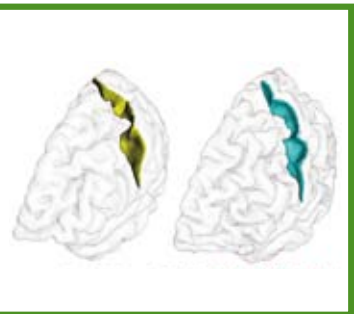


Bio'actif

LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA | N°12 / SEPTEMBRE 2012



**Le stigmatisme cérébral
des gauchers contrariés**
P.9

Cellules en mouvement :

comprendre les mécanismes
et les enjeux

PARTAGER

Collaboration avec les États-Unis sur les **CARBURANTS DE 3^e GÉNÉRATION**
MALADIES INFECTIEUSES : inauguration d'un nouvel outil de recherche

3

DÉCODER

CELLULES EN MOUVEMENT : comprendre les mécanismes et les enjeux

6

AVANCER

Une molécule contre **LA MALADIE DE WILSON**
LE STIGMATE CÉRÉBRAL des gauchers contrariés
 Tout sur le **GÉNOME DU BANANIER**

9

À NOTER

ÉVÈNEMENT : Opération Sciences au carré(e)

12

La recherche fondamentale, source de **PROGRÈS**

La recherche française a connu de fortes évolutions ces dernières années en termes d'organisation, poursuivant un même objectif : favoriser le progrès des connaissances et l'émergence d'innovations. La création en 2009 d'Aviesan, Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, s'inscrit dans cette démarche. Sa mission est d'améliorer au niveau national la coordination stratégique, la programmation scientifique et la mise en œuvre opérationnelle des recherches dans ce vaste domaine. À l'occasion de son troisième anniversaire en juillet dernier, Aviesan a dressé son premier bilan en soulignant l'efficacité de ses 10 instituts thématiques. Ces derniers ont notamment permis un meilleur travail collectif des acteurs de la recherche dans les sciences de la vie et de la santé. Au-delà des synergies entre organismes et universités, les chercheurs bénéficient d'une meilleure visibilité aux niveaux européen et international. En témoignent, comme rapporté dans ce numéro de *Bio'Actif*, les bourses attribuées par le *European Research Council* (ERC) à quatre chercheurs de la Direction des sciences du vivant du CEA, pour les encourager dans leurs travaux sur des thèmes jusqu'alors peu ou pas explorés. L'une d'entre elles soutient ainsi une recherche transdisciplinaire sur les mouvements des cellules,



Les réponses à des questions très fondamentales peuvent receler un fort potentiel d'application.



thème du dossier de cette édition. En effet, depuis peu, la biologie intègre de nouvelles approches pour analyser la dynamique et la mécanique des cellules. Un travail qui, de fait, implique la mise en œuvre d'autres disciplines, notamment la physique. D'où viennent les forces cellulaires ? Comment s'exercent-elles ? Les réponses à ces questions, *a priori* très fondamentales, recèlent un fort potentiel d'applications, même s'il ne s'agit pas de l'objectif premier de ces recherches, qui reste la compréhension de phénomènes biologiques. La recherche fondamentale au CEA constitue ainsi un socle à toutes ses recherches appliquées, parce qu'elle génère des connaissances, conduit à la création de nouveaux outils et de concepts inédits, et au final, parce qu'elle est bel et bien source de progrès et d'innovations.



Gilles Bloch, Directeur des sciences du vivant du CEA



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

Éditeur : CEA Fontenay-aux-Roses - 18, route du Panorama - BP 6 - 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex | Directeur de la publication : Gilles Bloch
 | Rédacteur en chef : Claire Abou (01 46 54 88 22)
 | Ont participé à ce numéro : Fanny Genest et Capucine Romefort. | ISSN : 0753-3454
 | Conception et réalisation : MAKASSAR | Impression : Imprimerie BM

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



Collaboration avec les États-Unis sur les **carburants de 3^e génération**



Culture de microalgues productrices de molécules à forte valeur énergétique.

Le CEA-iBEB et le CEA-Liten¹ concrétisent leur collaboration avec le laboratoire national américain des énergies renouvelables (*National renewable energy laboratory*, NREL, Golden dans le Colorado) par un premier workshop sur le thème « Biocarburants et microalgues ». Les partenariats déjà engagés avec les États-Unis sur la production d'hydrogène dans le cadre du programme « Bioénergies » lancé par la Direction des Sciences du vivant (DSV) du CEA vont ainsi bientôt s'étendre à d'autres thématiques. Notamment la production de molécules lipidiques à fortes valeurs énergétiques, matière première des biocarburants de 3^e génération. En effet, à l'issue de cette rencontre, les chercheurs du NREL ont demandé à bénéficier des compétences du CEA-iBEB dans le domaine de la **lipidomique**. Une démarche qui témoigne, une fois de plus, de l'intérêt international pour les énergies renouvelables.

¹ Laboratoire d'innovation pour les technologies des énergies nouvelles du CEA.

● **Lipidomique**

Identification et analyse des molécules lipidiques produites dans une cellule.

