

N° 05 • JUILLET 2015

CEA**bio**

LES SCIENCES DU VIVANT AU CEA

PAGES 12-15

PANORAMIQUE

Un procédé
biomimétique propre et
recyclable

Le génome du chêne
séquencé

Au cœur du virus de
la rougeole

Cancer : un biomarqueur
facile à doser

Vieillesse précoce :
découverte et réparation
des défauts cellulaires

PAGES 3-11

GRAND ANGLE

Expédition Tara Révélation sur l'univers planctonique

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea

Le plancton, un monde et son fabuleux potentiel

Alors que je prends la responsabilité de la Direction des sciences du vivant du CEA, des chercheurs du Genoscope¹ sont cosignataires de 5 articles scientifiques publiés simultanément dans la prestigieuse revue *Science*. Ces articles révèlent, à l'issue de l'expédition Tara Océans, la foisonnante biodiversité du plancton, ses modes de fonctionnement, et ouvrent des portes sur le fabuleux potentiel de cet écosystème, le plus vaste de la planète. Ils valorisent l'excellence de nos chercheurs et la qualité de nos plateformes technologiques. En effet, le Genoscope, avec ses moyens de séquençage, son expertise en bio-informatique, en génomique et métagénomique, a été un acteur déterminant de

ces travaux, qui s'inscrivent dans deux des axes prioritaires du CEA : « Socle recherche fondamentale », mais également « Recherche pour l'industrie », avec les perspectives applicatives que recèle l'écosystème planctonique. Bonne lecture, et belles découvertes océaniques... ●



© L.Godart/CEA

Claire Giry,
Directeur des sciences du vivant du CEA

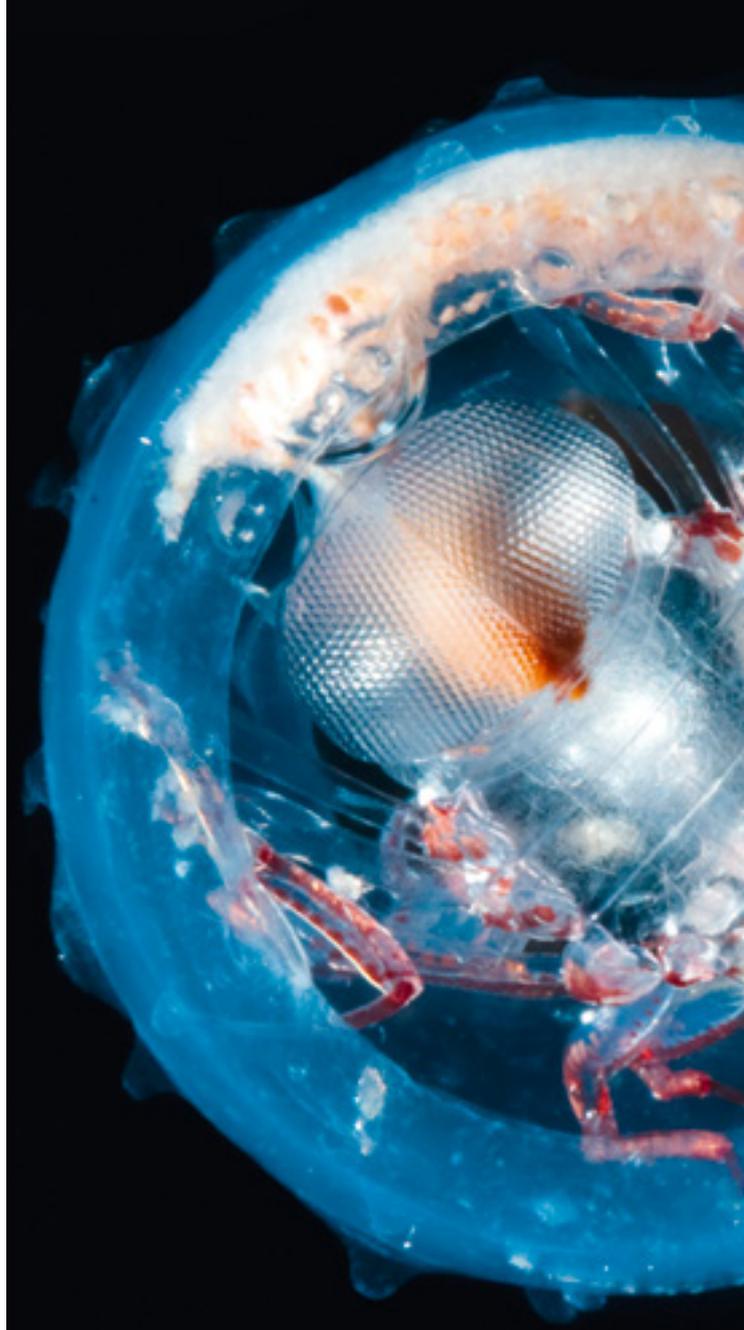
Claire Giry assure la direction des sciences du vivant du CEA depuis juin 2015, dans la continuité de Gilles Bloch, désormais président de l'Université Paris Saclay. Elle est également Directrice du centre CEA de Fontenay-aux-Roses depuis septembre 2014. Claire Giry était auparavant Directrice du département des partenariats et relations extérieures de l'Inserm depuis 2012.

