

Sommaire de la rubrique Panorama

La parole à : Winfried Weissenhorn, Chef de l'Institut de biologie structurale (IBS)	1
Programme transversal Toxicologie : 44 projets depuis 2009.....	2
Plan de couplage DSV-DRT : un grand potentiel de valorisation.....	4
Institut de génomique : Du génome humain aux métagénomés des océans.....	5
Conférences/visites : Rendez-vous à la semaine du cerveau	7
Valorisation : Installations nucléaires civiles, santé et environnement.....	8
International : Des échanges d'étudiants avec Tokyo.....	8
Prix CNRS : Médaille de bronze pour Malene Jensen (IBS).....	9

La parole à : Winfried Weissenhorn, Chef de l'Institut de biologie structurale (IBS)

L'IBS et la biologie structurale – voir c'est croire

Nous sommes tous fascinés par des images parce que nous avons tendance à croire ce que nous voyons. À l'IBS nous produisons des images de la vie, des instantanés des événements moléculaires qui sont à la base des processus physiologiques et pathologiques.

L'IBS est situé au voisinage immédiat des partenaires européens, l'antenne grenobloise de l'EMBL (European Molecular Biology Laboratory), l'ESRF (European Synchrotron Radiation Facility) et l'ILL (Institut Laue-Langevin) sur le « European Photon and Neutron (EPN) Science Campus » à Grenoble. Ce site unique rassemble l'ensemble des acteurs de la biologie structurale de Grenoble et fournit l'accès aux instruments de pointe pour analyser des systèmes biologiques à différentes échelles de résolution.

Le rôle de l'IBS est de développer la recherche en biologie structurale et maintenir au meilleur niveau les méthodes pour la biologie structurale. Les programmes de recherche de l'IBS explorent les interactions hôte-pathogène pour mieux comprendre les maladies infectieuses et développer des traitements, les protéines membranaires qui sont les cibles principales de nos médicaments actuels et les enzymes fonctionnant en anaérobiose qui seront utiles dans la production d'énergie pour demain. L'IBS est aussi connu pour ses recherches en RMN sur les protéines avec des régions intrinsèquement désordonnées et sur l'assemblage et la dynamique des complexes protéiques, en RMN du solide et in cellulo et en microscopie électronique pour visualiser des virus et complexes cellulaires.

Le mot clé aujourd'hui est la biologie structurale intégrée. Même s'ils restent difficiles à maîtriser, nous disposons d'outils toujours plus performants pour étudier des complexes macromoléculaires de plus en plus grands en utilisant la cristallographie aux rayons X ou la microscopie électronique. Aborder la biologie structurale intégrée impliquera également de comprendre, à l'échelle de la cellule, la structure et la fonction des acteurs moléculaires, leur dynamique, leurs modifications post-traductionnelles liées à leurs régulations spatiale et temporelle ainsi que leurs interactions quelques fois subtiles dans l'environnement densément peuplé de la cellule.

Cela pose des défis nouveaux pour la biologie structurale et exige des méthodes sans cesse améliorées. L'IBS et ses équipes seront au premier rang de ces développements, qui non seulement aideront à expliquer des processus fondamentaux dans la biologie, mais contribueront aussi aux développements de nouveaux médicaments. Je n'ai aucun doute que l'avenir de la biologie structurale reste passionnant et nous, à l'IBS, avons l'occasion d'y contribuer activement.

Programme transversal Toxicologie : 44 projets depuis 2009

Depuis le démarrage, en 2009, du Programme transversal toxicologie (PTTOX), 44 projets ont été lancés, dont 32 en toxicologie nucléaire et 12 en nano-toxicologie. 18 étaient en cours en 2014 et 5 ont démarré en janvier 2015.