AVIESAN : trois ans et un **premier bilan**

L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé est née d'une conviction : la recherche française dans ce domaine, en 5^e position au plan mondial, dispose d'une marge de progrès considérable en renforçant ses synergies et coordonnant ses actions entre les différents organismes et universités. À l'occasion de son troisième anniversaire, Aviesan a dressé un premier bilan des actions de ses 10 ITMO, instituts thématiques multi-organismes. Ils se sont révélés très efficaces pour favoriser la cohérence et la créativité des acteurs de la recherche, que ce soit dans le cadre des politiques de site, de la programmation, de l'Europe, des pays du sud, de la valorisation, de la diffusion des connaissances... Aviesan a également montré sa capacité à mobiliser rapidement les meilleurs experts pour répondre aux demandes des autorités souvent dictées par l'actualité, comme lors de l'émergence de la grippe H1N1 ou de l'accident de Fukushima, pour définir des axes de recherche prioritaire.

Maladies infectieuses : inauguration d'un nouvel outil de recherche



94 personnes venant du monde entier ont pu assister aux conférences et visites organisées pour l'inauguration du cytomètre de masse, CyTOF™, le 5 juin au centre CEA de Fontenay-aux-Roses. Unique en Europe, cet outil permet une caractérisation ultrafine des cellules d'un échantillon, même sur des populations rares. Proposé à l'initiative de 3 partenaires, le CEA, l'université Paris-Sud et la société Bertin Pharma, il s'inscrit dans les activités de la plateforme de cytométrie FlowCyTec du service d'immunovirologie du CEA-iMETI, lauréate de l'appel d'offre Équipex 2010 (Investissements d'avenir, Équipements d'excellence). Cette technologie, associée aux expertises des partenaires, permettra de mettre en évidence de nouveaux bio-marqueurs des pathologies et des traitements. Au sein de FlowCyTec, cet équipement permettra de développer de nouvelles recherches sur les maladies infectieuses, les antiviraux et les vaccins.



Injection d'un échantillon de cellules dans le cytomètre de masse CyTOF™.

roger.le-grand@cea.fr

Imagerie médicale : nouveaux contrats avec l'industrie pharmaceutique



La plateforme d'imagerie préclinique MIRCent du CEA-I²BM s'est engagée sur deux projets avec des compagnies pharmaceutiques majeures. L'un, avec Oxford Biomedica, est une deuxième collaboration, la première ayant abouti au premier succès de thérapie génique préclinique dans la maladie de Parkinson, utilisant le vecteur viral PROSAVIN développé par la compagnie (voir *bio'actif* N°2). MIRCent devra cette fois-ci évaluer la deuxième génération de PROSAVIN. Avec Eli Lilly, il s'agit d'une première. MIRCent va tenter de déterminer la meilleure technique pour mesurer une souffrance neuronale, étape qui précède la mort neuronale, chez un modèle animal de tauopathie progressive. À l'instar de la maladie d'Alzheimer, cette famille de pathologies neurodégénératives a pour



Analyse d'images obtenues sur MIRCent, plateforme d'imagerie préclinique du CEA-I²BM, à Fontenay-aux-Roses.

caractéristique l'agrégation anormale de la protéine Tau dans les neurones. Les scientifiques de MIRCent vont ainsi tester la sensibilité relative de plusieurs techniques de spectroscopie RMN à mesurer cet état, dont la spectroscopie de diffusion qui semble prometteuse. Les résultats permettront à Eli Lilly d'évaluer au mieux l'efficacité de ses traitements protecteurs des neurones.

PRIX : nanosonde pour protéine



iBiTec-S

Le prix d'instrumentation 2012 SFP-SCF (Société Française de Physique – Société Chimique de France) est décerné à un chercheur du CEA-Iramis¹ pour une technique innovante de mesure par microscope à force atomique. Celle-ci a pu être validée grâce à une collaboration avec une équipe du CEA-iBiTec-S. En effet, reposant sur l'utilisation d'un capteur piézoélectrique plutôt que d'une sonde laser, elle permet de réaliser des mesures dans des systèmes biologiques à l'échelle de la protéine. Ces travaux offrent de nouvelles opportunités d'analyse ultrafine pour la nanomédecine et la médecine personnalisée.

¹ Institut Rayonnement et Matière du CEA à Saclay.

EIMA : pour l'exploitation industrielle des microalgues



Entretien de souches de microalgues en tubes à essais sur la plateforme Héliobiotech du CEA-iBEB, à Cadarache.

Connues pour le rôle qu'elles pourraient jouer dans la production de biocarburants de troisième génération, elles devraient aussi devenir des usines à molécules d'intérêt pour les industries chimique, alimentaire (humaine et animale), cosmétique ou encore l'aquaculture. C'est, en tout cas, l'objectif du projet français EIMA (Exploitation Industrielle des MicroAlgues) lancé en mai dernier, qui regroupe des industriels, parmi lesquels Fermentalg ou encore Rhodia, et des partenaires académiques.

Les enjeux environnementaux de ce projet sont forts. D'abord, il s'agit de lever le verrou économique sur les biocarburants

de 3^e génération, en co-produisant des molécules à très forte valeur ajoutée notamment pour l'industrie cosmétique ou l'aquaculture. Ensuite, d'utiliser les produits secondaires carbonés de l'industrie comme nutriments pour les microalgues.

Le CEA est impliqué dans ce projet avec l'iBEB, pour le criblage de souches de microalgues produisant des composés d'intérêt, et le CEA-DEN¹, pour l'extraction des molécules à partir des microalgues dans le procédé industriel.