➤ **CEAbio, journal de la Direction des sciences du vivant du CEA, paraît 3 fois par an. Des remarques ? Des suggestions ? Écrivez-nous à dsv@cea.fr**

Pour suivre l'actualité de la DSV, consultez www-dsv.cea.fr

Les instituts de la Direction des sciences du vivant du CEA

- IBEB** : Institut de biologie environnementale et biotechnologie.
- IBITECS** : Institut de biologie et de technologies de Saclay.
- IBS** : Institut de biologie structurale (CEA/CNRS/Université Joseph Fourier).
- IG** : Institut de génomique.
- I2BM** : Institut d'imagerie biomédicale.
- IMETI** : Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes.
- IRCM** : Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire.
- IRTSV** : Institut de recherches en technologies et sciences pour le vivant.



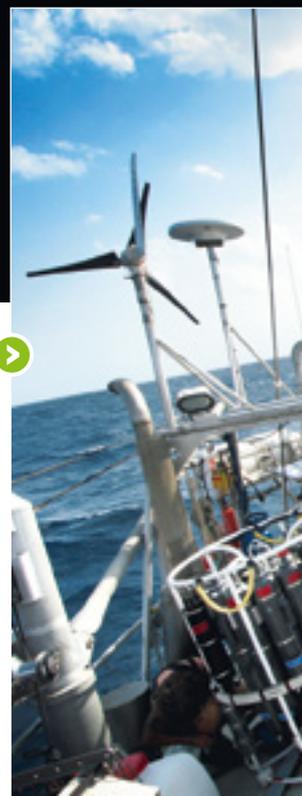
Amphipode du genre *Phronima* récolté au cours de l'expédition Tara Océans. Ce petit crustacé, aux allures de Terre vue du ciel, se nourrit d'autres organismes planctoniques.

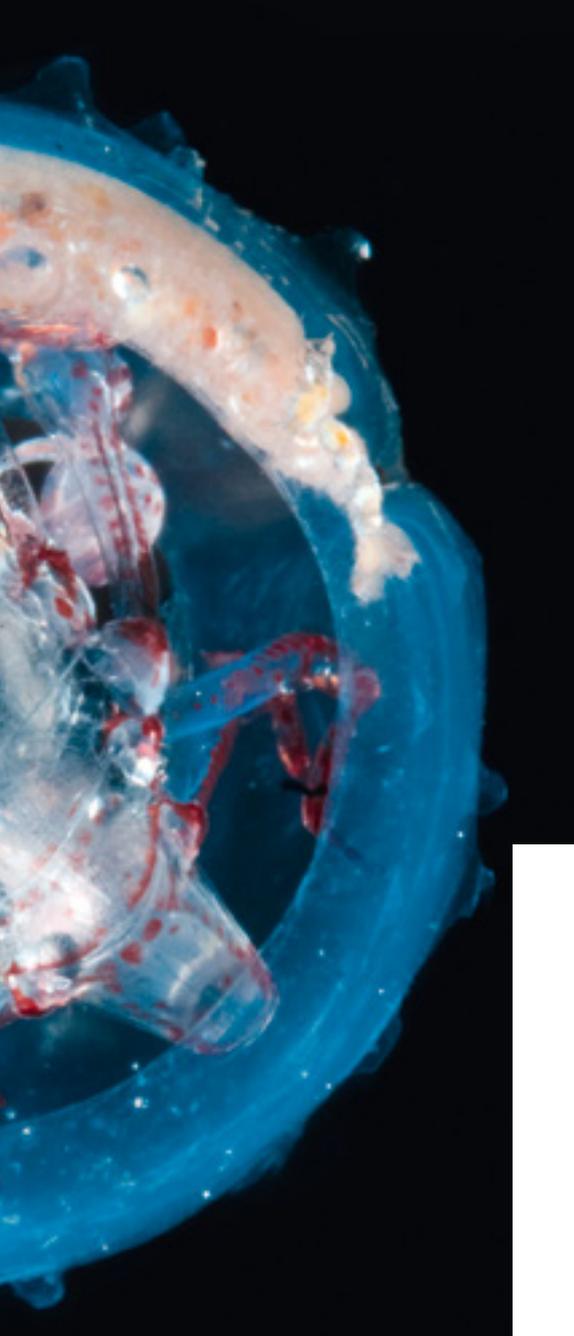
© M.Ormestad/Kahikai/Tara Océans

➤ Sur le pont de Tara : laboratoire « humide » pour la filtration d'échantillons et la préparation de filets pour de nouveaux prélèvements.

