



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Evaluation de l'AERES sur l'unité:
Enzymologie de l'ARN
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université Pierre et Marie Curie - Paris 6



Mars 2013



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

- Critère 1 - C1 : Production et qualité scientifiques ;
- Critère 2 - C2 : Rayonnement et attractivité académique ;
- Critère 3 - C3 : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;
- Critère 4 - C4 : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;
- Critère 5 - C5 : Implication dans la formation par la recherche ;
- Critère 6 - C6 : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport a obtenu les notes suivantes.

- Notation de l'unité : **Enzymologie de l'ARN**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
B	NN	NN	NN	NN	A



Rapport d'évaluation

Nom de l'unité: Enzymologie de l'ARN

Acronyme de l'unité:

Label demandé: Equipe d'accueil (EA) UPMC (Paris 6)

N° actuel.:

Nom du directeur
(2012-2013):

Name of Project Leader
(2014-2018): M. Codjo HOUNTONDJI

Membres du comité d'experts

Président : M. Philippe DUMAS, IBMC-CNRS, Strasbourg

Experts :

M. Guido CAPITANI, Institut Paul SCHERRER, Villigen, Suisse.

M. Stefano MARZI, IBMC-CNRS, Strasbourg

M^{me} Annie MOUGIN, CNRS, Université P. Sabatier, Toulouse

M. Luc PAILLARD, CNRS, Université Rennes 1

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M^{me} Sylvette TOURMENTE

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M Paul INDELICATO, UPMC



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité :

L'évaluation a porté sur la demande de constitution d'une équipe d'accueil, composée de 6 personnes venant de 3 structures différentes situées à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC, Paris 6), 4, Place Jussieu 75005 Paris.

Equipe de direction :

M. Codjo HOUNTONDI, Professeur de Biochimie et Biologie Moléculaire

Nomenclature AERES :

SVE1_LS1

Molecular and structural biology, biochemistry

Effectifs de l'unité :

Effectifs de l'unité	Number as at 30/06/2012	Number as at 01/01/2014	2014-2018 Number of project producers
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	2	2	3
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	4	4	
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)			
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)			
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)			
TOTAL N1 à N6	6	6	3

Taux de producteurs	100.00 %
---------------------	-----------------



Effectifs de l'unité	Number as at 30/06/2012	Number as at 01/01/2014
Doctorants	0	0
Thèses soutenues	2	0
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	0	0
Nombre d'HDR soutenues	2	2
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2

2 • Appréciation sur l'unité

L'évaluation a porté sur la demande de constitution d'une équipe d'accueil à partir de trois composantes distinctes :

- thématique '*Fonctionnement du ribosome et aspects thérapeutiques*'
- thématique '*ARN polymérase ARN-dépendante et développement embryonnaire d'amphibiens*'
- thématique '*Bioinformatique*'

Ces trois composantes sont portées par des personnes qui se connaissent depuis longtemps (et ont déjà eu l'occasion de collaborer), mais elles n'ont jamais été regroupées dans la même équipe. L'analyse qui suit est donc d'abord déclinée composante par composante, puis au niveau global.

Points forts et possibilités liées au contexte :

Le porteur de la première composante, également chef de l'équipe, a une forte et ancienne maîtrise des méthodes biochimiques qui sont souvent délaissées au profit de méthodes 'modernes'. Ces chercheurs sont des spécialistes des méthodes de pontages chimiques, soit par formation d'une base de Schiff entre un aldéhyde (e.g. dialdéhydes générés par oxydation d'un ribose 3' terminal) et une amine (e.g. sur une lysine), soit par pontage photo-induit entre une thioUridine et une autre base. La très bonne maîtrise de ces méthodes a permis récemment à ce groupe d'identifier clairement au sein du ribosome humain un pontage entre le CCA 3'-terminal d'un ARNt et une lysine de la protéine L36A (protéine conservée chez les eucaryotes et archaebactéries). Le grand intérêt de ce résultat est que ce pontage a lieu à proximité immédiate d'un motif GGQ très conservé, motif qui se retrouve dans les facteurs de terminaison qui induisent l'hydrolyse du dernier ARNt et de la chaîne polypeptidique. Ceci conduit à émettre l'hypothèse qu'une telle activité pourrait être présente sur cette protéine L36A. Par ailleurs, cette protéine est méthylée sur le résidu K qui pontage l'ARNt et l'efficacité de pontage est modulée par cette méthylation ; enfin cette protéine est surexprimée dans certains cancers ce qui ouvre des perspectives « cible et régulation » qui pourraient compléter l'intérêt du rôle de cette protéine ribosomale.