¹ Direction de l'énergie nucléaire du CEA.



gilles.peltier@cea.fr

jean-paul.morlier@cea.fr

BOURSE EUROPÉENNE 2012 : belle moisson pour les Sciences du vivant



Quatre chercheurs de la Direction des sciences du vivant du CEA décrochent une bourse de l'*European Research Council* (ERC). De l'ordre de 1,5 million d'euros sur cinq ans, elle est attribuée chaque année à des scientifiques engagés dans un projet exploratoire, pionnier et transdisciplinaire. Deux chercheurs du CEA-iRTSV vont être ainsi soutenus dans leur recherche, l'un sur le rôle des contraintes mécaniques sur la polarité des cellules selon leur

microenvironnement (voir rubrique Décoder de ce numéro), l'autre sur le développement de nouveaux matériaux de photo-production artificielle d'hydrogène. Un chercheur du CEA-I-BM est également bénéficiaire pour la conception d'impulsions électromagnétiques en IRM à très haut champ pour optimiser les images de cerveau humain. Enfin, le projet d'un chercheur de l'IBS est sélectionné, pour l'observation en direct par spectroscopie RMN des changements de structures de protéines en activité.

Rapprochement avec Singapour sur les cellules souches humaines



Examen au microscope de cellules souches de l'épiderme au CEA-iRCM.

Le CEA-iRCM et l'Institut de génomique de Singapour (*Genome Institute of Singapore, GIS*) entament une collaboration de recherche sur les facteurs de transcription contrôlant la prolifération des cellules souches de l'épiderme humain. Il s'agit d'une approche fondamentale, utilisant plusieurs techniques complémentaires de génomique

fonctionnelle. Le CEA-iRCM contribue à cette collaboration, notamment grâce à son expertise reconnue en biologie des cellules souches cutanées. À terme, une meilleure connaissance du contrôle de la prolifération de ces cellules permettrait de favoriser la réussite des greffes de peau et d'activer les processus de cicatrisation cutanée.

Bioterrorisme : création d'une plateforme internationale de détection



La convention du projet franco-allemand 'Gefrease', financé par l'ANR et coordonné par le CEA-iBEB, a été signée en juin entre le CEA, le Robert Koch Institut (RKI), Bertin Technologies et le Bruker Daltonik.

Sa mission ? Développer un outil capable de détecter en parallèle les trois types d'agents biologiques potentiellement utilisés par les terroristes : toxines, virus et bactéries. En effet, aujourd'hui, chacun d'eux nécessite une technique de détection différente. Le projet Gefrease combinera à un système de détection sur site une approche de confirmation en laboratoire basée sur la spectrométrie de masse, une technique qui permet une analyse de tout type d'agent à partir d'un seul échantillon.

¹ *German French Equipment for Analysis and Surveillance of biothreats in the Environment.*

eric.ezan@cea.fr



Bacilles du charbon en microscopie électronique à balayage.

CELLULES EN MOUVEMENT : COMPRENDRE LES MÉCANISMES ET LES ENJEUX

Les cellules se déplacent, se contractent, se déforment... Cette activité « physique » intervient dans de nombreux phénomènes physiologiques et pathologiques. C'est pourquoi les chercheurs des sciences du vivant du CEA tentent d'en décrypter les mécanismes, qu'ils relèvent de la chimie de la cellule, de son architecture ou encore de ses interactions.

Odile Filhol, chercheuse au CEA-iRTSV, a devancé ses confrères du monde entier pour arriver sur le podium du championnat du monde de course... de cellules. Pas moins de cinquante équipes participaient l'hiver dernier à cette course d'un genre nouveau. Mais plus qu'un clin d'œil, cette entreprise a aussi un but scientifique. Manuel Théry, chercheur au CEA-iRTSV dans un autre laboratoire et co-initiateur de ce championnat explique : « Régulièrement, des équipes publiaient des résultats sur la migration de différentes lignées cellulaires. Mais les supports de migration et les protocoles sont si différents d'un laboratoire à l'autre, que ces résultats ne pouvaient en aucun cas être comparés entre eux. C'est ainsi que nous est venue cette idée ». Pourquoi s'intéresser à la vitesse des cellules ? Car leur migration est impliquée dans de multiples phénomènes, comme le développement de l'embryon (voir encadré), le renouvellement des cellules comme celles du sang,

la réparation des tissus ou encore l'apparition de métastases dans le cas d'un cancer.

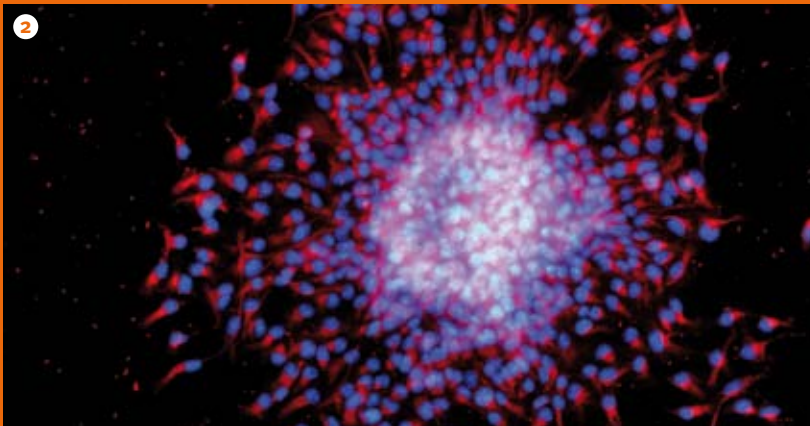
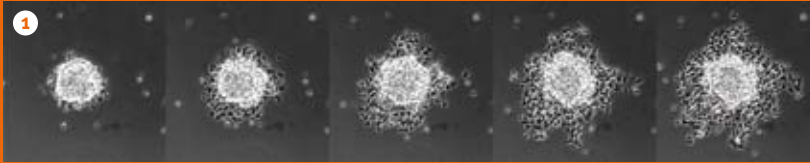
C'est ce dernier cas qu'étudie Odile Filhol, quand elle ne participe pas à des compétitions sportives du troisième type. Son équipe s'intéresse tout particulièrement à une enzyme (kinase) intracellulaire et à l'effet de ses modifications sur les propriétés migratoires de cellules épithéliales qui forment les parois des glandes mammaires. Liées les unes aux autres, elles ne sont absolument pas destinées à se déplacer. Il arrive pourtant, dans le cas de cancers du sein, que certaines d'entre elles acquièrent