© D.Sauveur-Tara Expeditions

Couverture :
© S.Bollet-Tara Expeditions





Après 3 ans et demi de récolte de plancton dans les océans du monde, les chercheurs de l'expédition Tara livrent leurs premiers résultats, inédits, surprenants, prometteurs... Le CEA fait partie de l'aventure.

Expédition Tara Révélation sur l'univers planctonique



Le 05 septembre 2009, une goélette nommée Tara quitte le port de Lorient pour un tour du monde de trois ans et demi. À son bord, des appareils de prélèvement d'eau de mer, deux laboratoires et des chercheurs décidés à explorer le plancton océanique... Ils allaient ainsi collecter des échantillons sur toute la surface du globe, en mesurant simultanément les paramètres environnementaux (physico-chimiques, géographiques). L'expédition Tara Océans¹ venait de commencer.

L'initiateur de cette aventure, le biologiste Éric Karsenti, directeur de recherche au CNRS détaché à l'EMBL (*European molecular biology laboratory*, Heidelberg, Allemagne), tenait à rassembler des spécialistes de diverses disciplines pour une approche « holistique » des écosystèmes marins². Le Genoscope³, au sein du CEA-IG, participe ainsi à l'entreprise. Il assure

le séquençage et l'analyse bio-informatique de tous les échantillons. « *Nous étions intéressés par l'étude de la biodiversité à une telle échelle. C'est une tentative de description d'un écosystème complet* » s'enthousiasme encore Patrick Wincker, directeur du Genoscope et l'un des coordinateurs scientifiques de l'expédition. Le 22 mai 2015, cinq articles paraissent simultanément dans un numéro spécial de la revue *Science* (voir encadré), donnant un premier aperçu de l'importance des résultats. >>>

¹ L'expédition Tara Océans a été suivie en 2013 de Tara Oceans Polar Circle, un périple autour du pôle nord.

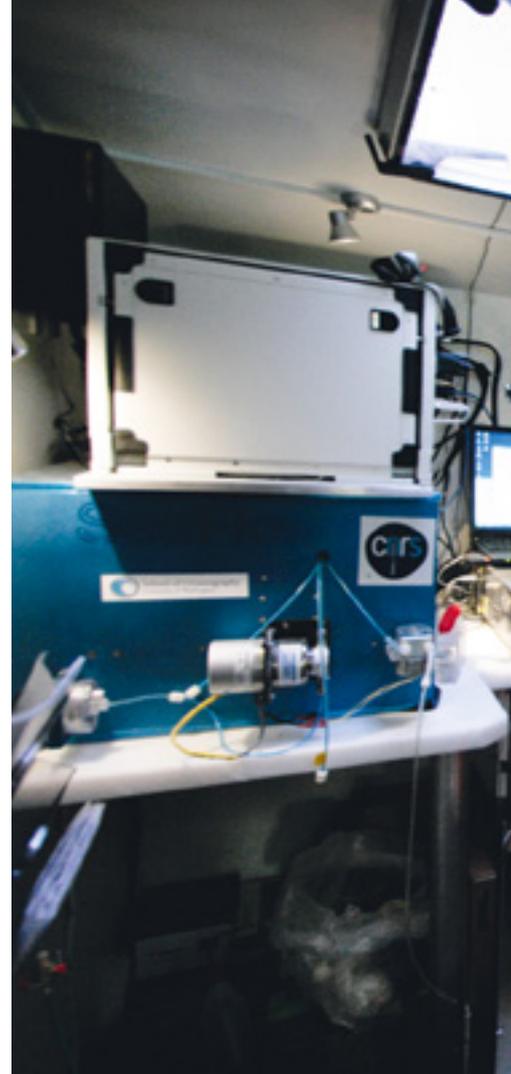
² Voir l'article fondateur de 2011: <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1001177>

³ Le Genoscope est le Centre National de Séquençage. Il fait partie de l'Institut de génomique (IG) du CEA, avec le Centre National de Génotypage.