Le PTTOX remplit pleinement ses missions d'évaluation de l'impact biologique des activités nucléaires et des nouvelles technologies sur l'Homme et son environnement en bénéficiant des approches pluridisciplinaires issues des pôles du CEA. Il contribue à l'évolution raisonnée des normes de protection et des méthodes de remédiation. Trois volets complémentaires d'actions sont implémentés sur ces thématiques : le soutien aux projets de recherche, la structuration de la recherche et l'animation scientifique.

Les actions incitatives du PTTOX permettent à de nombreux chercheurs de s'engager avec succès dans des projets de plus grande ampleur financés par l'extérieur (ANR, IDEX, Europe, contrats industriels). Une centaine de chercheurs CEA et autant de collaborateurs temporaires ou extérieurs sont soutenus à travers ces actions incitatives de recherche auxquelles le PTTOX consacre près de 90% de son budget (1M€ en 2014) : projets sélectionnés sur appel d'offre annuel, thèses et post-doc cofinancés et/ou environnés.

Transpôle

Tous les projets impliquent au moins deux pôles CEA. Cette transversalité se traduit par une très grande augmentation du nombre de publications « transpôles », passant de 5% avant 2009 à 22% entre 2009 et 2014.

Le soutien aux actions de recherche sur le tritium, initié en 2012, s'est poursuivi en 2014 [20% du budget projets].

Les projets de recherches sur la toxicologie des nanoparticules et des nanomatériaux ont bénéficié d'un soutien accru en 2014, atteignant 39% du budget projet PTTOX [25% en 2012]. Ils ont profité aussi de la mise en place d'actions « Trans-Trans » cofinancées PTTOX–PTNano, telle que la plateforme de microscopie à force Atomique AFM-Nanotox, dédiée à la caractérisation biophysique des effets toxicologiques de nanoparticules dans les milieux biologiques.

Cinq nouvelles actions en 2015

En 2015, cinq nouvelles actions incitatives de recherche du PTTOX seront initiées :

- Trois en toxicologie nucléaire : URANOS va utiliser une approche biomimétique pour la compréhension des échanges et la décorporation de l'Uranium dans l'os. INSPECTOR cible la décorporation pulmonaire du Plutonium à travers la caractérisation du ou des complexes Plutonium-Transferrine impliqués dans la rétention corporelle et la distribution tissulaire du Plutonium. BENUR, dans un objectif à long terme d'optimisation des approches de remédiation, étudie la réponse de bactéries environnementales à une exposition à l'uranium.
- Deux en nanotoxicologie : NATOM établira les caractéristiques physico-chimiques gouvernant la formation de la corona à travers l'étude de l'adsorption des protéines sur les nanoparticules. IMAGINATOX vise à évaluer l'impact de micro et nanoparticules TiO₂ et SiO₂ sur les fonctions protectrices et immunitaires du système gastro-intestinal.

Cap sur l'Europe

Outre les représentations régulières dans les différentes instances, le PTTOX a eu deux actions originales en 2014 dans la structuration de la recherche et de l'expertise nationale et Européenne. D'une part il a contribué au rapport de l'IFRES (Initiative Française pour la Recherche en Environnement et Santé) piloté par le groupe Inter-alliances : Aviesan, Allenvi et Athena. D'autre part son apport majeur s'est situé au niveau européen par la participation à la conception et au dépôt du projet CONCERT¹ : European Joint Programme (EJP) en radioprotection réunissant 68 partenaires de 22 pays européens.

Février 2015 a été porteur d'une excellente nouvelle : CONCERT vient d'être sélectionné par la Commission Européenne et entre en phase de négociation. Une réflexion est en cours sur les besoins d'élargissement du PTTOX à la radiobiologie aux faibles doses, en miroir des champs thématiques couverts par l'EJP CONCERT.

