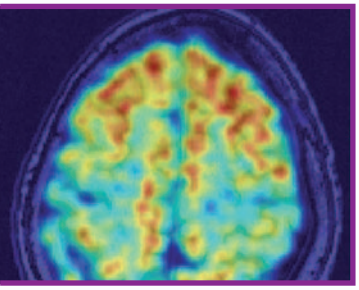
Bio'actif

LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA I N°9 / DÉCEMBRE 2011



Imagerie médicale des maladies neurodégénératives
P. 9

Biocarburants

Prospection chez les microalgues

energie atomique • energies alternatives

SOMMAIRE

partager

HANDICAP ET EMPLOI, une convention pour privilégier les compétences 3

VINCENT ARTERO : primé par l'Académie des sciences ...

DÉCODER

BIOCARBURANTS : prospection chez les microalgues 6

AVANCER

IMAGERIE MÉDICALE des maladies neurodégénératives 9

MIEUX CARACTÉRISER LES MICROORGANISMES

DES FILAMENTS DE PROTÉINES pour réparer l'ADN ...

À NOTER

RECRUTEMENT de doctorants 12

ENQUÊTE de lectorat

NOS INSTITUTS

iBiTec-S Institut de biologie et de technologies de Saclay

I²BM Institut d'imagerie biomédicale

iMETI Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes

IBS Institut de biologie structurale Jean-Pierre Ebel

iRCM Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire

iRTSV Institut de recherches en technologies et sciences pour le vivant

iBEB Institut de biologie environnementale et biotechnologies

IG Institut de génomique

TS Technologies pour la santé

TOX Toxicologie

FAR Centre de Fontenay-aux-Roses

Vers la 3e génération de BIOCARBURANTS

L'effet de serre, l'épuisement des ressources naturelles, les variations du prix du pétrole sont des sujets de forte préoccupation actuelle à l'échelle mondiale. Face à ces enjeux énergétiques et écologiques majeurs, le CEA participe à l'effort public national en faveur des nouvelles technologies de l'énergie, renouvelables et non génératrices de gaz à effet de serre, notamment des biocarburants. Aujourd'hui, ceux-ci sont mondialement considérés comme une filière d'avenir et suscitent l'intérêt des acteurs scientifiques, politiques et économiques.

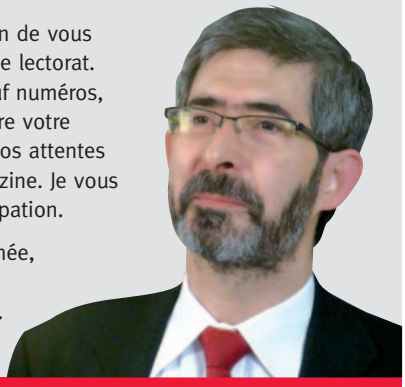
> « Le CEA participe à l'effort public national en faveur des nouvelles technologies de l'énergie »

En parallèle aux recherches technologiques conduites au CEA sur les biocarburants de 2e génération qui utilisent la matière non alimentaire des plantes (paille, tiges, bois, etc.) et qui visent la mise au point de démonstrateurs ou prototypes préindustriels, les équipes de la Direction des sciences du vivant mènent une recherche plus fondamentale consacrée à la 3e génération de biocarburants, produits par des microorganismes. L'enjeu est de s'affranchir d'une occupation des sols dédiée à la culture de la biomasse. Ce domaine de recherche a été clairement affiché dans le contrat d'objectifs et de performance entre l'État et le CEA, signé en début d'année 2011.

Le dossier central de ce nouveau numéro de *Bio'actif* se focalise sur les microalgues, sur l'extraction et le traitement des huiles qu'elles produisent pour fabriquer du carburant. Culture, optimisation et sélection des souches, amélioration des rendements, diminution des coûts de production : les efforts des équipes de la DSV balaient un large spectre. L'inauguration récente à Cadarache de la plateforme HélioBiotec est le signe du dynamisme de ces recherches.

Par ailleurs, ce numéro est l'occasion de vous solliciter au travers d'une enquête de lectorat. En effet, après la publication de neuf numéros, le temps est venu de mieux connaître votre appréciation de *Bio'actif* ainsi que vos attentes pour contribuer à améliorer le magazine. Je vous remercie par avance de votre participation.

Enfin, à l'aube de cette nouvelle année, je tiens à vous adresser mes vœux de santé, de bonheur et de réussite.



Gilles Bloch, Directeur des sciences du vivant du CEA

ERRATUM

Deux rectifications doivent être apportées suite à la publication du Bio'actif n°8 (septembre 2011). Page 2, paragraphe 3, « l'accord » de l'Autorité de sûreté nucléaire doit être remplacé par la « consultation » de l'ASN. Page 7, bas de colonne gauche, ce n'est pas la phase d'assainissement de « l'ensemble Pétrus », mais la phase de ménage nucléaire des enceintes blindées de la « chaîne Pétrus » qui s'est terminée à l'automne 2009.

Éditeur : CEA Fontenay-aux-Roses - 18, route du Panorama - BP 6 - 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex **I Directeur de la publication :** Gilles Bloch **I Rédacteur en chef :** Christophe Perrin (01 46 54 93 71) **Ont participé à ce numéro :** Mathilde Hubert, Mathieu Jahnich, Fabienne Lebrun, Isabelle Philippe et Capucine Romefort. **I ISSN :** 0753-3454 **I Conception et réalisation :** MAKASSAR **I Impression :** Imprimerie BM

Remarques, commentaires et suggestions sur *Bio'actif* sont les bienvenus : christophe.perrin@cea.fr

IMPRIM'VERT

Handicap et emploi :
une convention pour privilégier les compétences

FAR

© L. Godart/CEA

hanploi
conseil • emploi • developpement

De gauche à droite : Jean-François Sornein, Directeur des ressources humaines et des relations sociales du CEA - Alain Frouard, Président de l'association Hanploi - Franck Seurin, Directeur général de l'association Hanploi - Bernard Bigot, Administrateur général du CEA - Jean-Paul Bagna, Directeur opérationnel de l'association Hanploi - Malgorzata Tkatchenko, Directeur du centre CEA/Fontenay-aux-Roses.

