

INTRODUCTION

The Canadian Society for Biochemistry, Molecular & Cellular Biology (CSBMCB)'s annual meeting in 2009 was held 1–5 June at Niagara-on-the-Lake, Ontario. More than 150 participants from across the country and overseas attended the meeting. In the afternoon of the first day of the meeting, a trainee minisymposium for the Canadian Institute of Health Research (CIHR) Training Program on “Protein Folding: Principles and Diseases” was held on site (see below). The meeting opened officially in the evening with the CSBMCB Young Scientist Award Lecture, “Cellular and Molecular characterization of human pluripotent stem cells”, given by Mick Bhatia of McMaster University.

Beginning on the second day, different research areas were covered in 6 sessions by 28 invited speakers and 4 speakers chosen from submitted abstracts, as follows.

Protein folding in the cell. Susan Lindquist (Whitehead Institute for Biomedical Research) discussed the discovery of pleiotropic effects of the Hsp90 chaperone activity in buffering and potentiating genotypic changes in multiple cellular processes. Chris Kaiser (Department of Biology, MIT) addressed the mechanism of redox homeostasis in the endoplasmic reticulum and those processes that limit the amount of reactive oxygen species generation. Alan Davidson (University of Toronto) provided insights into the bacteriophage lambda assembly with particular emphasis on the regulatory role of unstructured protein regions in the tail and head-tail assembly. William Balch (Scripps Research Institute) reviewed the role of “chaperome” and epigenetics in the correction of conformational diseases. The closing paper was delivered by David Thomas (McGill University), who discussed a number of newly identified compounds and known drugs that can potentially correct the trafficking defect of the most common CFTR mutant, the deletion of F508 residue.

Theoretical and computational approaches to protein folding. Régis Pomès (Hospital for Sick Children, Toronto) spoke on “Molecular mechanism of β -sheet formation at water-nonpolar interfaces”, Ken Dill (University of California at San Francisco) addressed “Modeling protein stabilities and solubilities”, Vijay Pande (Stanford University) discussed “Simulating protein folding in vitro and in vivo on experimentally relevant timescales”, and Hue Sun Chan (University of Toronto) gave the last talk of the session on “Cooperativity in protein folding: Theory and Experiment”.

Mechanisms of protein folding and misfolding. Chris Dobson (University of Cambridge) gave an overview on “Protein misfolding and diseases: From the test tube to the organism”, Charles Deber (Hospital for Sick Children, Toronto) discussed “Peptide approaches to membrane protein folding”, Susan Marqusee (University of California at Berkeley) reported work on “Manipulating the folding landscape using the optical tweezers”, Art Horwich (Yale University) discussed “Chaperone action in vitro and in ALS model”, Linda Foit (University of Michigan) addressed how “Optimizing protein stability in vivo offers new insights into the conflicting forces in protein evolution” and Lewis Kay (University of Toronto) spoke on “Seeing the invisible by solution NMR”.

Cellular responses to protein misfolding. Walid Houry (University of Toronto) elaborated on “The role of amino acid decarboxylases and nucleotides in the bacterial acid stress response”, Ron Kopito (Stanford University) discussed “Prion-like properties of polyglutamine amyloids”, Randal Kaufman

(University of Michigan) provided an overview of “ER stress, oxidative stress, and the unfolded protein response”, and David Ron (NYU School of Medicine) addressed novel mechanisms that contribute to the fine tuning of the unfolded protein response at the endoplasmic reticulum.

Protein dynamics and disorder. Peter Wright (Scripps Research Institute) spoke about “Promiscuous proteins: Folding and interactions of intrinsically disordered proteins”, Julie Forman-Kay (Hospital for Sick Children, Toronto) discussed “Disordered protein interactions within highly dynamic regulatory protein complexes”, Lawrence McIntosh (University of British Columbia) reported on “Rheostatic control of gene expression: conformational flexibility and phosphorylation-dependent regulation of Ets transcription factor”, Peter Tompa (Hungarian Academy of Sciences) addressed “Unusual modes of molecular recognition by disordered proteins”, George Harauz (University of Guelph) discussed “Induced secondary structure and polymorphism in myelin basic protein”, and Mitsu Ikura (University Health Network, Toronto) presented a talk entitled “STIM1-mediated store-operated calcium entry uses a protein unfolding/oligomerization-coupled mechanism?”