» Importance par leur sujet, tout d'abord. Le plancton⁴ regroupe tous les organismes vivant dans l'eau mais incapables de nager, donc se déplaçant au gré des courants : bactéries et archéobactéries, **protistes*** (dont les microalgues), et **métazoaires*** (larves de poisson, méduses...), sans oublier les virus affectant tout ce petit monde. Base de la chaîne alimentaire dans les océans, le plancton constitue le plus vaste écosystème de la planète. Il produit par photosynthèse la moitié de l'oxygène atmosphérique (le reste étant dû aux plantes

terrestres) et assume une part essentielle du cycle du carbone en séquestrant le dioxyde de carbone dans l'océan. Malgré cette importance cruciale pour l'équilibre planétaire, le plancton restait très mal connu, ne serait-ce qu'à cause de l'immensité du « terrain de chasse » et de l'impossibilité de cultiver la plupart des espèces qui le composent.

Importance de la moisson de données et des moyens d'analyse, ensuite. Au total, l'expédition Tara Océans a collecté plus de 35 000 échantillons. À chacune des « stations », dont la position a été elle-même déterminée par des données océanographiques, plusieurs populations planctoniques (selon la taille des organismes) étaient prélevées à différentes profondeurs. Chaque prélèvement donnait lieu à l'enregistrement simultané des paramètres physiques (température, lumière, profondeur), chimiques (salinité, pH, nutriments, carbone et oxygène dissous, etc.) et géographiques (longitude et latitude, masse d'eau, courants, etc.). Tous les résultats sont mis à la disposition des scientifiques du monde entier dans des bases de données publiques.



© Science

Tara à la une de Science

La prestigieuse revue scientifique *Science* a offert la couverture de son numéro de mai à l'expédition Tara Océans. Fait rare et témoin de l'importance de leur apport, elle publie simultanément les 5 premiers résultats basés sur l'exploitation des données de quelques milliers d'échantillons sur les 35 000 récoltés au cours de l'expédition. Trois d'entre eux décrivent des communautés planctoniques de différentes tailles (virus, bactéries et eucaryotes), les deux autres s'attachant plus à leur fonctionnement.

Piège à carbone, source d'oxygène

Concrètement, à chaque point de prélèvement, les chercheurs commencent par immerger la « rosette », un ensemble de bouteilles de prélèvement bardé de capteurs. Il s'agit de recueillir des échantillons d'eau pour des analyses physico-chimiques ultérieures mais aussi de repérer immédiatement à quelle profondeur se trouvait le « DCM », ou maximum de concentration en chlorophylle. Puis, grâce à une pompe et un tuyau, le plancton lui-même est prélevé près de la surface, au DCM et, souvent, à une profondeur plus importante mais toujours dans la zone éclairée de l'océan, jusqu'où pénètre la lumière du soleil. Des filets spéciaux sont également déployés pour capter le « gros » plancton. Les échantillons remontés sont immédiatement filtrés dans un laboratoire installé sur le pont, de manière à séparer les populations par fraction de taille (voir infographie page 6-7). En jouant sur la porosité des filtres, les scientifiques peuvent séparer des fractions enrichies en virus, en bactéries, en protistes ou en métazoaires. À titre indicatif, un seul litre d'eau de mer peut contenir plusieurs dizaines de milliards de virus, plusieurs milliards de bactéries et archéobactéries, jusqu'à

100 millions de protistes et 100 000 métazoaires. Fixés chimiquement ou préservés dans de l'azote liquide, les filtres chargés de plancton sont expédiés, à chaque escale du bateau, vers les laboratoires d'analyse, dont le Genoscope. Un autre laboratoire à bord héberge une batterie de cytomètres, microscopes et caméras à haut débit pour l'observation du plancton « frais » et la capture des images⁵.

Le programme scientifique Oceanomics, lancé en 2013 pour exploiter toutes ces données, durera jusqu'en 2020 (voir encadré). Il sera toutefois loin d'avoir épuisé le sujet, les scientifiques s'attendant à plus d'une décennie de

Protistes
Organismes unicellulaires et eucaryotes (leur ADN est regroupé dans un noyau). Les bactéries sont unicellulaires et procaryotes : elles n'ont pas de noyau, et leur ADN est diffus dans la cellule.

Métazoaires
organismes pluricellulaires eucaryotes : vers, minuscules crustacés, larves de poisson, méduses...

⁴ Du grec planktos : dérivant, errant
⁵ L'observation au microscope électronique se fait dans des laboratoires terrestres.



À bord de Tara, les chercheurs disposent d'un laboratoire « sec » équipé de divers instruments (microscopes, cytomètres..) pour procéder aux premières analyses.