« Cette convention est un exemple de collaboration qui doit nous conduire à dépasser les différences et privilégier la seule compétence des candidats qui postulent à un emploi au CEA » a déclaré Bernard Bigot, Administrateur général du CEA, réaffirmant ainsi la politique volontariste et les valeurs du CEA en faveur des personnes handicapées. Alors que quatre centres avaient déjà engagé des partenariats avec Hanploi, le CEA a signé le 13 septembre dernier à Fontenay-aux-Roses une convention globale avec cette association, systématisant ainsi pour les dix centres CEA l'utilisation de ses services : plateforme de e-recrutement (hanploi.com), outils interactifs et formations inter et intra-entreprises pour sensibiliser les collaborateurs aux situations de handicap et conseil dans la mise en œuvre d'une politique d'emploi en faveur des personnes handicapées. À cette occasion, plusieurs projets des équipes du CEA/List, hébergées sur le centre, portant sur la robotique au service du handicap ont été présentés comme l'orthèse de bras à retour d'effort pour la rééducation et la localisation pédestre en intérieur en assistance aux malvoyants.

© L. Godart/CEA

Deux chercheurs du CEA/List présentent l'orthèse à Bernard Bigot.

Vincent Artero :
PRIMÉ PAR L'ACADÉMIE DES SCIENCES

iRTSV

© B. Eymann/Académie des sciences

Le Grand Prix Mergier-Bourdeix 2011 de l'Académie des sciences a été décerné à Vincent Artero, chercheur à l'iRTSV, pour ses recherches fondamentales à l'interface entre la chimie et la biologie. S'inspirant de la structure et du fonctionnement des systèmes biologiques producteurs d'hydrogène, et notamment des hydrogénases, Vincent Artero a élaboré une approche originale et efficace de catalyse bio-inspirée qui ouvre la voie au développement technologique de nouveaux systèmes catalytiques moléculaires sans platine, utilisables pour les piles à combustible et la production d'hydrogène.

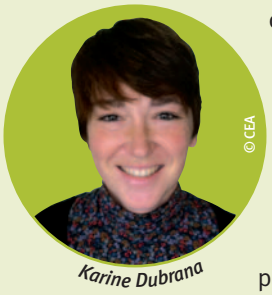
Deux chercheuses obtiennent un « ERC JEUNES CHERCHEURS »

iRCM I²BM

Karine Dubrana (iRCM) et Virginie van Wassenhove (I²BM) sont lauréates d'un prestigieux « ERC jeunes chercheurs » (*European research council*). Ces ERC, à hauteur de 1,5 million d'euros chacun, échelonnés sur cinq ans, consacrent l'excellence scientifique de leurs travaux. Destinés aux chercheurs ayant entre deux et dix ans d'expérience après la thèse, les « ERC jeunes chercheurs » s'inscrivent dans le 7e Programme-cadre de recherche et de développement technologique (PCRDT).
Ils soutiennent des projets de recherche ambitieux et innovants, construits autour d'un leader scientifique.

Karine Dubrana

Chercheuse à l'iRCM, elle étudie le rôle de l'organisation du noyau dans la maintenance de la stabilité du génome chez la levure *Saccharomyces Cerevisiae*. Grâce à une méthode d'imagerie innovante, elle a pu visualiser les sites de cassure double brin unique et la manière dont ils se positionnent dans le noyau. *« L'induction d'une cassure au niveau de l'ADN entraîne son repositionnement au niveau d'un pore de la membrane nucléaire »*, décrit Karine Dubrana. *« L'interaction avec la membrane nucléaire rend la réparation de l'ADN plus aisée et suggère la présence de complexes protéiques adéquats »*. L'ERC va lui permettre de poursuivre


© CEA
Karine Dubrana

HélioBiotec : un pas de plus vers un carburant renouvelable

iBEB

© CEA

De gauche à droite : Gilles Peltier, responsable de la plateforme HélioBiotec, MM. Parant, Aubert, Morel, Pellenc et Robin-Champigneul.

Domestiquer les microalgues pour produire les biocarburants de 3e génération : voilà le but que s'est fixé la plate-forme HélioBiotec qui a été inaugurée le 25 octobre à Cadarache en présence d'Hugues Parant, préfet de la région PACA, Bernard Morel, conseiller régional, Roland Aubert, président du Conseil général des Alpes de Haute-Provence, Roger Pellenc, de la Communauté du pays d'Aix et Cyril Robin-Champigneul, chef de la Représentation régionale de la Commission européenne. Ce projet bénéficie d'un financement de 2,4 millions d'euros, dont 1,2 du Fonds européen de développement régional (FEDER) et 0,6 de la région PACA.

ses travaux selon trois grands axes : l'analyse de l'interaction entre l'ADN et la membrane nucléaire, l'étude des conséquences de cette interaction en termes moléculaires et l'évaluation de l'impact d'un changement de position de l'ADN au sein du noyau sur sa réparation.

Virginie van Wassenhove

Chercheuse en neurosciences cognitives (NeuroSpin, I²BM) et responsable de la plateforme de magnéto-encéphalographie, elle a été sélectionnée pour ses travaux sur la perception du temps. *« Ma recherche est basée sur la perception du temps et sa relation avec la dynamique cérébrale. Le temps objectif correspond au temps physique que l'on peut mesurer. Cependant, une seconde perçue (temps psychologique) n'est pas nécessairement une seconde objective. De plus nous ne savons pas si la dynamique cérébrale qui encode et représente une seconde évolue elle aussi sur une seconde. Le but de ce projet est de clarifier le lien entre temps objectif, temps cérébral et temps subjectif »*, explique cette jeune chercheuse. Dès lors, comment définir le temps et sa perception par le cerveau ? Pourquoi certaines secondes se font-elles minutes ? Autant de questions auxquelles Virginie van Wassenhove et son équipe vont tenter d'apporter des réponses grâce au financement obtenu.