des propriétés migratoires, s'arrachent à leur structure et partent coloniser d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases. « Nous analysons quels sont les mécanismes moléculaires qui vont permettre aux cellules de se séparer de leurs congénères, digérer la matrice qui les lie et se déplacer, le but étant pour nous de trouver une parade chimique pour bloquer ce processus », explique la chercheuse. En effet, l'apparition des métastases dans un cancer rend le traitement plus difficile encore.



Cellules à quelques micromètres de l'arrivée lors d'un championnat mondial de vitesse.

Migration de CELLULES NEURALES



© F. Boussin-L. Gauthier/CEA

La séquence d'images ①, prises à 50 minutes d'intervalle, montre la migration *in vitro* de cellules neurales. Grâce au marquage fluorescent rouge (image ②), les cellules migrantes sont identifiées comme étant des progéniteurs nerveux (les noyaux apparaissent en bleu).

Lorsqu'elles se divisent, les cellules souches du cerveau deviennent des progéniteurs, qui à leur tour vont se différencier en neurone, astrocyte ou oligodendrocyte. Alors que les cellules souches restent dans leurs niches spécifiques au sein du cerveau, les progéniteurs migrent selon différentes voies dans le cerveau. Laurent Gauthier au CEA-IRCM s'intéresse à l'impact d'une irradiation à faible dose sur leur migration. Son équipe cherche notamment à comprendre quelles en seraient les conséquences sur le développement du cerveau d'un fœtus, ou encore sur les cellules entourant une tumeur, lors d'une radiothérapie dans le traitement d'une tumeur du cerveau.

Plus qu'on ne pourrait le penser à première vue, la mobilité des cellules est une affaire d'adhérence. En effet, une cellule pourra se déplacer d'abord parce qu'elle se sera détachée de celles qui l'entourent pour se mouvoir le long de la matrice intercellulaire. « Or, ces deux types d'adhérence sont liées », explique Danielle Gulino chercheuse au CEA-IRTSV. « Quand les contacts entre les cellules sont renforcés, leur affinité pour le support est défavorisée, et vice versa. Tout cela est une affaire de forces et d'équilibre », poursuit-elle. Depuis quelques années, son équipe s'affaire à décrypter les mécanismes qui modifient cet équilibre fin et jouent sur les forces intervenant sur la structure de la cellule.

SIMPLIFIER LA STRUCTURE DE L'ACTINE

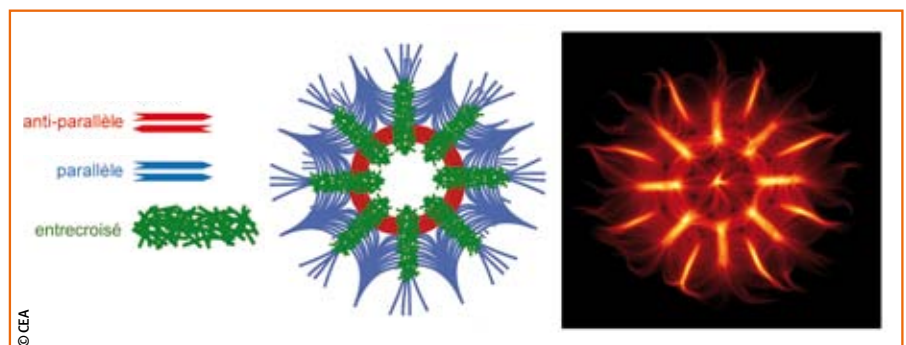
Ces forces qui agissent sur le squelette de la cellule (cytosquelette) intéressent aussi Manuel Théry et Laurent Blanchoin au CEA-IRTSV. Mais ils abordent le sujet avec une toute autre approche. « Nous cherchons à simplifier au maximum les phénomènes qui donnent à la cellule son architecture, afin de trouver des lois générales », explique Manuel Théry. L'actine est l'une des protéines qui composent le cytosquelette. Elle se présente sous la forme de filaments qui s'associent entre eux selon 3 organisations (ou structures) qui lui confèrent des propriétés différentes. « Ces structures d'actine sont tellement entremêlées dans une cellule qu'il est vraiment très compliqué de tirer des conclusions sur leur comportement. En plus, un filament d'actine est une molécule dynamique qui s'assemble et se désassemble en permanence », commente Laurent Blanchoin. D'où le besoin de simplification.

Leur équipe a mis au point un système permettant de séparer les trois structures d'actine. Grâce à un laser, ils gravent sur une lame de verre des points d'ancrage pour l'actine, à partir desquels les structures se forment dans l'espace (voir image ci-dessous).