© D.Sauveur-Tara Expeditions

Un financement mixte

Fondée en 2003 par la propriétaire de la marque agnès b, « Tara expéditions » est une initiative privée à but non lucratif. Les coûts de navigation (bateau, marins...) de l'expédition Tara Océans elle-même étaient financés en partie par ce biais, alors que la recherche actuelle et à venir sur les échantillons prélevés se fait essentiellement sur fonds publics. Le programme Oceanomics (2013-2020), qui rassemble le CEA, l'UMPC, l'ENS et l'EMBL, ainsi que des partenaires privés, a par exemple reçu sept millions d'euros de l'Agence nationale pour la recherche (ANR) dans le cadre des Investissements d'Avenir. Un autre soutien important est venu du projet Investissement d'Avenir « France Génomique ».

travail. Les cinq articles de *Science* ne donnent donc qu'un premier aperçu. Avec toutefois une indication importante : dans toutes les fractions de taille (virus, bactéries, eucaryotes), l'analyse génomique approche la « saturation », stade où le séquençage d'un échantillon supplémentaire ne révèle plus de gènes nouveaux. Autrement dit, même s'il est impossible de prétendre à un catalogue vraiment exhaustif, les scientifiques disposent pour la première fois d'un panorama très large des organismes présents dans le plancton océanique. Outre le bond dans la connaissance pure qu'il représente, cet état des lieux constitue une référence pour surveiller l'évolution de cet écosystème sous l'influence de la pollution et du réchauffement climatique. C'est aussi une opportunité de repérer des gènes susceptibles d'applications biotechnologiques. Le plancton pourrait notamment devenir une précieuse source de molécules pour le domaine de la santé. ●

Les échantillons récoltés au cours de l'expédition Tara sont envoyés à terre pour être séquencés. Ici, mise en place d'échantillons dans un séquenceur à très haut débit du Genoscope.

© P.Latron / LookatSciences-CEA



Tara Océans

Renouant avec la tradition des grandes expéditions du XIX^e siècle, Tara a vogué 3 ans et demi autour de notre planète pour une première : la collecte et l'étude du plancton marin, depuis les virus et bactéries jusqu'aux larves de poissons et aux méduses.



L'expédition

2009 - 2013
 1140 jours d'expédition
 60 escales
 200 stations de prélèvement d'échantillons
 35 000 échantillons prélevés
 140 000 km autour de la Terre

- Première année : Lorient - Le Cap
- Deuxième année : Le Cap - Honolulu
- Troisième année : Honolulu - Lorient
- Quatrième année : Lorient - Lorient
- Escale

À bord de Tara

160 chercheurs et 90 membres d'équipage qui se relaient
 40 nationalités

© Tara Océans

La collecte des données physico-chimiques

La rosette

Ensemble de 10 bouteilles programmées pour s'ouvrir et recueillir l'eau à différentes profondeurs. La rosette permet ainsi de caractériser des masses d'eau selon différents paramètres : pression, température, acidité, concentrations en azote, en oxygène...

L'UVP (Underwater Vision Profiler)

Cet appareil peut être déployé jusqu'à 2 000 mètres de profondeur pour collecter une vingtaine de paramètres physico-chimiques, tout en filmant son environnement.



Plongée de la rosette sur un site de prélèvement.

© J.Bastion-Tara Expeditions

Le parcours des échantillons

À chaque escale, les échantillons, conservés dans de l'azote liquide, de l'alcool et des fixateurs, sont envoyés par avion au Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL, *European Molecular Biology Laboratory*) à Heidelberg. L'EMBL les redistribue ensuite, toujours par avion, aux différents laboratoires partenaires.

Préparation de filets.

© V.Hilaire-Tara Expeditions



Le plancton, des virus aux larves de poisson

Plus ils sont petits, plus ils sont nombreux...

Dans un litre d'eau de mer, il y a :

Jusqu'à 100 milliards de **virus** (0,002 à 0,4 μm^*)

De 1 à 10 milliards de **bactéries** (0,1 à 7 μm). Organismes unicellulaires et procaryotes (ADN libre dans la cellule).

De 1 à 100 millions de **protistes** (0,5 μm à 2 mm). Organismes unicellulaires et eucaryotes (ADN contenu dans un noyau).

De 1 à 10 000 de **métazoaires** (5 μm à quelques dizaines de cm). Organismes pluricellulaires et eucaryotes.

La collecte des échantillons

Les filets

Les scientifiques ont déployés 7 types de filets, avec des mailles de 5 à 690 μm , s'immergeant jusqu'à 1 000 mètres de profondeur depuis la surface.



Les filets de Tara à l'œuvre.

© V.Hilaire-Tara Expeditions

À terre

140 chercheurs dans 23 laboratoires répartis dans 10 pays (8 laboratoires en France, 5 aux États-Unis, 2 en Allemagne et en Italie, 1 en Arabie saoudite, en Belgique, au Canada, en Espagne, en Irlande et en Russie). 12 domaines de recherche (biologie, océanographie, génomique, systématique...)



1 μm

1 micromètre = 10⁻⁶ m, soit un millionième de mètre.