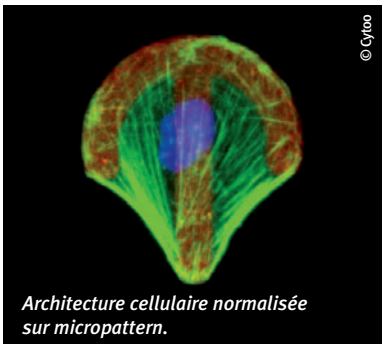
© CEA

Virginie van Wassenhove

karine.dubrana@cea.fr
virginie.van-wassenhove@cea.fr

7,6 millions d'euros pour développer de nouveaux tests cellulaires

L'entreprise publique Oséo qui finance l'innovation vient de doter le projet ETICS de 7,6 millions d'euros sur cinq ans. Porté par Cytoo (start-up spécialiste des tests cellulaires, sous contrat de licence avec le CEA), par *Cellectis bioresearch* (société qui développe des produits de personnalisation des génomes) et par une équipe de chercheurs de l'iRTSV, ce projet a pour ambition de développer de nouveaux tests cellulaires s'inspirant des tissus pour la recherche de médicaments et la toxicologie. Plus précisément, il s'agit de recréer le microenvironnement tissulaire adapté à l'élasticité cellulaire en mettant au point des substrats souples alors que la technologie actuelle repose sur des supports rigides en verre. En contrôlant l'expression, l'architecture et l'environnement en 2D et 3D des cellules, ces nouveaux tests permettront de mimer les conditions *in vivo* de leur tissu d'origine (foie, cœur, etc.). Par conséquent, ils seront plus pertinents et plus robustes pour la recherche de médicaments, la toxicologie et le diagnostic de cancers *in vitro*.


© Cytoo

Architecture cellulaire normalisée sur micropattern.

Un jeune docteur primé par l'ARC

iRTSV

© CEA

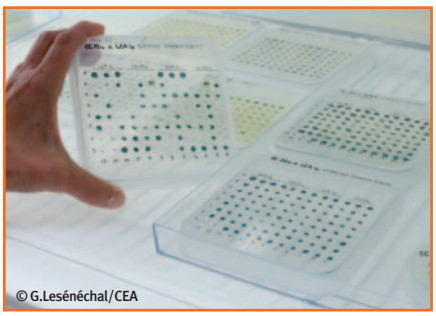
Le Prix Alexandre Joël décerné par l'Association pour la recherche sur le cancer (ARC) s'adresse aux jeunes scientifiques financés par l'association. Nicolas Ricard a été distingué pour ses travaux sur la protéine BMP9, réalisés sous la direction de Sabine Bailly au sein de l'unité de Biologie du cancer et de l'infection de l'iRTSV. Ses travaux montrent que le blocage de BMP9 affecte la formation des vaisseaux sanguins de la rétine du souriceau. Par analogie, bloquer l'activité de cette protéine pourrait perturber l'établissement des vaisseaux sanguins tumoraux et, ainsi, permettre d'asphyxier les tumeurs. Impliquée dans l'angiogenèse, la protéine BMP9 pourrait donc constituer une bonne cible pour des médicaments anti-angiogéniques.

RECHERCHE

BIOCARBURANTS : PROSPECTION CHEZ LES MICROALGUES

Aujourd'hui, les *microalgues* sont déjà exploitées pour la production de molécules à haute valeur ajoutée. Pour en tirer des biocarburants, il reste encore à augmenter leur rendement et diminuer les coûts de production. Au CEA, la DSV participe à l'effort mondial de recherche sur le sujet, notamment grâce à l'expertise de ses chercheurs dans la culture et la sélection des microalgues, leur métabolisme et la génomique.

« En fait, nous cherchons à rendre une microalgue obèse », c'est ainsi qu'Éric Maréchal, chercheur au Laboratoire de physiologie cellulaire végétale à l'iRTSV, résume avec humour son travail dans le domaine des biocarburants de troisième génération (*cf.* encadré). Ce sont en effet les huiles produites par les algues unicellulaires que l'on veut extraire et traiter pour fabriquer du carburant. D'où l'intérêt de choisir et optimiser une souche de microalgue pour qu'elle contienne un maximum de lipides. En premier lieu, les chercheurs s'intéressent aux lipides produits par les différentes espèces qui existent dans la nature. La plateforme HélioBiotec de l'iBEB à Cadarache (*cf.* article en page 4), dirigée par Gilles Peltier, dispose d'une banque de souches de microalgues provenant du monde entier. Grâce à un système de criblage à haut débit, les chercheurs déterminent les quantités et la composition des lipides qu'elles contiennent. *« En plus des souches naturelles, nous produisons par des mutations génétiques chez la microalgue* Chlamydomonas reinhardtii *des dizaines de milliers de souches différentes que nous analysons aussi »*, décrit Gilles Peltier.



© G.Lesénéchal/CEA

Les différentes souches de microalgues sont cultivées en petites quantités sur des plaques pour pouvoir être analysées à haut débit.

AUGMENTER LA PRODUCTION DE BIOMASSE

La « productivité » d'une microalgue réside dans sa capacité à accumuler les lipides et à fabriquer de la biomasse. Or, les microalgues ne produisent des réserves lipidiques que lorsque les conditions de leur milieu sont défavorables, notamment en cas de stress. Mais alors elles prolifèrent moins et le rendement global s'en trouve finalement réduit. *« La subtilité est donc de sélectionner des souches présentant une forte productivité mais dans des conditions de culture optimales pour la production »*, explique le chercheur.

Pour augmenter la production de biomasse, Giovanni Finazzi, du Laboratoire de physiologie cellulaire végétale à l'iRTSV à Grenoble, utilise une autre approche. Sur des souches sélectionnées, il fait varier les apports nutritifs. En général, les plantes produisent leur matière par photosynthèse à partir du carbone extrait du CO_2 de l'air ; quant aux animaux, c'est grâce au carbone issu de substrats carbonés organiques apportés *via* l'alimentation, comme le glucose. Les microalgues, elles, peuvent utiliser ces deux voies pour produire leur biomasse. On appelle cela la mixotrophie.