Des moments privilégiés d'échanges et de communications scientifiques

Les actions d'animation du PTTOX s'adressent plus largement à la communauté scientifique. En 2014, l'école de Giens a été consacrée à la Toxicologie Environnementale et le séminaire du Museum National d'Histoire Naturelle (MNHN) a présenté les plateformes nationales et les grands instruments en toxicologie nucléaire environnementale et humaine. Initiée en 2014, une journée « Faits-Marquants et Perspectives » (JATO) a permis de présenter le PTTOX aux chercheurs du CEA et à nos partenaires institutionnels et industriels.

La JATO 2015 aura lieu le 14 avril à NeuroSpin. Trois thématiques seront à l'honneur : « PTTOX et H2020 », « De la recherche à la réglementation », « Résistance-Adaptation-Remédiation ».

Notez-le sur votre agenda, les conférences seront passionnantes.

Laure Sabatier, Directeur du programme transversal « Toxicologie ». <http://www.toxcea.org/>

¹ CONCERT a pour ambition d'intégrer les recherches en Radiobiologie, Radio-écologie, Toxicologie nucléaire ainsi que les études sur les risques des expositions médicales et sur la gestion des situations d'urgence. Le CEA, via le PTTOX, assurera la direction du workpackage Infrastructures.

Plan de couplage DSV-DRT : un grand potentiel de valorisation

Un programme de soutien à des projets de recherche communs entre des équipes de la DSV et des équipes de la DRT a été lancé en 2014.

Ces projets se développent dans un contexte où les deux Directions disposent de compétences complémentaires qui, mises en synergie, présentent un potentiel important de valorisation et de différenciation dans le domaine des biotechnologies au sens large.

La Direction Générale du CEA a ainsi donné son accord pour soutenir l'amorçage d'un partenariat renforcé entre DSV et DRT, nommé plan de couplage, afin d'exploiter ce potentiel dans trois directions : la valorisation conjointe vers les industriels en France et en Europe, l'affirmation d'une propriété intellectuelle forte dans les filières émergentes au travers de projets phares et enfin la capitalisation du savoir-faire.

Dans un premier temps (en 2013 et 2014), de nombreuses rencontres et visites ont été organisées entre les Instituts des deux Directions afin de faire émerger des projets d'intérêt communs, porteurs d'une ambition partagée, dans trois domaines : la biologie-santé, l'agriculture, les bioprocédés.

Six projets phares ont été ainsi identifiés et ont fait l'objet d'un démarrage effectif entre la fin 2014 et le début 2015. Les domaines couverts sont variés. On peut citer par

exemple la médecine personnalisée et génétique, la modélisation et l'imagerie 3D pour le développement de biomarqueurs ou le contrôle non destructif appliqué au végétal.

Quelques mois après son lancement, la dynamique du plan de couplage est effective entre les 3 Instituts de la DRT (LETI, LIST, LITEN) et 3 Instituts de la DSV (IBEB, IG, IRTSV). On peut noter déjà la création ou le renforcement de liens entre Instituts et l'arrivée d'au moins un post-doctorant par projet. Par ailleurs, les équipes se sont engagées dans une réflexion sur le potentiel de brevetabilité et sur des relais de financement pour l'avenir de leurs projets communs.

Le comité de pilotage de ce plan de couplage a décidé que de nouveaux projets devraient être lancés en 2016 en particulier dans les domaines de la bioénergie, des matériaux à économie de matière et d'énergie et de la conception de méthodes d'instrumentation de tissus chez les patients (il s'agit par exemple d'instrumenter un patient avec des capteurs directement dans une tumeur pour avoir des informations moléculaires sur ce qui se passe dans le tissu).

Institut de génomique : Du génome humain aux métagénomés des océans

Le Centre national de séquençage, Genoscope, fut créé en 1997. Sa mission principale était alors double : assurer la contribution française au projet Génome Humain et mettre ses capacités de séquençage à disposition d'autres grands projets de séquençage.