Protein misfolding in aging and disease. The presentation of Peter St. George-Hyslop (University of Toronto) was entitled “Molecular insights into protein misfolding in Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia”, Cynthia Lemere (Harvard Medical School) summarized recent progresses in “Immunotherapy for Alzheimer’s and other neurodegenerative diseases”, Jeffrey Kelly discussed the emerging field of “Restoring proteostasis to ameliorate diseases”, David Westaway (University of Alberta) presented data regarding “Properties of the Shadoo protein in health and prion disease”, and finally David Vocadlo spoke about “Modulators of intracellular glycosylation limit microtubule-associated protein tau phosphorylation in vivo”.

Trainee minisymposium. During the afternoon of 1 June, 6 Ph.D. students or postdoctoral trainees and 3 faculty mentors of the CIHR Training Program in “Protein folding: Principles and Diseases” based at the University of Toronto presented talks on their work. The trainees’ talk titles are: “Uncovering order in disorder: Characterizing the structural heterogeneity of an elastin-like peptide” by Sarah Rauscher; “Peptide approaches to the mechanism of myelin proteolipid protein (PLP) oligomerization” by Derek Ng; “Effect of peptide secondary structure propensity on binding kinetics of Sho1 SH3 domain” by Stephen Lin; “The role of the R2TP complex and Hsp90 in rRNA and snoRNA biogenesis” by Yoshito Kaki-hara; “Mechanisms targeting apolipoprotein B100 to proteasomal degradation: Evidence that degradation is initiated by BiP binding at the N-terminus and the formation of a p97 complex at the C-terminus” by Angela Rutledge; and “Loss of the chaperonin GroEL in the mycoplasma” by Greg Clark. The mentor talk titles are “Photo-control of protein folding” by Andrew Woolley; “Misfolded SOD1 in amyotrophic lateral sclerosis” by Janice Robertson; and “Hsp70-glycolipid interactions can regulate chaperone function” by Cliff Lingwood.

Featured workshop on prion protein misfolding. This on-site workshop on Canadian contributions to protein structure and dynamics in the study of prion diseases was organized by PrionNet Canada and the Alberta Prion Research Institute. Eight researchers from around the country spoke in

the afternoon of 4 June on the following topics. "A molecular picture of the prion conversion process" (David Wishart, University of Alberta); "Interspecies PrP misfolding and susceptibility to prion infection" (Avi Chakrabarty, University of Toronto); "Recombinant antibodies for prion protein characterization and for possible therapy" (Nat Kav, University of Alberta); "Characterization of two prion protein-specific recombinant antibodies" (Michael James, University of Alberta); "Nanopore structure analysis of single PrP molecules" (Nahid Jetha, University of British Columbia); "Biophysical tools to understand protein stability, unfolding, and aggregation" (Will Guest, University of British Columbia); "Structure and characterization of a dimmer of rabbit PrP^C 121-231 present in solution equilibrium" (Braden Sweeting, University of Toronto); and "Monitoring the differential stability of the prion protein NMR" (Olivier Julien, University of Alberta).

Poster sessions. In addition to the platform presentations listed above, about 80 posters were presented at two afternoon poster sessions and nightly informal discussion periods during the meeting. Readers may get an impression of the wide range of works presented from the abstracts published in the present issue.