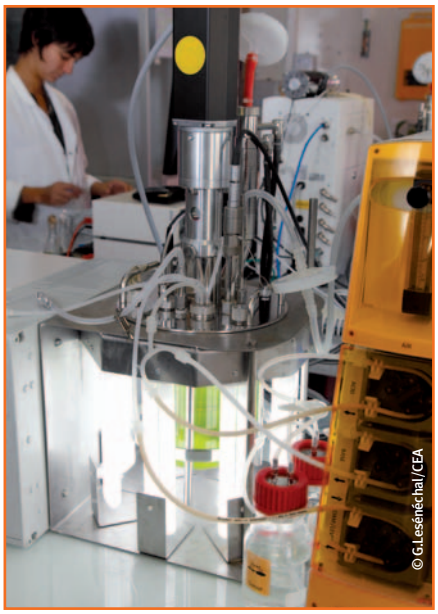
LES BIOCARBURANTS, renouvelables et faiblement émetteurs de CO_2

Lorsqu'un carburant brûle, il émet du CO_2. La particularité d'un biocarburant est qu'il a été synthétisé dans des plantes ou des algues grâce à la photosynthèse à partir du CO_2 de l'atmosphère. Ainsi, les émissions globales se limitent à celles associées à la production du carburant.
La 1re génération de biocarburants fabriquée à partir des huiles de tournesol ou de colza pose des problèmes socioéconomiques car elle entre en concurrence avec les cultures alimentaires et incite à la déforestation. La 2e génération utilise les déchets verts comme les feuilles, les tiges ou encore les écorces (elle fait aussi l'objet de recherches au CEA). Avec la 3e génération, l'idée est de s'affranchir des besoins en terre arable en produisant des carburants dans des photobioréacteurs ou dans des bassins.

« Nous nous sommes aperçus qu'elles peuvent non seulement utiliser les deux voies de production mais qu'en le faisant, la production était largement augmentée », raconte-t-il. Encore faut-il trouver le bon substrat carboné. C'est pourquoi son équipe teste la réaction des souches cultivées en présence de différentes molécules carbonées sous différentes expositions à la lumière. Au bout d'une semaine, les chercheurs évaluent la quantité de biomasse créée. Pour réaliser ces tests plus rapidement, des critères de criblages ont été mis au point *« et en parallèle, nous étudions les mécanismes fins qui régissent les interactions entre les deux systèmes d'assimilation du carbone. Une bonne connaissance de ces échanges devrait nous permettre de les optimiser »*, espère Giovanni Finazzi. De son côté, l'équipe de Gilles Peltier a étudié les protéines associées aux gouttelettes lipidiques des microalgues. Grâce aux techniques de protéomique développées par l'unité Biologie à grande échelle de l'iRTSV, elle en a identifié plus de 200 impliquées dans la synthèse, la dégradation et le trafic des lipides dans la cellule. *« Autant de pistes qui pourront servir pour agir sur la production et le stockage des huiles »*, estime Yonghua Li-Beisson, du laboratoire de Gilles Peltier.

SÉLECTIONNER LES LIPIDES UTILES

L'optimisation des souches consiste en premier lieu à agir sur leur génome grâce à des techniques d'ingénierie métabolique afin de faciliter l'extraction des huiles, d'augmenter la production ou encore



La culture en photobioréacteur permet de contrôler l'atmosphère et l'illumination des souches (ici à Héliobiotec).

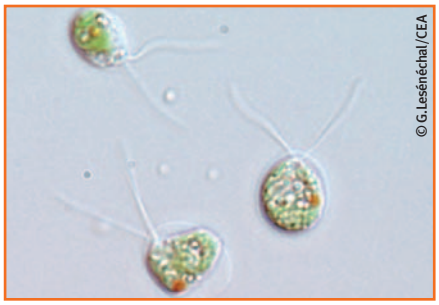
de l'orienter vers un lipide d'intérêt. Par exemple, pour fabriquer du biodiesel, on a besoin de triglycérides, des composés complexes contenant de longues chaînes de carbone. Mais pour la production de kérosène destiné à l'aviation, il faut des molécules plus petites. C'est pourquoi, la plateforme HélioBiotec est équipée d'outils d'analyse des lipides qui permettent d'établir, souche par souche, une carte d'identité lipidique qualitative et quantitative.

Quel que soit le carburant, il faut que les lipides soient riches en carbone insaturé, c'est-à-dire que les atomes de carbone aient un maximum de liaisons chimiques multiples. Plus il y en a, plus l'oxygène pourra venir se fixer lors de la réaction de combustion dans le moteur. *« Or,* explique Giovanni Finazzi, *les doubles liaisons des lipides jouent un rôle essentiel car elles détoxifient la cellule des radicaux de l'oxygène »*. En bref, elles captent l'oxygène, nocif pour la cellule ; les lipides sont alors, par nature, voués à être saturés. *« On veut donc qu'une algue produise beaucoup de lipides mais qu'ils ne remplissent pas leur fonction détoxifiante et restent insaturés »*, s'amuse Giovanni Finazzi. Pour préparer ces transformations, l'équipe grenobloise a trouvé, chez une diatomée, une protéine qui participe à la détoxification des radicaux d'oxygène. En la suractivant, elle devrait jouer la fonction auparavant assumée par les lipides.

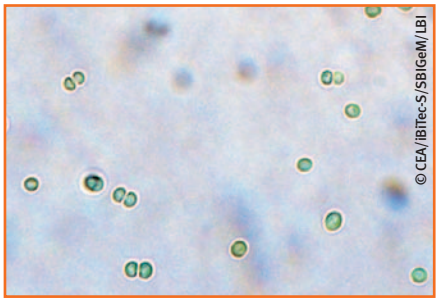
Une autre approche consiste non pas à agir sur le gène lui-même mais sur la protéine qu'il code. C'est ce qu'a développé Éric Maréchal avec la génétique chimique. Il s'agit d'utiliser de petites molécules organiques qui vont contrôler l'activité d'une enzyme, comme pourrait agir un médicament. Ainsi, son équipe est arrivée à contrôler l'activité de l'enzyme qui régit la production de certains lipides (les galactolipides) chez la plante *Arabidopsis thaliana*. Afin de voir si l'une de ces petites molécules peut provoquer la production d'un lipide d'intérêt, son équipe souhaite procéder à des tests systématiques par criblage sur des souches productrices de lipides. *« Ce qui nous donne bon espoir,* confie le chercheur, *c'est que plusieurs médicaments ont pour effet secondaire de faire grossir. »*

CONCEVOIR DE NOUVELLES VOIES DE SYNTHÈSE

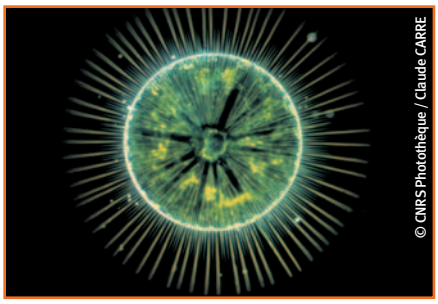
Agir sur les gènes n'est pas toujours une mince affaire. D'abord parce que cette immense biodiversité que représentent les microalgues n'est que très peu connue et que leur génome n'est pas toujours séquencé. À titre indicatif, sur les 5 000 espèces de protistes dont on maîtrise la culture dans le monde, seules 20 ont été séquencées. Le CEA participe au recensement de cette immense



***Algue verte* Chlamydomonas reinhardtii.**



***Cyanobactérie* Synechocystis.**



***Diatomée centrale du genre* Gossleriella.**

biodiversité grâce au projet Tara. Les équipes du Genoscope de l'IG à Évry procèdent au séquençage de tout le matériel génétique (métagénome) de 250 échantillons récoltés sur tous les océans par la goélette Tara. Dans un deuxième temps, elles inventorieront des séquences d'intérêt industriel, notamment pour la production de biocarburant.