Ptérope à la silhouette d'éléphant d'environ 5 mm, deux copépodes (à gauche) et un ostracode (orangé à droite) prélevés dans un filet à plancton de la goélette TARA dans les eaux de l'océan Indien.

© C. Sardet/Tara Océans/CNRS

BIODIVERSITÉ

L'immense petit peuple des océans

Dresser le portrait d'un peuple. C'est ce à quoi se sont attelés les auteurs de trois articles de la série parue dans Science, consacrés respectivement aux eucaryotes, aux « microbes » et aux virus. Pour cela, ils ont séquencé quelques milliers d'échantillons sur les 35 000 récoltés, et traité une masse de données dépassant tout ce qui a été fait jusqu'ici en génomique, même lors de grandes opérations

internationales comme le séquençage du génome humain ou celui du microbiote¹. « *C'est de loin le plus gros projet de génomique jamais entrepris* » tient à rappeler Olivier Jaillon, chercheur au Genoscope (CEA-IG). S'il ne s'agit pas encore de publier un catalogue des espèces planctoniques, ces articles donnent une première idée de l'incroyable diversité des organismes présents, pour la plupart inconnus des biologistes...

150 000 types génétiques

L'article sur les eucaryotes² apporte une première surprise de taille. À ce stade, les résultats concernent un seul type de gène présent dans toutes les cellules vivantes : l'ADN ribosomal (voir encadré). Le nombre de versions différentes de ce gène dans un échantillon donne une idée de la variété des espèces présentes. Une idée seulement.

Les chercheurs ont en effet ainsi identifié 150 000 types génétiques (les OTU, voir encadré), chacun d'eux pouvant contenir plusieurs espèces. Or on n'avait décrit qu'environ 11 000 espèces d'eucaryotes planctoniques jusqu'à présent ! La plupart des types génétiques découverts n'ont aucun référent proche dans les bases de données. « *Cette immense variété des espèces eucaryotes est pour nous LA grande nouveauté* », souligne Éric Pelletier, chercheur au Genoscope.

40 millions de gènes identifiés

Les communautés planctoniques sont toutefois dominées, en nombre comme en variété, par les « microbes ». Un terme qui, dans l'article³ qui leur est consacré, correspond aux organismes de moins de trois micromètres : essentiellement des bactéries et archéobactéries, ainsi que la plus petite fraction des protistes. Les virus n'ont pas été considérés dans cet article, une étude leur étant consacrée (voir encadré). Le résultat le plus impressionnant tient en un chiffre : plus de 40 millions de gènes, pour la majorité inconnus, étaient identifiés. Combinant ces résultats avec ceux de l'expédition Global Ocean Sampling⁴, les chercheurs ont mis en ligne l'Ocean Microbial Reference Gene Catalog. « *Il s'agit de construire le répertoire le plus complet possible des gènes de microbes océaniques. Il sera enrichi à chaque nouvelle expédition, à commencer par Tara Ocean Polar Circle, dont les échantillons sont en cours de séquençage chez nous* » précise Julie Poulain, chercheuse au Genoscope. D'après l'analyse du seul ADN ribosomal, il existerait environ 35 000 espèces de bactéries planctoniques et 150 000 types génétiques différents pour les eucaryotes planctoniques, ce qui correspond aux estimations antérieures.

Les chercheurs ont pu constater que la richesse taxonomique (la variété des organismes présents) et fonctionnelle augmente avec la profondeur, alors que l'abondance (le nombre de cellules présentes) décroît. Toutes profondeurs confondues, la température est le principal facteur environnemental influant la composition des communautés planctoniques. « *Au dixième de degré près, nous pouvons prédire la composition de la communauté planctonique*, explique Olivier Jaillon. *S'il est difficile*

¹ Communauté des organismes peuplant notre intestin.

² Eukaryotic plankton diversity in the sunlit ocean; De Vargas, Audic, Henry, et al.

³ Structure and function of the global ocean microbiome; Sunagawa, Coelho, Chaffron, et al.

⁴ Ocean Global Sampling (2004-2008) est une initiative du Craig Venter Institute. Le Sorcerer II a effectué deux expéditions de collecte: une circumnavigation en 2004-2008 et une traversée de l'Atlantique en 2009-2010.

d'imaginer quel sera l'impact du réchauffement climatique, il y en aura un à coup sûr!»

Les familles de gènes présentes dans un échantillon suggèrent le fonctionnement global de la communauté. Première constatation : près de la moitié des familles génétiques ubiquitaires (présentes dans la majorité des échantillons) ont une fonction inconnue ! Pour le reste, une forte représentation de gènes impliqués dans les mécanismes de transport intracellulaire et de production d'énergie, y

compris par photosynthèse, a été constatée. Enfin, bien que les organismes présents soient très différents d'un échantillon à l'autre, les grandes familles génétiques restent peu ou prou les mêmes. Autrement dit, des communautés formées d'espèces différentes assurent globalement les mêmes fonctions. Il en est de même dans l'intestin humain : les microbiotes de deux individus ne comportent pas forcément les mêmes espèces mais remplissent les mêmes tâches. Ce pourrait être une propriété générale des communautés microbiennes.