The organizers are grateful to the following organizations

for their support of the meeting. Academic sponsors: Alberta Prion Research Institute, CIHR, CIHR Strategic Training Program in "Protein Folding: Principles and Diseases", CIHR Strategic Training Program in "Structural Biology of Membrane Proteins Linked to Diseases"; PrioNet Canada; Department of Biochemistry, University of Alberta; Department of Biochemistry, University of Guelph; Department of Biochemistry, and Department of Physiology, McGill University; Department of Biochemistry, University of Ottawa; Molecular Structure and Function, Hospital for Sick Children; Department of Biochemistry, and Department of Medical Biophysics, University of Toronto; Department of Biochemistry, University of Western Ontario. Corporate sponsors: Beckman Coulter; BioRad; Cedarlane; DiaMed Lab Supplies Inc.; GE Healthcare; Invitrogen; New England BioLabs; Qiagen; Roche; and Varian.

Hue Sun Chan

Special Issue Editor
University of Toronto

Gergely L. Lukacs

Special Issue Editor
McGill University

INTRODUCTION

En 2009, le congrès annuel de la Société canadienne de biochimie et de biologie moléculaire et cellulaire (SCBBMC) s'est tenu du 1^{er} au 5 juin à Niagara-on-the-Lake (Ontario). Plus de 150 participants de partout au pays et de l'étranger y ont pris part. Lors de la première journée, en après-midi, un minisymposium des stagiaires s'est tenu sur place, dans le cadre du programme de formation sur le repliement des protéines: principes et maladies des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) (voir ci-dessous). Le congrès s'est amorcé officiellement le soir même par l'exposé du lauréat du prix Jeune Scientifique de la SCBBMC, Mick Bhatia (Université McMaster), dont le thème était la caractérisation cellulaire et moléculaire des cellules souches pluripotentes humaines.

Tout au long de la deuxième journée, 32 conférenciers – dont quatre ont été choisis à partir des résumés soumis – ont présenté des exposés au cours de 6 séances portant sur différents domaines de recherche. Voici les grandes lignes des thèmes abordés.

Repliement des protéines dans la cellule. Susan Lindquist (Institut Whitehead pour la recherche biomédicale) a abordé la découverte d'effets pléiotropiques de l'activité du chaperon Hsp90 dans l'atténuation et la potentialisation des changements génotypiques dans de multiples processus cellulaires. Chris Kaiser (Département de biologie à MIT) s'est penché sur le mécanisme d'homéostasie redox présent dans le réticulum endoplasmique et sur les processus qui limitent la production de formes réactives de l'oxygène. Alan Davidson (Université de Toronto) a donné un éclairage sur l'assemblage des bactériophages lambda en s'attardant plus particulièrement sur le rôle de régulation des régions protéiques non structurées situées dans la queue et dans la forme assemblée de la tête et de la queue. William Balch (Institut de recherche Scripps) a examiné le rôle du « chaperome » et de l'épigénétique dans la correction des maladies post-transcriptionnelles. David Thomas (Université McGill) a clos cette séance en présentant un exposé sur une série de composés nouvellement caractérisés et de médicaments connus qui pourraient corriger les anomalies dans les mécanismes de signalisation causées par la mutation la plus fréquente du gène CFTR, la délétion du résidu F508.

Approches théoriques et informatiques pour l'étude du repliement des protéines. Régis Pomès (Hospital for Sick Children, Toronto) a présenté le mécanisme moléculaire de la formation des feuilletts bêta à l'interface eau (polaire) – non polaire, Ken Dill (Université de Californie à San Francisco) s'est penché sur la modélisation de la stabilité et de la solubilité des protéines, Vijay Pande (Université Stanford) a abordé la simulation du repliement des protéines in vitro et in vivo sur des échelles de temps pertinentes expérimentalement et Hue Sun Chan (Université de Toronto) a livré le dernier exposé de cette séance en abordant les aspects théoriques et pratiques de la « coopérativité » dans le repliement des protéines.