La fin du projet Génome Humain, en 2003, marqua un premier tournant dans les projets propres du Genoscope. André Syrota, alors directeur de la DSV du CEA et membre du CA du CNRG¹ (GIP regroupant le Genoscope et le CNG de 2002 à fin 2007) recommanda notamment de mieux exploiter les données produites et de ne pas se limiter à les déposer dans les bases de données publiques. Cette recommandation se traduisit par une réaffectation d'une fraction des moyens vers la recherche de nouvelles activités enzymatiques à potentiel d'applications.

L'autre grand changement s'amorça vers 2006-2007, avec l'introduction progressive de techniques de séquençage de nouvelle génération. Ceci eut plusieurs conséquences : [1] économie considérable de moyens humains ; [2] baisse spectaculaire et continue sur 4 à 5 ans des coûts directs ; [3] "démocratisation" du séquençage à grande échelle vers des plateformes de taille modeste disséminées dans le tissu académique.

Ces évolutions stimulèrent une créativité remarquable en vue d'aborder tout un ensemble de questions biologiques dépendantes de grands volumes de données de séquence dans les domaines les plus divers parmi lesquels : génomique fonctionnelle ; transcriptomique approfondie ; recherche de variants de séquences de génomes très divers ; métagénomique et métatranscriptomique de communautés microbiennes ;

séquençage d'espèces de plus en plus rares ; inventaires moléculaires à grande échelle de la biodiversité ; nouvelles archéologie et anthropologie moléculaires appliquées aux génomes ancestraux de lignages humains, de fossiles d'autres espèces et de pathogènes responsables d'épidémies anciennes ; génomique de cellules uniques ; applications en santé humaine dans les domaines du cancer et des maladies rares.

Les défis informatiques et bioinformatiques associés restent cependant considérables et la baisse du coût des analyses, certes réelle, est bien moindre que celle du séquençage.

Dans le monde devenu instable du séquençage en perpétuelle surenchère, la question du positionnement, voire la survie de centres de moyenne importance comme le Genoscope et le CNG, qui ne sont pas en état de se mesurer aux grands acteurs mondiaux (BGI, Broad Institute, Sanger Institute, etc.) se pose à chaque nouvelle évolution technologique. Il est aussi extrêmement difficile de maintenir l'état de l'art dans une large gamme de méthodologies mentionnées ci-dessus et en constante expansion.

C'est une des raisons pour lesquelles une division du travail s'est opérée à l'intérieur de l'Institut de Génomique. Pour le CNG, la description aussi précise que possible des génomes humains de personnes en bonne santé ou malades est le point de départ obligé à l'identification des variations causales ou associées à un phénotype. Cette description fait de plus en plus appel au séquençage massif. Le CNG s'est donc spécialisé dans le re-séquençage à grande échelle de génomes humains et dans les analyses en aval.

Le séquençage de novo de génomes d'espèces non encore documentées, demeure le métier principal du Genoscope. A côté de cet objectif historique, qui concerne aujourd'hui uniquement des projets en collaboration avec des proposants extérieurs à l'IG, le Genoscope s'est aussi réinvesti dans un grand projet propre de génomique et métagénomique environnementale.

Il y a 6 ans, Eric Karsenti (CNRS et EMBL) sollicitait le Genoscope pour participer à un inventaire planétaire des diverses faunes et flores planctoniques des mers et océans du globe. Un tel exercice n'avait jamais été fait de manière aussi systématique, couvrant une échelle de taille allant des virus aux métazoaires, surtout avec des approches aussi sophistiquées que l'imagerie et la génomique. Le projet consistait, à l'aide de la Goélette Tara, à prélever des échantillons de plancton sur plusieurs centaines de stations réparties sous toutes latitudes en des lieux choisis par des océanographes. Pour la plupart invisibles à l'œil, les organismes de ces échantillons, à l'aide de l'énergie lumineuse du soleil, accumulent la matière vivante, font fonctionner les cycles du carbone, de l'oxygène, etc. et assurent ainsi le maintien de l'habitabilité de la planète. En dépit du rôle central des organismes planctoniques dans la biosphère, leur diversité, leur fonction précise et leur impact collectif restent largement méconnus. L'examen des échantillons de chaque station, dont les eaux seraient analysées sur le plan