Aussi impressionnants soient-ils, tous ces premiers résultats montrent surtout l'ampleur de ce qui reste à découvrir dans les échantillons rapportés par Tara. L'analyse du métagénome des eucaryotes, encore en cours de séquençage, constituera en particulier un des grands thèmes de recherche à venir du Genoscope. Le séquençage des ARN, lui aussi à venir, donnera une idée non pas des gènes présents mais de ceux qui sont exprimés, donc une image plus précise de l'activité réelle des communautés. ●

Robot pour la préparation des échantillons d'ADN avant séquençage (PCR quantitative) installé au Genoscope.

© P.Latron / LookatSciences-CEA

Les virus marins revus à la hausse

Le troisième article¹ descriptif est consacré aux virus. Ici, pas de ribosome mais des *protein clusters* (voir encadré ci-contre) qui ont permis d'estimer le nombre total d'« espèces » à environ un million, pour la plupart inconnues car non cultivables. Les chercheurs ont pu constituer la première base de données quantitative globale sur les communautés virales océaniques.

¹ *Patterns and ecological drivers of ocean viral communities*; Brum, Ignacio-Espinosa, Roux et al.



Appareil de fragmentation de la molécule d'ADN par ultra-sons au Genoscope.

© P.Latron / LookatSciences-CEA

À chaque échantillon biologique son type d'analyse

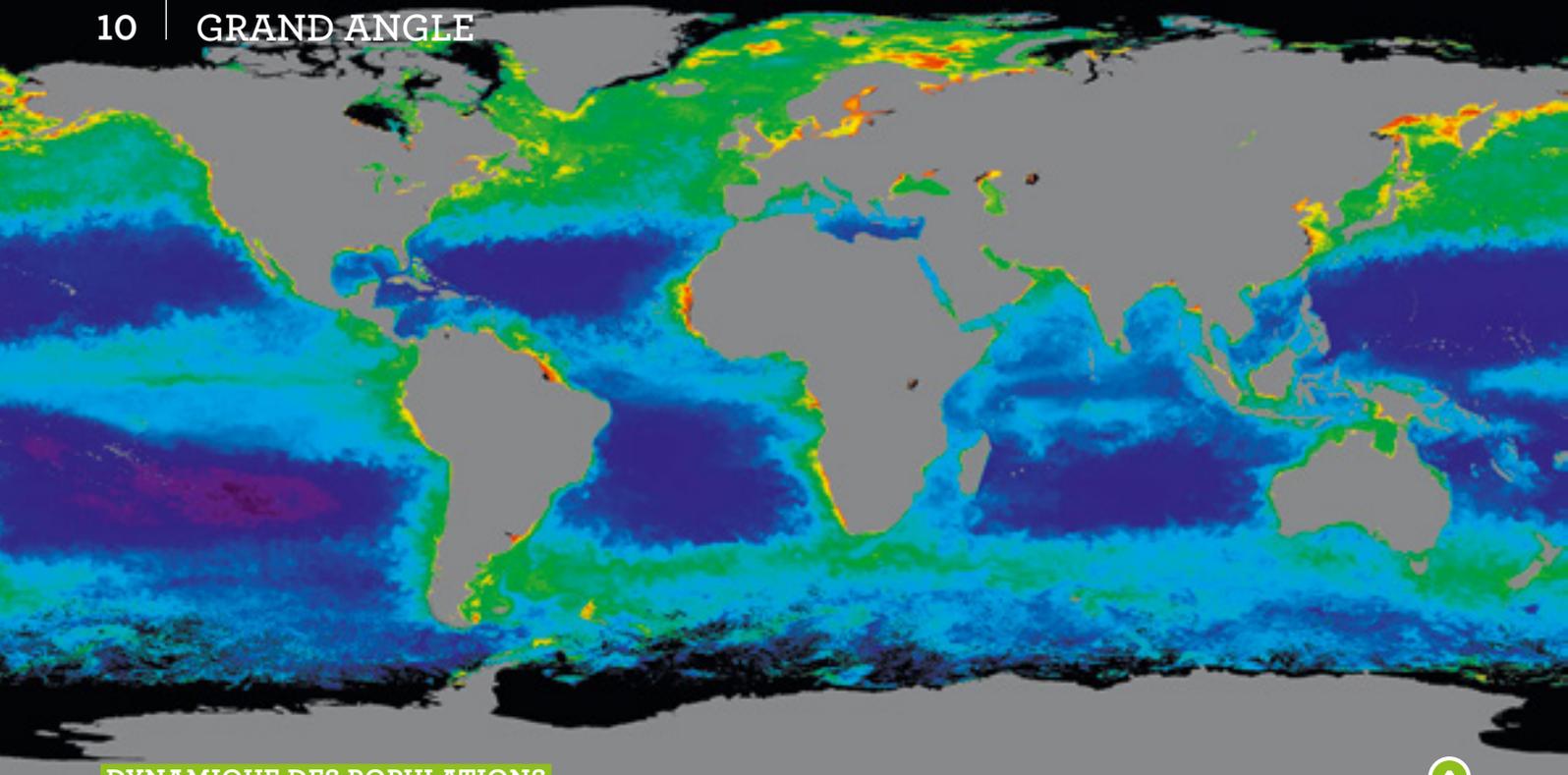
Pour les communautés planctoniques, composées d'espèces pour la plupart inconnues et non cultivables, il a fallu utiliser des stratégies déjà développées en particulier pour le microbiote. La première approche, massive, consiste à séquencer intégralement l'ADN contenu dans l'échantillon pour repérer tous les gènes présents dans l'écosystème. Ce « métagénome », *via* les familles de gènes présentes, renseigne sur le métabolisme global de la communauté.