Mécanismes du bon et du mauvais repliement des protéines. Chris Dobson (Université de Cambridge) a présenté une vue d'ensemble du mauvais repliement des protéines et des maladies qui en découlent, dans une perspective allant de l'échelle de l'éprouvette à celle de l'organisme en entier, Charles Deber (Hospital for Sick Children, Toronto) a abordé les approches peptidiques du repliement des protéines membranaires, Susan Marqusee (Université de Californie à Berkeley) a fait état de ses travaux

sur la manipulation du paysage du repliement au moyen de pinces optiques, Art Horwich (Université Yale) a abordé l'action des chaperons in vitro et dans un modèle de SLA, Linda Foit (Université du Michigan) a montré de quelle façon l'optimisation de la stabilité protéique in vivo peut amener de nouvelles connaissances sur les forces contradictoires dans l'évolution des protéines et Lewis Kay (Université de Toronto) a abordé une façon de voir ce qui est invisible au moyen de la RMN en solution.

Réaction des cellules au mauvais repliement des protéines. Walid Houry (Université de Toronto) a détaillé le rôle des nucléotides et des aminoacides décarboxylases dans la réponse bactérienne au stress acide, Ron Kopito (Université Stanford) a abordé les propriétés analogues au prion des amyloïdes qui comportent des polyglutamines, Randal Kaufman (Université du Michigan) a présenté une vue d'ensemble du stress du réticulum endoplasmique, du stress oxydatif et de la réponse des protéines dépliées et David Ron (Faculté de médecine de l'Université de New York) a tracé le portrait de mécanismes originaux qui contribuent à l'affinement de la réponse des protéines dépliées dans le réticulum endoplasmique.

Dynamique et désordre des protéines. Peter Wright (Institut de recherche Scripps) a présenté un exposé sur les protéines ubiquistes ou le repliement et les interactions de protéines intrinsèquement désordonnées, Julie Forman-Kay (Hospital for Sick Children, Toronto) a abordé les interactions des protéines désordonnées au sein de complexes protéiques de régulation très dynamiques, Lawrence McIntosh (Université de la Colombie-Britannique) a fait état de la régulation « rhéostatique » de l'expression génique assurée par la flexibilité conformationnelle et la régulation dépendante de la phosphorylation du facteur de transcription Ets, Peter Tompa (Académie hongroise des sciences) a abordé les modes inhabituels de reconnaissance moléculaire des protéines désordonnées, George Harauz (Université de Guelph) a abordé la structure secondaire induite et le polymorphisme de la protéine basique de la myéline et Mitsu Ikura (University Health Network, Toronto) a présenté un exposé sur l'activation de l'entrée du calcium dépendante des réserves intracellulaires relevant de STIM1 au moyen d'un mécanisme de dépliement des protéines combiné à l'oligomérisation.

Rôle du mauvais repliement des protéines dans la maladie et le vieillissement. L'exposé de Peter St. George-Hyslop (Université de Toronto) a porté sur l'aspect moléculaire du mauvais repliement des protéines dans la maladie d'Alzheimer et la démence frontotemporale, Cynthia Lemere (Harvard Medical School) a résumé les récents progrès réalisés en immunothérapie dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives, Jeffrey Kelly a abordé un domaine en émergence qui consiste à rétablir l'homéostasie des protéines (protéostasie) pour lutter contre les maladies, David Westaway (Université de l'Alberta) a présenté des données sur les propriétés de la protéine Shadoo normale et dans le cas d'une maladie à prions et enfin, David Vocadlo a présenté un exposé sur les modulateurs de la glycosylation intracellulaire qui limitent la phosphorylation des protéines tau associées aux microtubules in vivo.

Minisymposium des stagiaires. Le 1^{er} juin, en après-midi, six étudiants au doctorat et stagiaires postdoctoraux,