Le groupe développant la deuxième thématique a détecté *in vivo* (dans l'ovocyte et l'embryon d'amphibien, xénope et axolotl) une activité ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) sur des ARN exogènes. Ceci a conduit ces chercheurs à émettre l'hypothèse et à vérifier que la même activité s'exerçait sur les ARN d'origine maternelle. Ils ont pu mettre au point un système expérimental *in vitro* à partir d'extraits acellulaires d'œufs d'amphibiens présentant une activité RdRp. Un tel résultat ouvre la voie à une purification et une caractérisation de cette RdRp. Des activités RdRp ont jusqu'à présent été caractérisées chez plusieurs organismes, mais pas chez un vertébré, les recherches effectuées par d'autres groupes (en particulier par une approche génomique), étant restées pour le moment sans succès. Si l'existence de cette RdRp était avérée, il s'agirait d'une avancée majeure.

Le responsable de la troisième composante a des compétences importantes en bioinformatique qui lui permettent de s'attaquer à des problèmes allant de l'évolution des protéines par analyse de symétries internes à des analyses théoriques utilisant la théorie des graphes. Ces compétences sont un atout important pour le reste du projet de l'équipe.



Points à améliorer et risques liés au contexte :

Si les résultats de pontage sur le ribosome sont incontestablement intéressants, l'interprétation qui en a été présentée est problématique. En effet, elle repose sur une mise en cause radicale du mécanisme catalytique du ribosome qui ne serait pas un ribozyme puisque, selon C. Hountondji et ses collaborateurs, L36A serait seule responsable du mécanisme catalytique. Ceci est problématique à double titre parce qu'il ne fait plus aucun doute après la résolution de la structure du ribosome de levure que la protéine L36A n'est pas dans le 'Peptidyl Transfer Center' (PTC) et, ensuite, parce que s'enfermer dans cette interprétation interdit de poser les bonnes questions sur le rôle éventuel de L36A.

Par ailleurs, les expériences analogues avec des ribosomes procaryotes ont révélé un pontage (beaucoup moins net que pour L36A) de l'ARNt sur L7/L12. Que L7/L12 ne puissent être considérées comme participant au PTC est encore plus évident que pour L36A au vu des nombreux résultats de cristallographie et de microscopie électronique. Par conséquent, ces résultats de pontage sont très peu convaincants (les risques d'artefact sont réels) et le projet de comparer L7/L12 et L36A ne semble donc pas pertinent. Il en découle que le projet de recherche d'antibiotiques fondé sur ces observations doit être considéré avec une très grande circonspection.

Le deuxième projet présenté apparaît comme pertinent et parfaitement justifié dans son principe. Le comité a néanmoins fait part de quelques craintes sur sa faisabilité au vu des forces actuelles de l'équipe.

Enfin, si les compétences en bioinformatique mises en œuvre pour la troisième composante sont évidentes et les résultats obtenus intéressants, il apparaît que le projet présenté (essentiellement sur les protéines) est quelque peu excentré par rapport aux besoins des deux autres composantes qui sont focalisées sur l'ARN.

Au niveau global, on ne saurait occulter les réels problèmes qui sont apparus entre l'équipe voulant se constituer et son environnement (autant avec les tutelles universitaires qu'avec la direction du laboratoire actuel de deux membres de la future équipe). Le comité ne peut, et ne veut, en aucun cas se prononcer sur ces problèmes en tant que tels car ils débordent largement le cadre strictement scientifique. En revanche, le comité ne peut que déplorer les conséquences graves de cet état de fait, à savoir l'absence d'étudiants en thèse et surtout de financement. A ce niveau, il ne saurait être tenu pour évident que cette situation est le seul fait des membres de l'équipe évaluée. Elle pourrait bien révéler aussi les faiblesses du système dans son ensemble et les difficultés réelles à faire évoluer une grosse structure universitaire. Si le comité ne peut aller au-delà de ces remarques, il tient néanmoins à témoigner de la détermination montrée par des enseignants-chercheurs confrontés à de grandes difficultés matérielles.

Recommandations :

Le comité est unanime pour recommander à l'équipe d'abandonner la mise en cause radicale de la thèse selon laquelle le ribosome est un ribozyme. Il lui est fortement suggéré de se focaliser sur la signification du motif GGQ ponté dans L36A. A cet égard, les discussions qui ont eu lieu au cours de la visite sont d'une grande importance. L'attention du groupe ribosome est aussi attirée sur le fait que des tests *in vitro* avec une protéine L36A isolée du ribosome pourraient ne pas être pertinents du fait qu'une grande partie de cette protéine ne sera pas structurée en solution. En revanche, une alternative très intéressante est apparue par l'étude de la protéine homologue (Rpl42) du ribosome de levure rendue possible grâce à une collaboration mise en place avec une équipe japonaise qui a récemment identifié la méthylase responsable de la modification du résidu K qui lie l'ARNt. L'utilisation de ribosomes contenant des mutants de cette protéine devrait permettre rapidement de mieux comprendre la fonction de celle-ci.

