

## Publications

**Bédard M**, Roy V, Montagne M and Lavigne P. *Structure, Dynamics and DNA Binding of Miz-1 Zinc Fingers 1 to 4: Towards the Understanding of Miz-1 Specific DNA Binding*. J Biol Chem, en correction.

**Bédard M**, Maltais L, Montagne M and Lavigne P. *Miz-1 and Max Compete to Engage c-Myc: Implication for the Mechanism of Inhibition of c-Myc Transcriptional Activity by Miz-1*. Proteins, en révision.

Létourneau D, **Bédard M**, Cabana J, Lefebvre A, LeHoux JG and Lavigne P. *STARD6 on steroids: solution structure, multiple timescale backbone dynamics and ligand binding mechanism*. Sci Rep. 2016 Jun;6:28486.

Tremblay C, **Bédard M**, Bonin MA and Lavigne P. *Solution structure of the 13th C2H2 Zinc Finger of Miz-1*. Biochem Biophys Res Commun. 2016 Apr;473:471-5.

Béland M, **Bédard M**, Tremblay G, Lavigne P and Roucou X. *A $\beta$  induces its own prion protein N-terminal fragment (PrPN1)-mediated neutralization in amorphous aggregates*. Neurobiol Aging. 2014 Jul;35:1537-48.

Beaulieu ME, McDuff FO, **Bédard M**, Montagne M and Lavigne P. *Methods for the expression, purification, preparation, and biophysical characterization of constructs of the c-Myc and Max b-HLH-LZs*. Methods Mol Biol. 2013;1012:7-20.

Bernard D, **Bédard M**, Bilodeau J and Lavigne P. *Structural and dynamical characterization of the Miz-1 zinc fingers 5-8 by solution-state NMR*. J Biomol NMR. 2013 Oct;57:103-16.

**Bédard M**, Maltais L, Beaulieu ME, Bilodeau J, Bernard D and Lavigne P. *NMR structure note: solution structure of human Miz-1 zinc fingers 8 to 10*. J Biomol NMR. 2012 Nov;54:317-23.

## Présentations internationales

**Bédard M**, Roy V, Montagne M and Lavigne P. *Structure, dynamics and DNA binding of Miz-1 zinc fingers 1 to 4: Towards the understanding of the specificity of DNA binding of Miz-1 to its target DNA*. ICMRBS, Kyoto, 2016.

**Bédard M**, Maltais L, Beaulieu ME, Bernard D and Lavigne P. *Solution structure of Miz-1 zinc fingers 8 to 10 by liquid state NMR*. ICMRBS, Lyon, 2012.

## Bourses, Prix & Distinctions

Bourse d'excellence. GRASP, 2014-2015.

Bourse de congrès. GRASP, 2012.

Bourse de congrès. ICMRBS, 2012.

Prix pour meilleur présentation d'affiche. Journée Phare, 2012.

Prix pour meilleur présentation d'affiche. 12<sup>e</sup> symposium annuel PROTEO, 2012.

Bourse d'étude supérieure Alexander Graham Bell. CRSNG, 2011-2014.



UNIVERSITÉ DE  
SHERBROOKE

Études supérieures  
Faculté de médecine et des sciences de la santé

# SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOCHIMIE

MIKAËL BÉDARD

VENDREDI, LE 9 SEPTEMBRE 2016

13H30

LOCAL Z8-1049 - PRAC

**Caractérisation structurale de Miz-1 dans le cadre de la répression génique causée par le complexe c-Myc/Miz-1**



## Résumé

---

c-Myc est un facteur de transcription (FT) dont les niveaux cellulaires sont dérégulés dans la majorité des cancers chez l'homme. En hétérodimère avec son partenaire obligatoire Max, c-Myc lie préférentiellement les séquences E-Box (CACGTG) et cause l'expression de gènes impliqués dans la biosynthèse des protéines et des ARNs, dans le métabolisme et dans la prolifération cellulaire. Il est maintenant bien connu que c-Myc exerce aussi son potentiel mitogène en liant et inhibant différents FTs impliqués dans l'expression de gènes cyostatiques. Entre autres, c-Myc est en mesure d'inhiber Miz-1, un FT comportant 13 doigts de zinc de type Cys2-His2 (ZFs) impliqué dans l'expression de plusieurs gènes régulateurs du cycle cellulaire comprenant les inhibiteurs de CDK p15<sup>INK4</sup>, p21<sup>CIP1</sup> et p57<sup>KIP2</sup>. Plus récemment, il fut démontré qu'en contrepartie, Miz-1 est aussi en mesure de renverser les fonctions activatrices de c-Myc et de prévenir la prolifération de cellules cancéreuses dépendantes de c-Myc. Ces différentes observations ont mené à l'hypothèse stipulant que la balance des niveaux de Miz-1 et c-Myc pourrait dicter le destin de la cellule. Miz-1 est maintenant considérée comme une nouvelle cible potentielle pour le développement d'agents anti-cancéreux. Malgré le fait que ces deux protéines semblent centrales à la régulation du cycle cellulaire, les mécanismes moléculaires leur permettant de s'inhiber mutuellement ainsi que les déterminants moléculaires permettant leur association spécifique demeurent assez peu documentés pour le moment. De plus, la biologie structurale de Miz-1 demeure à être explorée puisque qu'aucune structure de ses 13 ZFs, essentiels à sa liaison à l'ADN, n'a été déterminée pour l'instant.

Les travaux réalisés dans le cadre cette thèse visent la caractérisation structurale et biophysique de Miz-1 dans le contexte de la répression génique causée par le complexe c-Myc/Miz-1. Nous présentons des résultats d'expériences *in vitro* démontrant que Miz-1 interagit avec c-Myc *via* un domaine contenu entre ses ZFs 12 et 13. De plus, nous démontrons que Miz-1 et Max sont en compétition pour la liaison de c-Myc. Ces résultats suggèrent pour la première fois que Miz-1 inhibe les activités de c-Myc en prévenant son interaction avec son partenaire obligatoire Max. De plus, ils laissent présager que Miz-1 pourrait servir de référence pour le développement d'inhibiteurs peptidiques de c-Myc. Finalement, nous avons réalisé la caractérisation structurale et dynamique des ZFs 1 à 4 et 8 à 10 de Miz-1 et avons évalué leur potentiel de liaison à l'ADN. Les résultats obtenus, couplés à des analyses bio-informatiques, nous permettent de suggérer, pour la première fois, un modèle pour la liaison spécifique de Miz-1 à son ADN consensus récemment identifié.

## SOUTENANCE DE THÈSE MIKAËL BÉDARD

### Membres du jury

**Pr Pierre Lavigne**, directeur des travaux  
Département de biochimie, IPS

**Pr Rafaël Najmanovich**, président de jury  
Département de biochimie, IPS

**Pr Michel Grandbois**, évaluateur externe au programme  
Département de pharmacologie-physiologie, IPS

**Pr Nicolas Doucet**, évaluateur externe à l'Université  
Centre INRS – Institut Armand-Frappier

**Pr Gaétan Guillemette**, représentant du doyen  
Département de pharmacologie-physiologie, IPS