physico-chimique, devait porter en parallèle sur les aspects cytologiques avec prises d'images et génomiques des organismes recueillis. D'autres objectifs notamment relatifs aux conséquences écosystémiques de l'acidification des eaux marines résultant de l'accroissement de la concentration du CO₂ atmosphérique seraient aussi poursuivis. Ce projet se situait donc pleinement dans le rôle que le Genoscope entend jouer dans l'exploration de la biodiversité par des approches de génomique. L'engagement fut donc naturel (tous les échantillons planctoniques de Tara Oceans sont séquencés au Genoscope) et devrait se situer dans la durée.

Les échantillons recueillis par l'expédition autour du globe de Tara sont en cours d'analyses et une première série d'observations majeures sur plusieurs composantes du plancton est sous presse dans la revue Science. Du fait du nombre et de la diversité des échantillons recueillis, les analyses moléculaires vont se poursuivre sur le long terme au Genoscope.

Jean Weissenbach et Patrick Wincker, Genoscope/Institut de Génomique

¹ Consortium national de recherche en génomique

Conférences/visites : Rendez-vous à la semaine du cerveau

Dans le cadre de la 16^{ème} édition de la Semaine nationale du Cerveau, qui se déroulera du 17 au 20 mars, le CEA-I2BM organise à Saclay des visites et un cycle de conférences grand public.

A NeuroSpin, des neurobiologistes travaillent de concert avec des méthodologistes de l'imagerie et du traitement de signal pour développer les outils et les modèles qui permettent de comprendre le fonctionnement normal et pathologique du cerveau. Cette plateforme d'imagerie de pointe, dédiée à l'imagerie chez l'Homme et chez l'animal, irrigue de nombreux domaines scientifiques, de l'intelligence artificielle aux sciences sociales en passant par la prise en charge des patients et l'industrie.

Du 17 au 20 mars, les chercheurs du CEA-I2BM ouvrent grand leurs portes pour montrer et raconter leurs travaux. Au programme : des visites de NeuroSpin et des présentations de Neuro-PSI, le nouvel institut des neurosciences qui ouvrira à Saclay en 2017 ; des conférences grand public ; l'exposition « Cervo-mix » proposée par l'association S-Cube.

Téléchargez [ici](#) le programme détaillé.

Si vous voulez en savoir plus sur les recherches menées au CEA autour du cerveau, consultez [ici](#) la page de présentation du Clefs CEA « Le cerveau exploré ». Vous pouvez y télécharger cette revue exhaustive et détaillée, parue en novembre 2014.

Valorisation : Installations nucléaires civiles, santé et environnement

L'accord CEA, EDF, IRSN est élargi à AREVA.

L'accord de coopération CEA, EDF et IRSN en matière de recherche et développement dans le domaine de la sûreté des installations nucléaires civiles et de leur impact sur la santé et l'environnement, signé en 2007, est reconduit et élargi en 2015 avec l'entrée d'AREVA.

Côté DSV, cet accord-cadre intéresse principalement l'IRCM avec un cofinancement récurrent d'EDF pour la partie protection de l'Homme et de l'environnement.

Les programmes portent sur la radiosensibilité des cellules souches aux faibles doses d'irradiation, les altérations épigénétiques, les signatures moléculaires et la toxicité pulmonaire des oxydes de cobalt.

International : Des échanges d'étudiants avec Tokyo

La DSV cible l'Université de Tokyo pour développer ses échanges d'étudiants avec le Japon.

Un accord tripartite d'échanges académiques vient d'être signé entre la DSV et deux instituts de l'Université de Tokyo, The Graduate School of Agricultural and Life Sciences (GSALS) et The Biotechnology Center. Son objectif : créer les conditions favorables au développement de projets de recherche conjoints et à l'échange de jeunes chercheurs.