Par ailleurs, le comité suggère d'abandonner la piste de recherche d'antibiotiques jugée sans fondement (cf paragraphe précédent). En revanche, il lui est difficile de se prononcer sur la question des tests de molécules anticancéreuses ciblant la protéine L36A, tests en cours avec une équipe de l'hôpital Avicenne de Bobigny.

Sur la recherche d'une RdRp de vertébrés, le comité suggère de se concentrer sur le Xénope dont le génome est connu et correctement annoté. Grâce au rapprochement entre le groupe Hountondji et le groupe Andéol, l'équipe dans son ensemble a vraisemblablement les compétences nécessaires pour mener à bien le volet protéomique du projet (purification et identification par spectrométrie de masse du peptide porteur de l'activité RdRp). Concernant l'identification des ARN produits de cette activité RdRp, le comité suggère de collaborer avec une équipe compétente en transcriptomique sur la génération (purification d'ARN et construction de banque) et le traitement (bioinformatique) des données de séquençage à haut débit. Au vu des faibles forces actuelles de l'équipe, il est recommandé d'éviter la dispersion thématique et le comité émet des réserves sur la pertinence de l'étude des RdRp chez l'ascidie.



Les recommandations pour le travail de bioinformatique sont fondées d'une part sur l'observation que la comparaison L7/L12 et L36A ne semble pas pertinente et, d'autre part, sur l'anticipation de besoins importants sur le projet RdRp lorsque les données de 'deep sequencing' seront là. Dans la mesure où la composante bioinformatique est essentielle pour le succès de la recherche sur cette RdRp, le responsable de cette thématique devra probablement équilibrer au mieux son travail entre cette thématique prometteuse et ses recherches et développements plus personnels.

Au niveau global le comité insiste fortement sur l'absolue nécessité d'utiliser les collaborations existantes, et d'en rechercher de nouvelles permettant de déposer des demandes de financement crédibles.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques :

Comme détaillé ci-dessus, plusieurs résultats sont intéressants, voire très prometteurs. Cependant, certaines interprétations mises en avant sur le projet ribosome semblent devoir être reconsidérées sérieusement. Incontestablement, l'obtention de nouveaux résultats sur le rôle putatif de L36A dans les ribosomes eucaryotes, ou sur cette RdRp dans les amphibiens, devrait permettre d'augmenter la visibilité et la notoriété des publications.

Depuis 2007, C. Hountondji et ses collaborateurs signent 11 publications, dont environ la moitié obtenue au travers de collaborations, dans des journaux de biochimie tels que Biochimie, The open Biochemistry Journal ...

Le deuxième groupe signe 4 papiers dont 1 dans Plos One, ayant une portée scientifique significative.

Enfin le travail solide de bioinformatique est rapporté dans 5 journaux de type BMC Bioinformatics, Bioinformatics...

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques :

Non pertinent

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel :

Tous les membres de ce projet d'équipe sont des enseignants chercheurs et, à ce titre, jouent un rôle évident pour la transmission du savoir.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité :

Non pertinent

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche :

Non pertinent On peut noter l'absence de doctorant.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

D'une part, la détermination évidente des participants à ce projet est un facteur très positif. Scientifiquement, cependant, le projet ne sera viable que si une véritable synergie entre les composantes est favorisée. D'autre part, on ne peut nier que plane une certaine incertitude pour l'avenir au niveau de l'environnement universitaire (locaux, ...). Le comité ne peut qu'exprimer son souhait d'une issue favorable.



4 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : Lundi 11 mars 2013 à 8h30

Fin : Lundi 11 mars 2013 à 17h30

Lieu de la visite : Université Pierre et Marie Curie- Paris 6, Campus Jussieu

Institution: Université Pierre et Marie Curie - Paris 6

Adresse : 4, Place Jussieu 75005 Paris

Programme de visite :

8h30 -9h00 :	Session à huis clos: comité et déléguée scientifique AERES
9h00 -9h15 :	Déléguée scientifique AERES: rôle et procédures de l'AERES : présence de tous les membres de l'équipe
9h15-10h00 :	Directeur de l'unité: Présentation des activités passées et projet (thème 1)
10H00-11H :	Présentations thèmes 2 et 3
11H00-11H30:	Pause café
11h 30-12h15 :	Discussions avec chercheurs
12h15-13H 00:	Discussion avec les représentants des tutelles
13h00-14H30 :	Lunch
14h30-17h 30:	- Discussion avec le directeur de l'unité - Discussion à huis clos: comité et déléguée scientifique AERES (rédaction rapport)
17h30:	Fin de la visite