Ensuite, les outils d'ingénierie génétique sont encore peu nombreux pour les organismes eucaryotes, c'est-à-dire dont le patrimoine génétique est contenu dans un noyau. C'est le cas des algues vertes ou des protistes. En revanche, ils sont nettement mieux maîtrisés chez les organismes dont l'ADN est libre dans la cellule, les procaryotes, comme les bactéries ou les cyanobactéries.

C'est donc sur des procaryotes que les chercheurs ont développé une autre approche pour fabriquer des biocarburants. Il s'agit de transformer par génie génétique le métabolisme d'un organisme afin qu'il excrète directement la molécule d'intérêt. C'est l'approche privilégiée par Franck Chauvat et son équipe du Laboratoire de biologie intégrative de l'iBiTec-S à Saclay,

avec les cyanobactéries pour la synthèse d'éthanol. Aujourd'hui l'éthanol est produit par fermentation à partir de cultures céréalières, de betteraves ou de cannes à sucre. Il est très largement utilisé aux État-Unis et au Brésil à la place de l'essence ou en complément.

© F.Rhodes/CEA

Culture de cyanobactéries en flacons (ici au laboratoire de Frank Chauvat).

En France, l'éthanol est utilisé en additif à hauteur de 10 % dans l'essence 95 E10. L'idée des chercheurs est donc d'utiliser les gènes de la levure qui lui permettent de fabriquer l'éthanol à partir du glucose lors d'une fermentation et de les introduire chez un organisme qui le fabriquera à partir du CO_2 de l'air par photosynthèse. C'est ce qu'ils ont fait chez la cyanobactérie *Synechocystis*. *« Il nous reste encore à en améliorer le rendement »*, explique le chercheur. *« L'avantage est que contrairement aux lipides qui nécessitent le séchage, le broyage et le traitement des microalgues pour leur extraction*, poursuit le chercheur, *l'éthanol diffuse à travers les parois de la cyanobactérie. »*

En poussant cette approche encore plus loin, Philippe Marlière, un des fondateurs de l'entreprise Global Bioénergie, basée au Genopole d'Évry, a imaginé chez la bactérie *Escherichia coli* une voie de synthèse à partir du glucose, de l'isobutène, un gaz issu de la pétrochimie utilisé dans la fabrication d'additifs pour l'essence. Encore fallait-il trouver les enzymes qui catalysent les différentes réactions constituant cette voie métabolique inconnue dans la nature. Il s'est alors adressé à Véronique de Bernardinis qui dirige la plateforme de clonage et de criblage de biocatalyseurs au Genoscope. Parmi sa très large collection de génomes, elle a extrait cent séquences d'ADN codant pour des enzymes qui pouvaient remplir les fonctions demandées et a transmis les cent enzymes candidates prêtes à être testées. Global Bioenergie a ensuite pu sélectionner facilement une enzyme par étape et a intégré chaque séquence d'ADN à *E-coli* créant ainsi la première source renouvelable d'isobutène.

De la bactérie gloutonne à l'algue obèse, la gourmandise des microorganismes semble bien être la voie pour atteindre cette 3e génération de biocarburants.

Microalgues
Sous la dénomination « microalgue », sont regroupés des organismes très différents que l'on peut séparer en trois catégories : les algues vertes (ex. : Chlamydomonas*), les cyanobactéries ou algues bleues qui sont des bactéries photosynthétiques (ex. :* Synechocystis*) et les protistes (ex. : la diatomée) qui forment à eux seuls un groupe très disparate.*

TROIS QUESTIONS À NICOLE MERMILLIOD, responsable du programme transversal Nouvelles technologies de l'énergie (NTE)

Pourquoi s'intéresser aux biocarburants de 3e génération à l'aube de la voiture électrique ?

La voiture électrique est un véhicule plutôt urbain, utilisé pour les petites distances. Il restera encore à alimenter en carburant liquide tout le secteur du transport lourd et de l'aéronautique.

À quelle échéance peut-on envisager de voir les algocarburants à la pompe ?

De façon massive, pas avant une quinzaine d'années, je dirais 2030. J'espère que la capacité de couplage amont-aval entre la recherche fondamentale de la Direction des sciences du vivant et la technologie de la Direction de la recherche technologique permettra d'aller plus vite. En tout cas, c'est l'une des ambitions du programme transversal NTE.

Que manque-t-il aujourd'hui aux biocarburants 3G ?

Le principal inconvénient de la filière est son coût. Outre les améliorations sur le choix d'une souche et la mise au point de procédés d'exploitation de meilleur rendement, il y a fort à parier que, pour abaisser les coûts, il faudra passer par une coproduction de molécules à très haute valeur ajoutée, comme des matériaux de synthèse ou des produits pharmaceutiques. Ensuite les biocarburants devront répondre aux mêmes préoccupations que d'autres énergies, comme le solaire : quelle surface au sol leur consacrer ? quel besoin en énergie nécessite leur production ? quelles nuisances pour le voisinage ou l'environnement ?

Imagerie médicale
des maladies neurodégénératives

I²BM

Améliorer la connaissance, diagnostiquer plus précocement et élaborer des stratégies thérapeutiques innovantes : des enjeux sociétaux majeurs auxquels le développement d'outils et de méthodes d'imagerie médicale apporte des réponses. Plusieurs avancées récentes viennent d'être obtenues par les chercheurs de la DSV, notamment dans le domaine des maladies neurodégénératives.