ainsi que trois mentors du programme de formation sur le repliement des protéines: principes et maladies des IRSC (programme établi à l'Université de Toronto) ont exposé leurs travaux. Les sujets abordés par les stagiaires ont été la caractérisation de l'hétérogénéité structurale d'un peptide analogue à l'élastine qui permet de révéler l'ordre dans le désordre (Sarah Rauscher), les approches peptidiques du mécanisme d'oligomérisation de la protéine protéolipidique (PLP) de la myéline (Derek Ng), l'effet de la propension à adopter une structure secondaire peptidique sur la cinétique de liaison du domaine SH3 de Sho1 (Stephen Lin), le rôle du complexe R2TP et de Hsp90 dans la biogenèse de l'ARNr et de l'ARNpno (petits ARN nucléolaires) (Yoshito Kakihara), les mécanismes qui conduisent l'apolipoprotéine B100 vers la dégradation protéasomique et les données qui prouvent que cette dégradation est initiée par la liaison BiP à la portion N-terminale et par la formation d'un complexe p97 à la portion C-terminale (Angela Rutledge) et la perte de la chaperonine GroEL chez le mycoplasme (Greg Clark). Les mentors ont, quant à eux, abordé la régulation par une source lumineuse du repliement des protéines (Andrew Woolley), le mauvais repliement de SOD1 dans la sclérose latérale amyotrophique (Janice Robertson) et la régulation du fonctionnement des chaperons par les interactions Hsp70-glycolipides (Cliff Lingwood).

Atelier « vedette » sur le mauvais repliement des protéines de prions. PrionNet Canada et l'Alberta Prion Research Institute ont organisé cet atelier sur place pour souligner les contributions canadiennes relativement à la structure et à la dynamique des protéines dans l'étude des maladies à prions. Le 4 juin, en après-midi, huit chercheurs venus de partout au pays ont présenté des exposés et les thèmes abordés ont été la présentation d'une image moléculaire du processus de conversion du prion (David Wishart, Université de l'Alberta), le mauvais repliement de la PrP (protéine du prion) interspécifique et la vulnérabilité à l'infection à prions (Avi Chakrabarty, Université de Toronto), l'utilisation d'anticorps recombinants dans la caractérisation de la protéine du prion et la possibilité d'en arriver à un traitement (Nat Kav, Université de l'Alberta), la caractérisation de deux anticorps recombinants spécifiques à la protéine du prion (Michael James, Université de l'Alberta), l'analyse de la structure nanoporique de la molécule de PrP (Nahid Jetha,

Université de la Colombie-Britannique), des outils biophysiques pour comprendre la stabilité, le dépliement et l'agrégation des protéines (Will Guest, Université de la Colombie-Britannique), la structure et la caractérisation d'un dimère de la PrP^C 121-231 de lapin présent dans une solution à l'équilibre (Braden Sweeting, Université de Toronto) et la surveillance par RMN de la stabilité différentielle des protéines de prions (Olivier Julien, Université de l'Alberta).

Séances d'affiches. En plus des exposés énumérés précédemment, environ 80 affiches ont été présentées au cours de deux séances d'affiches tenues en après-midi et lors de périodes de discussions informelles qui ont eu lieu tous les soirs. Les résumés publiés dans le présent numéro donnent une bonne idée de l'ensemble des travaux qui ont été présentés.

Les organisateurs sont reconnaissants aux organisations suivantes qui ont contribué au succès de ce congrès. Promoteurs du milieu universitaire: l'Alberta Prion Research Institute, les IRSC, le programme stratégique de formation des IRSC sur le repliement des protéines: principes et maladies, le programme stratégique de formation des IRSC en biologie structurale des protéines membranaires liées aux maladies, PrionNet Canada, l'Université de l'Alberta (Département de biochimie), l'Université de Guelph (Département de biochimie), l'Université McGill (Départements de biochimie et de physiologie), l'Université d'Ottawa (Département de biochimie), le programme Molecular Structure & Function de l'Hospital for Sick Children, l'Université de Toronto (Départements de biochimie de biophysique médicale) et l'Université de Western Ontario (Département de biochimie). Sociétés commanditaires: Beckman Coulter, BioRad, Cedarlane, DiaMed Lab Supplies Inc., GE Healthcare, Invitrogen, New England BioLabs, Qiagen, Roche et Varian.

Hue Sun Chan

*Rédacteur en chef du numéro spécial
Université de Toronto*

Gergely L. Lukacs

*Rédacteur en chef du numéro spécial
Université McGill*