LA MOBILITÉ DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Daniel Lewandowski, chercheur au CEA-IRCM, lui, s'est fixé pour objectif d'augmenter la mobilité des cellules qui sont à l'origine de toutes celles du sang : les cellules souches hématopoïétiques. Celles-ci sont localisées dans la moelle osseuse, mais seule une petite quantité d'entre elles circule dans le sang. Ces dernières décennies, les greffes de moelle osseuse pour le traitement de leucémie ont été progressivement remplacées par l'injection de cellules souches circulantes afin qu'elles aillent coloniser la moelle et relancer l'•**hématopoïèse**. Pour maximiser leur nombre dans le sang du donneur, une substance lui est administrée pour décrocher les cellules souches de sa moelle osseuse. Le rejet de greffe est un phénomène immunitaire. Mais l'échec d'une greffe peut aussi être lié à une quantité insuffisante de cellules injectées. « En augmentant le nombre de cellules

souches circulant dans le sang du donneur, on augmente de fait la quantité de cellules qui pourront « prendre » et permettre de renouveler le sang du malade », commente le chercheur. D'où l'intérêt de trouver le bon produit qui va permettre la circulation des cellules souches hématopoïétiques dans le cas d'une greffe de moelle.



L'actine est déposée sur un micro-patron en forme d'étoile. Une fois fixée sur l'étoile, ses filaments se construisent et s'agencent en réseaux. Les 3 types d'agencement possibles : anti-parallèle, parallèle, entrecroisé, sont ici séparés, ce qui permet d'étudier leur comportement indépendamment.



LA VIDÉOMICROSCOPIE POUR ÉTUDIER LA MIGRATION DES CELLULES

Trois questions à THIERRY KORTULEWSKI,
Responsable de la plateforme de microscopie du centre de Fontenay-aux-Roses.



3 dimensions. Ensuite, celui-ci peut être suivi dans le temps, même s'il est très furtif, car on peut saisir 30 images par secondes. Et à cela peut s'ajouter une cinquième dimension avec le marquage fluorescent. Jusqu'à quatre protéines peuvent être marquées afin de distinguer les cellules entre elles et faire une analyse fine et quantitative. L'ensemble de ces composantes techniques nous permet d'observer la dynamique à l'échelle des tissus, de la cellule et même de l'intérieur de la cellule.

Pourquoi une organisation en plateforme ?

L'expérience nous a montré que le dispositif intéressait bon nombre de nos collaborateurs sur l'ensemble du centre de Fontenay-aux-Roses. Cette organisation permet depuis un an de faire graviter, autour du dispositif, 70 utilisateurs pour des projets très variés allant d'études de la réponse inflammatoire (cf. Bio'actif 11, page 7), à l'embryogénèse en passant par l'hématopoïèse.

Quelle est la particularité de la vidéo avec un microscope ?

La vidéomicroscopie a pour but de renseigner sur le fonctionnement du vivant. La première contrainte est donc de maintenir l'échantillon en vie et ce pendant plusieurs jours ! C'est pourquoi les objectifs et l'échantillon sont situés dans une enceinte fermée maintenue

à température constante, avec des apports de nutriments continus, la composition en gaz est aussi contrôlée tout au long de l'expérience.

Peut-on tout voir avec ces dispositifs ?

Nos dispositifs permettent d'aborder un sujet en 5 dimensions. La microscopie confocale permet d'observer un phénomène en

Grâce à cette technique, ils peuvent étudier la sensibilité des structures à différentes variables. Ainsi, les chercheurs ont constaté que la myosine, une protéine présente dans toutes les cellules, déclenchait la contraction de deux structures sur les trois. Ils ont même analysé les propriétés de cette contraction (vitesse, force...). « C'est un phénomène impossible à observer dans une cellule car de nombreuses autres molécules sont impliquées. Celles-ci seront ajoutées progressivement à ce modèle, afin de mieux comprendre le rôle de chacune d'entre elles et reconstruire la complexité pas à pas », décrit Manuel Théry qui a obtenu en juin dernier un financement européen pour un tel projet (voir page 5).

L'ORIENTATION DES CELLULES

Leurs travaux, très fondamentaux, ont trouvé de nombreuses applications et donné lieu à des brevets, comme celui

concernant un procédé (micro-patron) qui permet à la fois de donner une forme définie (carré, ancre, triangle...) à une cellule, donc de l'orienter dans l'espace, et de mesurer les forces qu'elle exerce sur son environnement. En effet, quand on met en culture des cellules, elles sont très libres et non polarisées. Or dans un organisme vivant, leur orientation leur confère une fonction. Celle des cellules d'un ventricule cardiaque favorise sa contraction dans une même direction, celle des cellules de l'épithélium intestinal permet le transfert des nutriments vers le sang...

Le micro-patron permet d'approcher un peu plus des conditions *in vivo*, et surtout, de pouvoir comparer les cellules ayant la même orientation et la même forme une à une. Il est notamment utilisé pour l'étude du comportement cellulaire en réponse à des molécules d'intérêt thérapeutique. La société Cytoo, start-up

du CEA localisée sur son centre de Grenoble, commercialise des kits à base de ces micro-patrons pour la recherche. C'est d'ailleurs cette société qui a été mise à contribution pour fabriquer les pistes sur lesquelles les cellules du monde entier ont pu faire la course.

Hématopoïèse

Phénomène de divisions cellulaires successives accompagnées d'une différenciation des cellules qui vont conduire à la production des différents types cellulaires présents dans le sang.