Une première approche utilisée par ces chercheurs consiste à développer de nouvelles techniques d'IRM s'appuyant sur l'amélioration des ***•agents de contraste*** et sur l'utilisation de machines plus performantes que celles actuellement à la disposition des hôpitaux. Ainsi les chercheurs de NeuroSpin viennent de développer une nouvelle application des IRM à hauts champs (3T et 7T) combinées à une nanoparticule d'oxyde de fer, agent de contraste développé par la société Guerbet. Cette application permet de mieux délimiter les noyaux profonds du cerveau, notamment le subthalamique, cible de choix dans la neurochirurgie de la maladie de Parkinson et des troubles obsessionnels compulsifs. Une meilleure visualisation de ce noyau est essentielle pour améliorer la précision de cette chirurgie. Dans le même esprit, une autre équipe de NeuroSpin vient de montrer l'intérêt de l'IRM 7T pour la détection des lésions microscopiques des vaisseaux, lésions subtiles et difficilement détectables en IRM 3T. Elle a ainsi pu observer la présence de microinfarctus sur l'ensemble du cerveau et les corréler à ceux détectés par histologie chez un patient atteint de Cadasil, une maladie génétique rare pour laquelle le diagnostic ne peut actuellement être posé qu'après le décès du patient. De telles lésions apparaissent également au cours du vieillissement et dans les maladies comme le diabète et l'hypertension artérielle : cette technique devrait permettre de mieux les détecter.

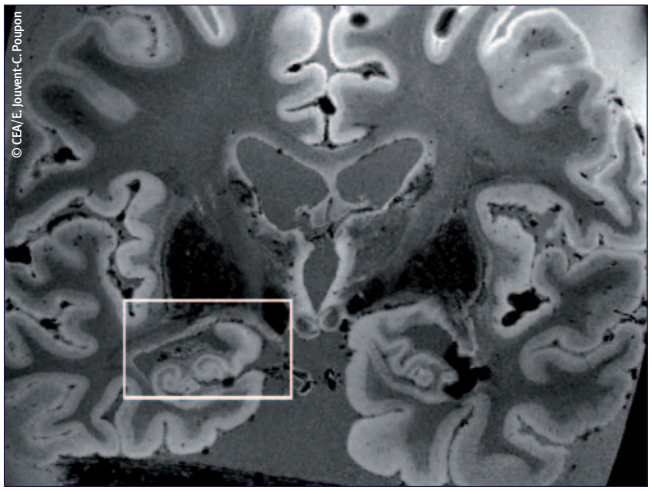
D'autres équipes, du SHFJ cette fois-ci, s'appliquent à développer de nouveaux protocoles d'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP). Ainsi en collaboration avec des chercheurs parisiens de l'Hôpital Tenon et de l'Institut du cerveau et de la moelle, elles ont développé une méthode permettant de détecter les lésions de la ***•myéline*** dans la sclérose en plaques, une maladie chronique qui touche en France plus de 80 000 personnes. Cette méthode devrait permettre de suivre l'évolution des lésions et constitue un outil pour tester l'efficacité de nouveaux traitements réparateurs. Dans une autre étude, ces chercheurs ont également montré que l'imagerie TEP des dépôts amyloïdes, des agrégats de protéines insolubles, est similaire entre les malades ayant une forme typique de maladie d'Alzheimer et ceux ayant une forme rare comme l'atrophie corticale postérieure. Cette dernière, qui se caractérise par des symptômes visuels sans déficit progressif des capacités de mémorisation, est particulièrement difficile à diagnostiquer. Avec cette nouvelle technique, les chercheurs disposent désormais d'un outil pour faciliter ce diagnostic et permettre à ces patients de bénéficier des approches thérapeutiques antiamyloïdes en développement.

Agent de contraste
Molécule qui augmente le contraste des images obtenues par imagerie médicale.

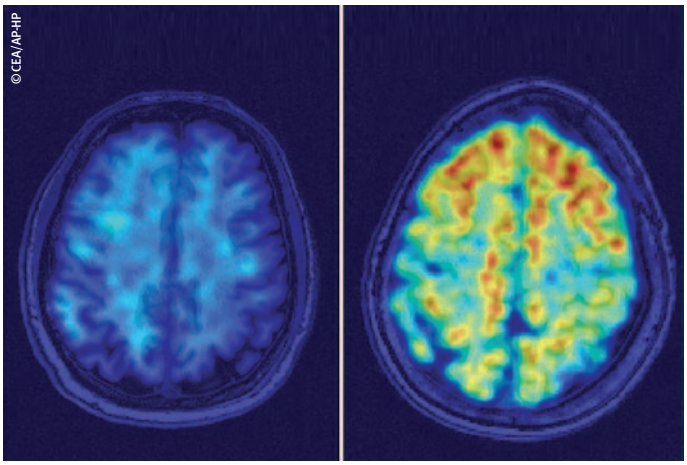
Myéline
Gaine qui entoure les fibres nerveuses ; dans la sclérose en plaques, l'apparition de lésions de la myéline conduit progressivement à des déficits neurologiques plus ou moins handicapants.

À lire :
- B. Stankoff, et al., Ann Neurol, 2011
- L. Cruz de Souza, et al., Brain, 2011
- N. Tani, et al., Neuroimage, 2011
- E. Jouvent, et al., Stroke, 2011

michel.bottlaender@cea.fr
bechir.jarraya@cea.fr
cyril.poupon@cea.fr



Observation d'un cerveau humain par imagerie IRM à haut champ (7T). Dans l'encadré : l'hippocampe.



Volontaire sain *Patient Alzheimer*

L'imagerie TEP au [11C]-PiB permet de visualiser et de quantifier les dépôts amyloïdes, qui sont une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

Mieux caractériser les microorganismes dans leur environnement naturel

iBEB

© iBEB/CEA

Prélèvement d'eau de mer au Cap Croisette, près de Marseille, permettant ensuite de caractériser les bactéries dans leur habitat naturel.

Les bactéries se sont adaptées à leur environnement par différentes stratégies. Elles ont accumulé au fil de leur évolution un arsenal enzymatique impressionnant afin de tirer profit d'une multitude de sources nutritives. Du point de vue de leur génome, de nettes différences existent entre elles. Des chercheurs de l'iBEB ont développé une méthodologie d'analyse protéomique à haut-débit afin de caractériser une bactérie modèle dont l'habitat naturel est l'eau de mer. Ils ont étudié l'ensemble de ses protéines afin de découvrir lesquelles étaient réellement utilisées dans différentes conditions de vie. Leurs données suggèrent que moins de la moitié des gènes sont utilisés par cette bactérie pour ses mécanismes vitaux et d'adaptation physiologique au jour le jour. L'autre moitié de son capital génétique ne sert que dans des conditions environnementales spécifiques. Cette étude montre que la lorgnette « protéomique » est très complémentaire des techniques de séquençage de l'ADN en vogue actuellement dans le domaine des sciences environnementales.

