suisses et étrangères, méritantes par leurs travaux de recherche médicale. Lüscher le reçoit pour ses études sur les mécanismes cellulaires de la dépendance aux médicaments et aux drogues.

Ce chercheur est également actif au sein du projet RTD «Neurochoice» de SystemsX.ch.



Ruedi Aebersold.

Ruedi Aebersold se voit attribuer le «Herbert A. Sober Lectureship» de cette année. Ce prix est accordé aux auteurs de travaux exceptionnels contribuant au développement des méthodes et des technologies de la recherche biochimique et biomoléculaire. Aebersold est l'un

des pionniers de la protéomique et Professeur de biologie systémique moléculaire à l'EPFZ et à l'Université de Zurich. Il est en outre président du Comité scientifique de SystemsX.ch et chef du projet RTD «PhosphoNetX».

suite de la page 8

Conférence au Monte Verità
forts furent par exemple la présentation par Veronica Grieneisen (John Inne Center, Norwich, UK) de ses expériences et des données théoriques concernant le rôle d'une phytohormone, l'auxine, dans la formation de cellules qui s'emboîtent comme un puzzle dans les feuilles d'*Arabidopsis* ou le comportement pulsatoire de groupements de cellules qui participent à la fusion dorsale de l'épiderme dans l'embryon de la drosophile découvert par Damian Brunner (EMBL, Heidelberg) grâce aux dernières techniques de vidéomicroscopie.

Deux doctorants primés

Cette année, le «Young Bioinformatician Award» est attribué à Aitana Morton de Lachapelle. Cette doctorante de 27 ans travaille au sein du groupe «Computational Biology» mené par le Professeur Sven Bergmann à l'Université de Lausanne. De Lachapelle est primée pour ses travaux sur les mécanismes qui déterminent la fonction des cellules.

Le «Young Bioinformatician Award», doté de 10'000 francs suisses, est accordé par l'Institut Suisse de Bioinformatique (SIB) à des jeunes chercheurs qui se focalisent sur l'analyse assistée par ordinateur de processus et de structures biologiques.

Le SIB a décoré un deuxième étudiant en doctorat. À 27 ans, Rajesh Ramaswamy a reçu le «Best Graduate Paper Award 2010». Ce prix doté de 5'000 francs va chaque année à un jeune chercheur dont le travail apporte une contribution importante dans le domaine de la bioinformatique et de la biologie assistée par ordinateur. Ramaswamy fait partie



Aitana Morton de Lachapelle et Rajesh Ramaswamy.

du groupe MOSAIC du Professeur Ivo Sbalzarini de l'EPF de Zurich. Le travail primé s'intitule «A new class of highly efficient exact stochastic simulation algorithms for chemical reaction networks».

De retours positifs

Ainsi que le souligne la citation de Sven Bergmann (Lausanne), la relation entre systèmes végétaux et animaux et la mise en rapport des technologies, de la théorie et de la génétique des populations furent perçus comme uniques et novateurs: «J'ai particulièrement apprécié qu'il y ait tant des participants de WingX que de Plant Growth. Ces deux projets RTD font face à des défis similaires dans la simulation de tissus en croissance, et il était tout à fait heureux qu'ils puissent échanger leurs expériences sur ces deux organismes-modèles différents. Les orateurs externes ont donné d'excellentes conférences – et le placement de la génétique en fin de programme fut un moment fort qui correspond tout à fait à la vision que je me fais du futur d'une modélisation qui intègre aussi la variabilité des phénotypes et des génotypes dans les processus biologiques que nous étudions».

En raison des excellents retours, les organisateurs envisagent de reconduire la conférence dans deux ans.

Le Fonds National (FNS) propose de prolonger SystemsX.ch en 2012-2016

«Le FNS est d'avis qu'il faut sans conteste reconduire SystemsX.ch pour quatre ans supplémentaires». La commission du FNS parvient à cette conclusion après examen du planning 2012-2016 établi par SystemsX.ch. Le Secrétariat d'État à l'éducation et à la recherche (SER) a confié au FNS la tâche d'évaluer le planning de SystemsX.ch. Le Conseil de recherche du FNS est convaincu que le

temps nécessaire à l'ancrage des mesures structurelles et à la sécurisation de la relève ne serait pas suffisant dans le cas d'un arrêt en 2011.

Pour la période à venir, la Commission conseille à SystemsX.ch de promouvoir la formation de structures, le soutien de la relève et la collaboration avec l'industrie de façon ciblée.