5 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

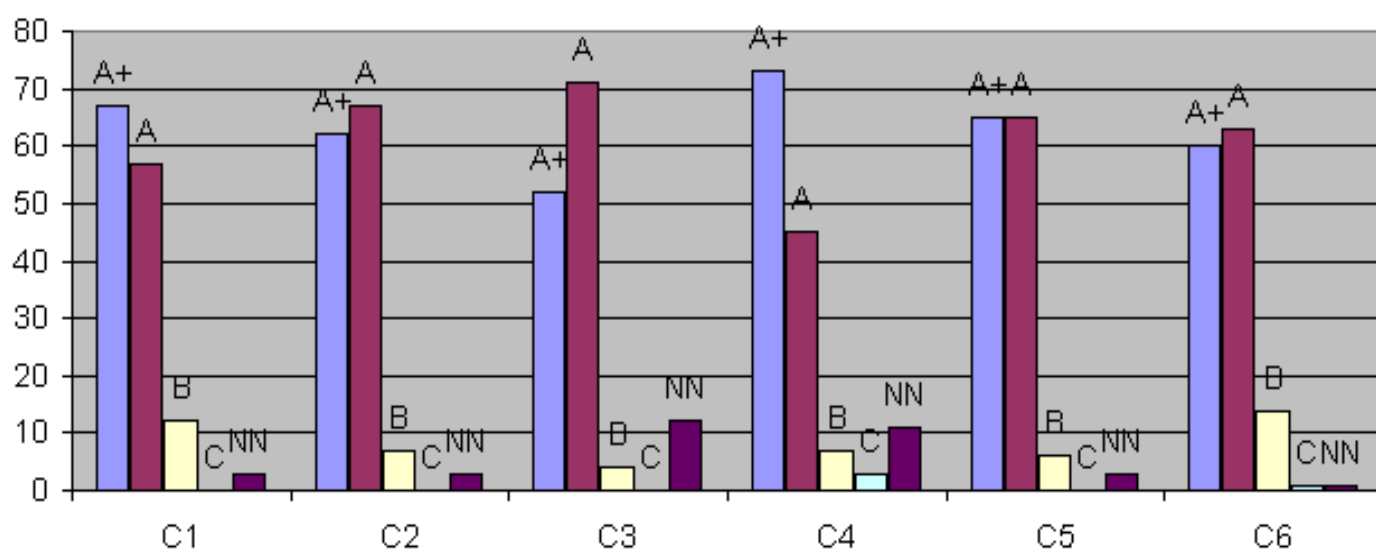
Notes

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	67	62	52	73	65	60
A	57	67	71	45	65	63
B	12	7	4	7	6	14
C	0	0	0	3	0	1
Non Noté	3	3	12	11	3	1

Pourcentages

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	48%	45%	37%	53%	47%	43%
A	41%	48%	51%	32%	47%	45%
B	9%	5%	3%	5%	4%	10%
C	0%	0%	0%	2%	0%	1%
Non Noté	2%	2%	9%	8%	2%	1%

Domaine SVE - Répartition des notes par critère





6 • Observations générales des tutelles

Paris le 22 04 2013

Le Président
Didier Houssin
Agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur
20 rue Vivienne - 75002 PARIS

M. le Président,

Nous avons pris connaissance avec le plus grand intérêt de votre rapport concernant le projet du laboratoire d'Enzymologie de l'ARN, porté par M. Hountondji. Nous tenons à remercier l'AERES et le comité pour l'efficacité et la qualité du travail d'analyse qui a été conduit.

Ce rapport a été transmis au directeur du laboratoire qui nous a fait part en retour de ses commentaires que vous trouverez ci-joint. Nous espérons que ces informations vous permettront de bien finaliser l'évaluation du laboratoire.

Restant à votre disposition pour de plus amples informations, je vous prie de croire, M. le Président, à l'expression de mes salutations respectueuses.

Le Vice -Président Recherche et Innovation

Paul Indelicato



**Commentaires sur le Rapport du Comité AERES au sujet de la demande de création
d'une Equipe d'Accueil (EA UPMC) "Enzymologie de l'ARN": porteur de projet
Mr Codjo HOUNTONDI**

Nous tenons à remercier le comité AERES pour l'ensemble du travail constructif réalisé et pour l'écoute très professionnelle du projet d'équipe "Enzymologie de l'ARN" qu'il a analysé dans le cadre de sa visite.

Le rapport du comité AERES reflète l'expertise de ce comité dans les thématiques présentées ainsi que les conseils avisés et constructifs.

. Les recommandations du comité ont été jugées tout à fait fondées, et, compte tenu du caractère hétérodoxe des thématiques 1 (ribosome) et 2 (RdRp), l'ensemble de l'équipe est sensible au soutien que le comité a réservé à leur projet scientifique.