Une molécule contre la MALADIE DE WILSON



Indispensable à la vie, le cuivre peut devenir toxique s'il s'accumule dans l'organisme. Son élimination par les hépatocytes, lorsqu'il est en excès, est déficiente chez les personnes atteintes de la **maladie de Wilson** : il se concentre alors dans le foie, provoquant cirrhose, hépatite fulminante... et des troubles graves du système nerveux. Les traitements actuels posent des problèmes d'effets secondaires et d'efficacité. Des chercheurs du CEA-IRTSV et du CEA-Inac¹ ont développé un nouveau chélateur (molécule piège) du cuivre, qui diminue efficacement sa concentration dans des hépatocytes *in vitro*. Couplé à des ligands reconnus exclusivement des hépatocytes, il ne peut cibler et entrer que dans ces cellules. De plus, ce couplage protège ses structures capables de fixer spécifiquement le cuivre : celles-ci sont libérées, et ne deviennent donc opérationnelles, que lorsque le chélateur est à l'intérieur des hépatocytes. Prometteur pour le traitement de la maladie de Wilson, celui-ci entrera prochainement en essais précliniques grâce au soutien financier de l'association Gravit.

¹ Institut nanoscience et cryogénie du CEA.

Maladie de Wilson
Maladie génétique touchant une naissance sur 30 000 à 100 000.



À lire :
A.M. Pujol et al., *Angewandte Chemie*, 2012

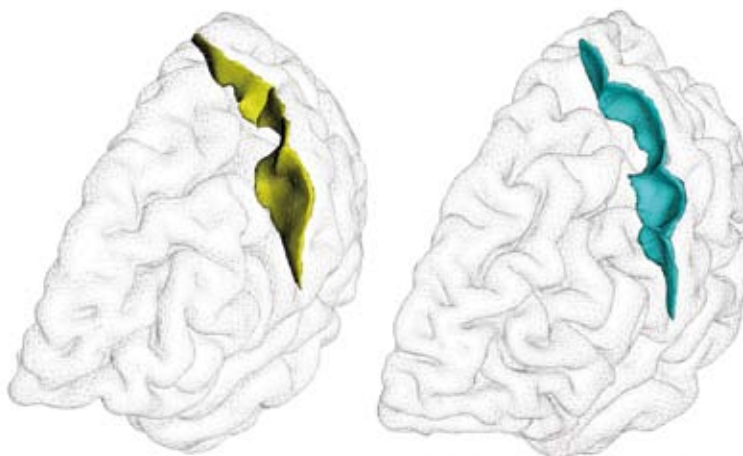
elisabeth.mintz@cea.fr

Le stigmaté cérébral des gauchers contrariés



Une équipe du CEA-I²BM vient de trouver dans le cortex cérébral un indicateur de la latéralité manuelle initiale des gauchers contrariés. En effet, les plis et replis du cortex recèlent des informations spécifiques concernant cette latéralité. Notamment le sillon central, qui sépare le lobe frontal (avant) du lobe pariétal (arrière). Celui des gauchers est plus long dans l'hémisphère droit, tandis que celui des droitiers est plus long dans l'hémisphère gauche. Autre différence : il forme un coude qui, dans l'hémisphère gauche, est plus bas chez les gauchers que chez les droitiers. Ces éléments de forme et de taille se mettent en place au cours du développement embryonnaire.

Les chercheurs, grâce au développement de logiciels d'extraction de ces données à partir d'images IRM anatomiques, avaient déjà révélé que le sillon central des gauchers contrariés est plus long dans l'hémisphère gauche, comme chez les droitiers : l'entraînement forcé de la main droite aurait conduit le cortex à se plisser davantage dans cet hémisphère. Ils viennent de montrer que le coude du sillon des gauchers contrariés reste localisé dans l'hémisphère gauche plus bas que chez les droitiers, comme chez les gauchers. Cette découverte confirme que des images IRM anatomiques fournissent des données qui peuvent être corrélées à des informations comportementales ou cognitives.



© ZY Sun, D Rivière, JF Mangin

Hémisphère gauche du cerveau. À droite, sillon central caractéristique d'un gaucher, et à gauche, d'un droitier.



À lire :
Zhong Yi Sun et al., *NeuroImage*, 2012

jean-francois.mangin@cea.fr

Tout sur le génome du bananier



Le bananier livre les secrets de ses 520 millions de bases. Le Cirad et le CEA-Génoscope viennent d'achever le séquençage de l'espèce *Musa acuminata*, à laquelle appartiennent toutes les variétés comestibles de bananes. L'ensemble de ses gènes – plus de 36 000 – et leur position le long de ses onze chromosomes sont désormais connus. Ces données faciliteront considérablement l'identification des gènes impliqués dans la résistance à des maladies ou encore dans la qualité des fruits. En effet, essentiel pour la sécurité à la fois alimentaire et économique de plus de 400 millions de personnes des pays

du Sud, le bananier est soumis à des menaces parasitaires constantes. Le séquençage de son génome fournit ainsi une aide essentielle à l'amélioration de ses variétés. Réalisés dans le cadre du réseau international *Global Musa Genomics Consortium*, ces travaux ont bénéficié du soutien financier de l'ANR.