Une partie des chercheurs de la DSV et de l'Université de Tokyo concernée par le périmètre de cet accord s'est également structurée autour d'un GDRI (groupe de recherche international, réunissant 18 institutions) en « biologie végétale intégrée - Des gènes à la biologie des systèmes en réponse à l'environnement ». Lancé fin 2014, il illustre la dynamique de la communauté scientifique franco-japonaise sur les questions relatives aux relations « plantes / environnements ».

L'accord tripartite s'inscrit dans une démarche pilote lancée par la DSV avec l'Université de Tokyo. Il vise à expérimenter, sur deux secteurs du volet énergie (toxicologie et bioénergies), l'échange de chercheurs juniors (thèses et post-docs) dans le cadre de développement de projets conjoints de collaboration.

Si elle s'avère concluante, cette expérience pilote pourrait être élargie à d'autres instituts de l'Université de Tokyo couvrant un positionnement scientifique plus large, (biologie humaine, médical ...).

Les modalités d'échanges restent à finaliser. A plus long terme, selon le retour d'expérience, ce modèle de développement partenarial pourrait être « exporté » vers d'autres universités dans le monde.

Prix CNRS : Médaille de bronze pour Malene Jensen (IBS)

Malene Ringkjøbing Jensen, chercheuse à l'IBS, est médaillée de bronze CNRS pour l'année 2015. Cette chimiste de 36 ans, qui recevra sa médaille à l'automne, est récompensée pour l'ensemble de ces travaux de RMN appliquée à la biologie. Elle revient pour nous sur son parcours.

La RMN, choix ou fruit du hasard ?

Malene Ringkjøbing Jensen : J'ai découvert la RMN à l'Université de Copenhague, à la fin des années 1990. J'ai tout de suite été séduite par les possibilités qu'offre cette technique. Elle permet d'observer des protéines complexes à l'échelle atomique et d'analyser leur dynamique. Il s'agit donc d'un vrai choix. Aujourd'hui, j'utilise la RMN pour étudier des protéines désordonnées impliquées dans beaucoup de pathologies, dans le but de proposer des stratégies pharmacologiques innovantes .

Quelles ont été vos motivations pour venir en France et rejoindre l'IBS ?

MRJ : Après un doctorat obtenu en 2006 à l'Institut de Chimie de Copenhague, j'ai cherché un laboratoire spécialisé en RMN pour faire un post-doctorat. Je me suis tournée vers Martin Blackledge , un expert mondialement reconnu de cette technique. La France, c'est un hasard. Je pensais rentrer au Danemark à la suite de mon post-doctorat, mais je suis encore là, dans l'équipe de Martin, ... et très heureuse de l'être. Outre la RMN, la région grenobloise dispose d'un ensemble spectaculaire d'outils et d'expertises de physique appliqués à des problèmes biologiques. Tout ce qu'il faut pour faire de la recherche et la faire bien. J'apprécie aussi beaucoup la proximité des montagnes !

Vous êtes lauréate d'un prix prestigieux. Vos impressions ?

MRJ : Je suis évidemment très contente d'avoir obtenu cette médaille, qui valorise mon travail et m'encourage à persévérer pour développer et appliquer mes idées. Cela montre que mes sujets de recherche, qui traitent des questions nouvelles en biologie structurale, sont soutenus par le CNRS. Et si cela peut apporter de nouveaux financements à mon équipe, que vouloir de plus ?

« La Médaille de bronze récompense le premier travail d'un chercheur, qui fait de lui un spécialiste de talent dans son domaine. Cette récompense représente un encouragement du CNRS à poursuivre des recherches bien engagées et déjà fécondes », explique le CNRS. En 2015, 40 chercheurs sont lauréats, dont 6 en chimie [catégorie de Malene Ringkjøbing Jensen].