À lire :
J.A. Christie-Oleza, et al., ISME J, 2011

jean.armengaud@cea.fr

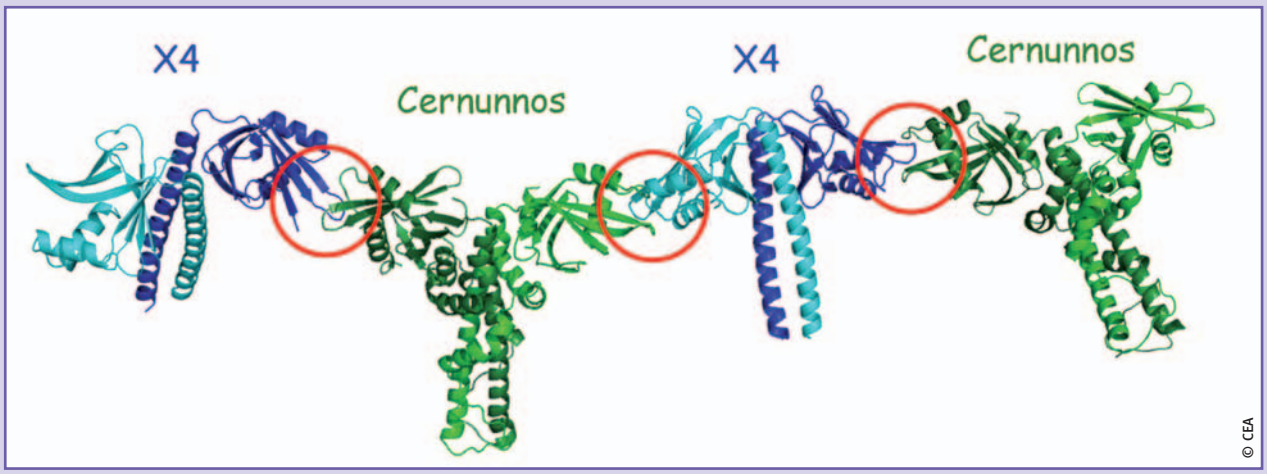
DES FILAMENTS DE PROTÉINES pour réparer l'ADN

iBiTec-S

Étudier la structure des protéines pour mieux comprendre leurs fonctions, tel est l'objectif des spécialistes de la structure des protéines de l'iBiTec-S. Ils viennent ainsi de résoudre la structure tridimensionnelle du complexe XRCC4-Cernunnos, formé par deux protéines impliquées dans la réparation des cassures double brin de l'ADN. En collaboration avec des équipes de l'Hôpital Necker (Paris) et de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), ces chercheurs ont observé par cristallographie aux rayons X et par microscopie électronique que le complexe XRCC4-Cernunnos forme des filaments réguliers constitués d'une alternance entre les deux protéines. Ils ont également caractérisé par microcalorimétrie l'association entre les protéines XRCC4 et Cernunnos. Ces données permettent de proposer un modèle dans lequel ce complexe participerait au rapprochement des extrémités d'ADN et faciliterait l'action de la ligase, une protéine qui effectue la réparation finale de la cassure. Elles apportent également des informations essentielles pour comprendre comment des mutations de la protéine Cernunos peuvent perturber sa fonction, ce qui devrait aider au diagnostic de certaines déficiences immunitaires sévères associées à ces mutations.

À lire :
V. Ropars, et al, PNAS, 2011

jb.charbonnier@cea.fr
pascal.drevet@cea.fr



Le complexe XRCC4-Cernunnos forme des filaments réguliers constitués d'une alternance entre les protéines XRCC4 (dimère en bleu) et Cernunnos (dimère en vert). Seules quatre molécules sont représentées sur les centaines de molécules qui forment les filaments observés en cristallographie et microscopie électronique.

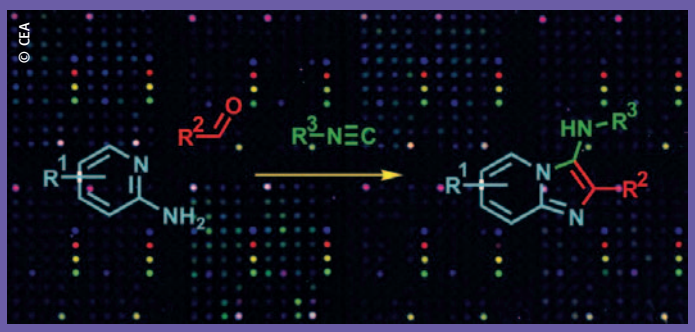
Mise au point **de nouvelles sondes fluorescentes**

iRTSV

Des chercheurs de l'iRTSV ont développé une technique de recherche de sondes fluorescentes à partir d'une classe de molécules d'intérêt médical, appelées « drug-like », dont l'énorme avantage est d'être prédisposées à interagir avec des cibles biologiques. Grâce à leur technologie permettant de raccourcir considérablement le temps de synthèse et d'identification de molécules bioactives ainsi que de diviser par 1 000 la quantité de réactifs nécessaires, les chercheurs ont criblé 1600 réactions différentes et découvert plusieurs candidats fluorescents à étudier. Les molécules d'intérêt médical peuvent donc être une source précieuse de sondes en bio-imagerie et d'autres applications, comme l'identification de bio-marqueurs spécifiques de pathologies cellulaires, pourraient être envisagées.

À lire :
O.N. Burchak, et al., Journal of the American Chemical Society, 2011

maxim.balakirev@cea.fr

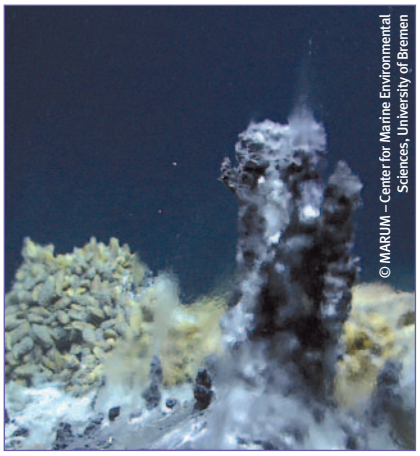


Synthèse combinatoire de sondes fluorescentes.