À lire :
A.D'Hont et al., *Nature*, 2012

patrick.wincker@cea.fr



© Cirad

Filtre de bio remédiation à base d'*E. coli*



Cadmium, mercure, plomb... les métaux lourds sont générés par des activités agricoles, industrielles et militaires. Des bactéries peuvent être utilisées pour dépolluer des sites ainsi contaminés. Ce qui nécessite de les sélectionner et, parfois, de les modifier génétiquement afin de décupler leur capacité naturelle à piéger ces métaux. Une équipe du CEA-iBEB a identifié deux pistes pour améliorer *Escherichia coli*. L'une concerne la métallothionéine, protéine qui fixe différents métaux. Lorsque sa surexpression est localisée dans le cytoplasme bactérien, l'accumulation des métaux est plus importante. De plus, il s'avère qu'elle neutralise la toxicité des métaux en les piégeant. Ensuite, cette accumulation est encore plus efficace lorsqu'*E. coli* est déficiente en enzymes chargées du rejet des métaux lourds vers l'extérieur. La combinaison de ces deux caractéristiques permettrait d'augmenter les performances d'*E. coli*. Immobilisée sur des filtres, cette bactérie pourrait être notamment utilisée pour la bioremédiation d'eaux contaminées.



Différentes souches d'*E. coli* en culture.

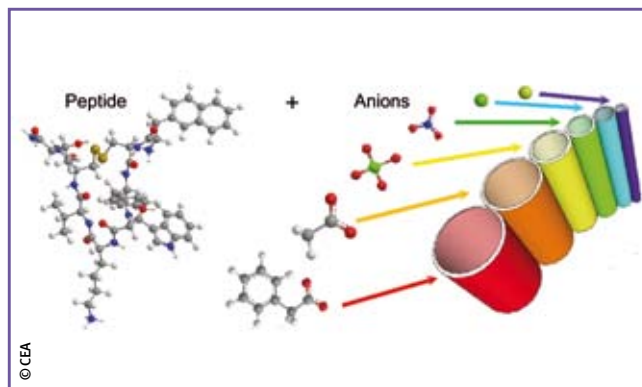


À lire :

S. Sauge-Merle et al., *Chemosphere*, 2012



sandrine.sauge-merle@cea.fr



Formation de nanotubes de diamètres différents selon la taille des anions.

DES NANOTUBES à diamètre variable



Comment faire varier la taille des nanotubes organiques de façon simple et efficace ? Une équipe du CEA-iBiTec-S, en collaboration avec des chercheurs du CNRS de Rennes et de l'industriel pharmaceutique Ipsen, en a trouvé le moyen grâce à ses travaux sur les mécanismes d'assemblage d'un peptide thérapeutique utilisé dans le traitement de la « maladie du gigantisme » : le lanréotide. Cette molécule organique chargée positivement a besoin, pour se former, d'ions négatifs (anions). En leur présence, elle a la particularité de s'auto-assembler spontanément en nanotubes dont le diamètre est parfaitement uniforme. Les chercheurs ont montré que les anions faisaient partie intégrante de la paroi. En modifiant leur taille, ils sont même parvenus à faire varier le diamètre des nanotubes de lanréotide entre 18,5 et 24,5 nanomètres. Leurs travaux intéressent directement les industriels de la pharmacie, notamment Ipsen, mais également les physiciens des matériaux qui cherchent à mimer les voies de synthèse utilisées dans la nature.



À lire :

F. Gobeaux et al., *J. Am Chem Soc*, 2012



marie-therese.paternostre@cea.fr

Une nouvelle cible pour les antibiotiques



La lutte contre les **bactéries pan-résistantes** est un enjeu de santé publique. L'une des stratégies est non plus de les tuer, mais de cibler leur mécanisme d'infection. Une équipe mixte CEA-iRTSV/CNRS/Inserm/Université Joseph Fourier s'est intéressée à celui de *Pseudomonas aeruginosa*, responsable de nombreuses infections en milieu hospitalier. Cette bactérie est dotée d'une structure de type seringue, l'injectisome, qui lui permet d'injecter ses toxines dans les cellules. Les chercheurs ont montré que seules

deux lignées de cellules souches du sang peuvent faire barrage à ce mode d'infection. Sous l'impact de la « piqûre » de l'injectisome, celles-ci activent des inhibiteurs capables de bloquer l'entrée des toxines. Ensuite, grâce à une équipe de l'IBS, ils ont mis en évidence un lien entre la structure et l'activité d'ExoU, la plus agressive des toxines de *P. aeruginosa*. Ces résultats ont permis de modéliser l'action de cette toxine et laissent envisager des stratégies d'inhibition de ce type de mécanisme infectieux.



Bactéries pan-résistantes

Bactéries qui résistent à la majorité des antibiotiques.



À lire :

J. Vérove et al., *PLoS One*, 2012
C. Gendrin et al., *PLoS Pathogens*, 2012



francois.cretin@cea.fr

À la recherche des mécanismes de résistance de *DEINOCOCCUS*



Deinococcus peut survivre à de très fortes irradiations. Cette faculté semble être liée à des propriétés exceptionnelles de son nucléoïde (équivalent du noyau cellulaire chez les bactéries) : l'ADN y est beaucoup plus compact que chez les autres bactéries. Pour mieux comprendre ce phénomène, des chercheurs du CEA-iBEB et de l'université d'Orsay ont analysé le protéome de cette bactérie. Alors qu'ils s'attendaient à identifier un système complexe de protéines impliquées dans la compaction de son nucléoïde, ils ont fait une découverte déconcertante : la super résistance de

Deinococcus aux irradiations serait liée à une combinaison toute simple de deux protéines. Pour en avoir le cœur net, et peut-être faire des révélations toutes aussi inattendues, les chercheurs s'intéressent désormais aux protéines produites dans des *Deinococcus* après irradiation.