Rapide, précis et polyvalent

Des mesures précises en quelques minutes – tel est l'objectif d'une nouvelle collaboration entre AB SCIEX et l'Institut de biologie systémique moléculaire de l'EPF de Zurich, partiellement dans le cadre des projets RTD de SystemsX.ch YeastX et LiverX.

Deux chercheurs de l'EPFZ, Nicola Zamboni et Uwe Sauer, travaillent dans ce projet à un saut quantique dans le domaine de la métabolomique. Leurs travaux sont soutenus par le principal fabricant de systèmes analytiques, la compagnie AB SCIEX. Les deux



Le spectromètre «QTRAP 5500».

Photo AB SCIEX



scientifiques se basent sur «QTRAP 5500», un spectromètre de masse déjà utilisé en protéomique et en lipidomique. Cette plateforme de mesure d'un seul tenant contient un accélérateur linéaire de dernière génération capable de mesures aussi exceptionnellement rapides que précises, adaptable à plusieurs procédés de mesure différents. Le but du projet est de conjuguer la polyvalence de cet appareil aux nouvelles techniques de séparation et de bioinformatique afin d'établir de nouveaux standards dans l'analyse de métabolites.

Sur le long terme, ils visent le développement d'un procédé de mesure standardisé et généralisé qui puisse être mis en oeuvre dans n'importe quel centre de recherche à travers le monde. Les chercheurs sont convaincus de pouvoir ainsi poser les bases d'une recherche plus efficace dans le domaine des systèmes biologiques complexes.

msc

Le Glossaire de SystemsX.ch

Projet de recherche, de technologie et de développement (RTD project): Projet phare de SystemsX.ch. Durée de plusieurs années.

Projet pilote interdisciplinaire (IPP): Recherche à risque. Durée 1 an.

Doctorat interdisciplinaire (IPhD): Durée de 3 à 4 ans.

Board of Directors (BoD): Le plus haut comité de gestion stratégique de SystemsX.ch réunissant tous les présidents, recteurs et directeurs des institutions concernées.

Scientific Executive Board (SEB): Comité opérationnel composé de scientifiques des institutions concernées.



SystemsX.ch
The Swiss Initiative in Systems Biology

Un au revoir à Franziska Biellmann

Fanziska Biellman a commencé à travailler pour SystemsX.ch en septembre 2007. Depuis ce temps, le bureau de management a non seulement appris à apprécier ses connaissances en biologie et ses compétences linguistiques (l'anglais est sa langue maternelle), mais aussi sa polyvalence et sa flexibilité. Elle s'est en particulier consacrée à la forma-

tion des doctorants et à la supervision des finances des projets. Elle s'est toujours montrée disponible lorsqu'il y avait besoin d'un coup de main supplémentaire. Nous te remercions de ton engagement.

À partir du mois d'octobre 2010, Franziska va occuper un nouveau poste à Bâle. SystemsX.ch lui souhaite beaucoup de joie et de succès.

VDM



Franziska Biellmann.

Conférences et événements

Octobre 10-15, 2010	International Conference on Systems Biology	Édimbourg, UK
Novembre 1-2, 2010	All-SystemsX.ch-Day 2010	Genève, Suisse
Novembre 24-26, 2010	Int. Conference on Biological Science and Engineering	Venise, Italie
Décembre 5-7, 2010	3rd World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cells	Shanghai, Chine
Janvier 15-20, 2011	Mycobacteria: Physiology, Metabolism and Pathogenesis	Vancouver, Canada
Février 21-26, 2011	Neurodegenerative Diseases	Taos/Nouveau Mexique, USA
Mars 6-11, 2011	Stem Cells, Cancer and Metastasis	Keystone, Colorado, USA

MENTIONS LÉGALES

DMV Matthias Scholer (msc)
Journaliste scientifique
Tel: +41 44 632 42 77
Matthias.Scholer@SystemsX.ch

Natalia Emery Trindade (NET)
Communications
Tel: +41 44 632 02 50
Fax: +41 44 632 15 64
Natalia.Emery@SystemsX.ch

Dr. Daniel Vonder Mühll (VDM)
Managing Director
SystemsX.ch
Tel: +41 44 632 78 88
Daniel.Vondermuehll@SystemsX.ch

SystemsX.ch
Clausiusstr. 45 CLP D 7
CH-8092 Zurich
Web: www.SystemsX.ch

Pour s'inscrire à la newsletter:
Natalia.Emery@SystemsX.ch