L'hydrogène, source d'énergie pour des **BACTÉRIES DE L'EXTRÊME**

IG

Alors qu'ils sont privés d'énergie lumineuse, des organismes prolifèrent dans les sources hydrothermales océaniques profondes grâce à certaines bactéries symbiontes capables d'utiliser l'énergie chimique pour produire de la matière organique. Jusqu'à présent, deux sources d'énergie chimique étaient connues : les composés sulfurés réduits et le méthane. Grâce à des travaux sur le site de Logatchev, sur la dorsale Médio-Atlantique, une équipe internationale (Max Planck Institut, CNRS, CEA-Genoscope et Université de Harvard) a révélé que l'hydrogène était une troisième source d'énergie possible. De plus, les chercheurs ont identifié le gène clé de cette oxydation de l'hydrogène gazeux. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour la production d'énergies renouvelables à partir de bactéries.



Cheminées hydrothermales et bancs de moules.

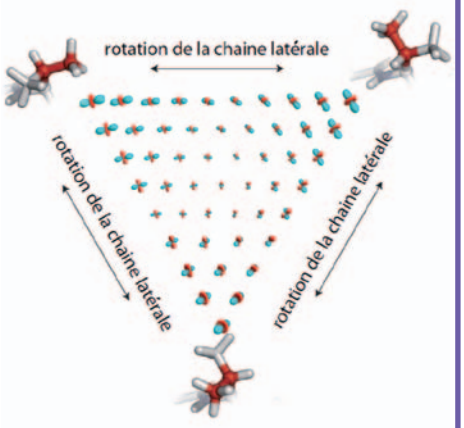
À lire :
J. M. Petersen, et al., Nature, 2011

eric.pelletier@genoscope.cns.fr
valerie.barbe@genoscope.cns.fr

Mieux décrire les mouvements dans les protéines

IBS

La dynamique est une propriété fondamentale des protéines qui leur permet de fonctionner, d'interagir avec des partenaires ou de catalyser des réactions chimiques. Cette dynamique, potentiellement très complexe, était jusqu'alors mal restituée par les méthodes d'étude existantes.
Une équipe de l'IBS, en collaboration avec l'École polytechnique fédérale de Zurich, a mis en place une nouvelle expérience par résonance magnétique nucléaire du solide qui permet d'obtenir des informations plus précises sur l'amplitude et l'asymétrie des mouvements dans les protéines. Concrètement, les chercheurs parviennent à mesurer l'asymétrie du « couplage dipolaire » qui reflète les mouvements autour des liaisons chimiques entre deux atomes au sein de la molécule.



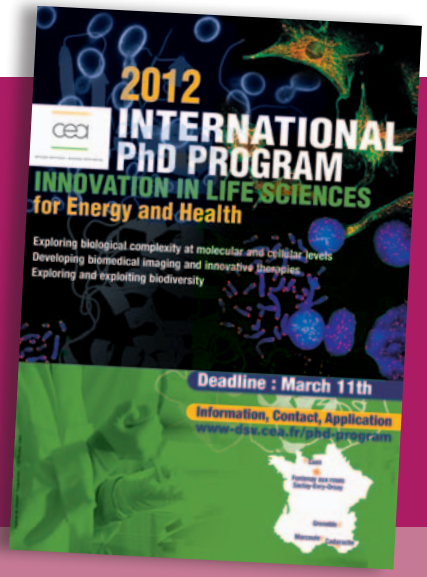
Schématisation des différentes transitions entre trois états bien définis d'une chaine latérale dans une protéine.

À lire :
P. Schanda et al., Angew Chem Int Ed Engl, 2011

paul.schanda@ibs.fr

Lancement de la campagne internationale de recrutement de doctorants

Dès le 12 janvier 2012, les candidats au programme doctoral international de la DSV, dénommé Irtélis, pourront s'inscrire en ligne. Ce programme sélectionne chaque année les meilleurs étudiants du monde entier pour effectuer une thèse au sein d'une des équipes de recherche de la DSV.
Les lauréats bénéficient d'un environnement scientifique de grande qualité, d'une formation doctorale attractive de haut niveau et d'une bourse financée par le CEA. En 2011, le programme a été un succès : 259 étudiants dont 191 étudiants étrangers ont fait acte de candidature. 23 candidats ont finalement été retenus : neuf français, huit originaires d'un pays européen (Allemagne, Belgique, Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lituanie, Pologne, Slovaquie) et six de pays extérieurs à l'U.E. (Brésil, Chine, Inde, Mexique et Vietnam).



POUR EN SAVOIR PLUS : www-dsv.cea.fr/phd-program

AGENDA

« Sciences d'aujourd'hui »

Les rencontres scientifiques du CEA à la médiathèque municipale de Fontenay-aux-Roses (92)

Fontenay-aux-roses Médi@thèque

Samedi 28 janvier 2012 à 16 h

L'illusion au service d'applications industrielles : mise en œuvre de technologies de réalité virtuelle.

Par Boris Morinière, ingénieur-chercheur au Laboratoire Simulation Interactive (CEA-List).

www.mediatheque-fontenay.fr

Transversales Santé

La DSV est partenaire du cycle de conférences « Les transversales santé ». Une opération destinée à dynamiser les synergies entre les acteurs privés et publics du domaine de la santé.

Les transversales santé
Recherche | Echange | Transdisciplinarité | Santé

Mardi 24 janvier 2012 à 18h30 (Biocitech)

Maladies rares à ne pas négliger.

www.transversalesante.com

ENQUÊTE DE LECTORAT

Chers lecteurs, donnez-nous votre avis !

Bio'actif vous informe chaque trimestre des recherches menées par les équipes des huit instituts de la Direction des sciences du vivant, et de la vie du centre CEA de Fontenay-aux-Roses. Alors que nous allons préparer le 10e numéro du magazine, nous sollicitons votre participation à une enquête de lectorat destinée à répondre plus précisément à vos attentes.
Nous vous remercions par avance du temps que vous voudrez bien y consacrer.

La Rédaction.

Questionnaire en ligne

www-dsv.cea.fr/lecteurs-bioactif

Abonnez-vous sur www-dsv.cea.fr/bioactif