À lire :

M. Toueille et al., *J Proteomics*, 2012

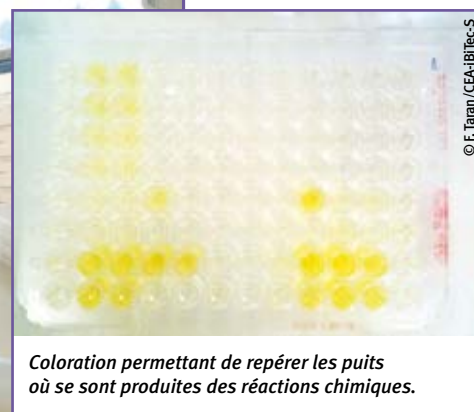


jean.armengaud@cea.fr



Bactéries *Deinococcus radiodurans* associées en tétrade.

SPEED DATING en chimie organique



Coloration permettant de repérer les puits où se sont produites des réactions chimiques.

Dépôt des réactifs dans des puits dont le volume est de quelques microlitres.

La probabilité de découvertes augmente avec le nombre d'expériences réalisées. Partant de ce principe, des chimistes et des immunologistes du CEA-iBiTec-S ont développé une approche qui permet de démultiplier les expériences en un temps record. Objectif : trouver des réactions inédites pour créer de nouvelles molécules. Cette approche, basée sur la miniaturisation et le criblage haut débit, permet de réaliser près de 1 000 expériences par jour, contre une seule auparavant. Les réactifs sont chacun marqués par une « étiquette chimique » reconnaissable par un anticorps spécifique, puis sont testés deux à deux dans des puits de quelques microlitres, en présence de divers catalyseurs. Les anticorps sont ensuite ajoutés dans le milieu réactionnel. Après élimination de ceux qui ne se sont pas fixés, la présence

simultanée de deux anticorps dans un puits signifie que les deux réactifs se sont combinés : une réaction a eu lieu. Deux réactions inédites ont été ainsi découvertes, impliquant toutes deux un catalyseur à base de cuivre. Ces travaux, qui ont bénéficié de financements de la Communauté européenne et de l'ANR, ouvrent de nouvelles perspectives pour la création de molécules pour de nombreux domaines d'application, de la recherche à l'industrie.



À lire :

J. Quinton et al., *Angewandte Chemie*, 2012



frederic.taran@cea.fr

ÉVÉNEMENTS

Opération Sciences au carré(e)

Du 10 au 13 octobre, Forum des Halles, Place Carrée, Paris

À l'occasion de la fête de la science, une dizaine d'organismes de recherche, dont le CEA, organise conjointement au Forum des Halles, à Paris, la manifestation « Sciences au carré(e) ». Informer sur les avancées de la recherche, susciter la curiosité, ou encore répondre aux questions et aux interrogations du public... tels sont les objectifs de cette opération dont le mode d'échanges principal sera le « speed dating ». Des chercheurs auront « 3 minutes chrono » pour présenter à des citoyens, grands et petits, leur réalité quotidienne et les enjeux de leur recherche.

www.fetedelascience.fr Pour consulter toutes les activités proposées



PARISCIENCE Festival international du film scientifique

Du 4 au 9 octobre, Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris

Pour sa 8^e édition, Pariscience propose comme toujours des œuvres abordant toutes les thématiques scientifiques, techniques et environnementales. Seront ainsi projetés gratuitement près de 40 films (documentaires, films d'animation, magazines, longs ou courts-métrages), dont quinze en compétition, suivis de débats réunissant auteurs, réalisateurs et experts scientifiques. Cette année, le grand jury sera présidé par André Brahic, astrophysicien au CEA et professeur à Paris VII.

www.pariscience.fr Tout le programme sur

RENCONTRES

Rencontre annuelle sur les technologies pour la santé

Les 8 et 9 octobre, Lille

aviesan

alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

La 4^e réunion annuelle de l'Institut thématique multi-organisme Technologies pour la Santé d'Aviesan se tiendra à Lille, les 8 et 9 octobre 2012. Au programme, les dernières avancées scientifiques et techniques dans les 5 grands domaines d'activité de l'institut : e-santé, imagerie, biotechnologies et bio-ingénierie, technologie pour le développement du médicament, ainsi que chirurgie, techniques interventionnelles et assistance au patient. Les participants disposeront d'une session « posters et démonstrateurs » pour proposer de nouveaux projets et rechercher des partenaires.

[Inscription en ligne sur https://its.aviesan.fr](https://its.aviesan.fr)

Transversales santé

Jeudi 28 juin au Collège de France



Les conférences Transversales Santé sont devenues des événements incontournables du panorama francilien Santé/Biotechnologies. Elles ont pour objectif de favoriser le développement de partenariats, notamment entre les sphères académique et industrielle. Ces conférences traitent des enjeux actuels de la filière santé, et sont soutenues par la communauté scientifique et industrielle d'Île-de-France, dont la Direction des sciences du vivant du CEA.

Les deux prochaines conférences :

Probiotique et Métagénomique

Mardi 13 novembre, de 17h à 20h30

Investissement d'avenir en Île-de-France : comment transformer l'essai

Mardi 11 décembre, de 15h30 à 19h

[Information sur le lieu des conférences et inscription en ligne, sur le site www.transversalessante.com](http://www.transversalessante.com)