Une autre approche consiste à analyser un seul type de gène présent chez toutes les cellules, en l'occurrence un ADN ribosomal¹. On en tire des renseignements taxonomiques : combien d'espèces, ou plus précisément d'« unités taxonomiques opérationnelles » (OTU), différentes sont présentes dans l'échantillon. La nature exacte de ces OTU oscille entre le genre et l'espèce.

Pour les virus, dépourvus de ribosomes, il a fallu analyser les gènes de protéines de capsid afin d'identifier des « *protein clusters* », équivalents viraux des OTU.

¹ *Le ribosome est un organite intracellulaire responsable de la traduction finale des gènes en protéines. Composé d'ARN et de protéines, il est lui-même codé par des gènes particuliers.*





DYNAMIQUE DES POPULATIONS

Au grè des courants et des tourbillons

Le plancton ne peuple pas uniformément les océans. Transportées par les courants, façonnées par les conditions environnementales locales, les communautés planctoniques diffèrent selon les coins de la planète. Peut-on les cartographier? Un des buts de l'expédition Tara Océans était justement d'établir un atlas planétaire du plancton.

Première approche des chercheurs de Tara : pister et étudier les virus marins! En comparant les abondances de gènes viraux entre communautés voisines, ils ont pu retracer les « migrations » des virus et indirectement, des populations qu'ils infectent. La structure des communautés virales, et par extension, planctoniques, s'est révélée très étroitement liée aux grands courants bien connus des océanologues. Mais le transport passif du plancton ne suffit pas à expliquer sa répartition mondiale. Quels sont les autres facteurs à l'œuvre?

Un des articles¹ paru dans Science se consacre à un phénomène circulaire très particulier, bien connu des océanologues : les « anneaux des Aiguilles ». Ces vastes tourbillons (jusqu'à 300 km de diamètre) sont créés par le courant des aiguilles² dans l'océan Indien, à la pointe de l'Afrique du Sud, et dérivent en tournant pendant plusieurs années à travers

l'Atlantique Sud en direction des côtes brésiliennes. Ils transportent ainsi dans l'Atlantique de l'eau de l'océan Indien qu'ils ont piégé au moment de leur formation. Au cours de Tara Océans, des prélèvements ont été effectués dans deux de ces tourbillons³, l'un venant de « naître » près des côtes africaines et l'autre, « âgé » de neuf à dix mois, ayant déjà effectué une partie de sa migration.

D'un océan à l'autre

Résultat : la composition génomique du plancton dans ces deux anneaux diffère déjà. L'intense brassage vertical, dû aux conditions météorologiques extrêmes à ces latitudes⁴, les « quarantièmes rugissants », entraîne une modification importante du plancton au cours de son voyage. Il affecte en effet le cycle de l'azote et donc le métabolisme des communautés planctoniques. Durant la traversée de l'Atlantique, celles-ci, relativement isolées, vivent leur propre vie à l'intérieur du tourbillon. La communauté présente dans le « vieil » anneau diffère ainsi de celle du départ mais n'a pas encore convergé avec celles qui l'entourent. Les anneaux agissent donc comme une sorte d'immense filtre à plancton entre ces deux océans pourtant directement reliés.

Concentration en chlorophylle (mg/m³)

0.01 0.1 1.0 10 20

Vue de satellite des masses de phytoplanctons. Les tourbillons appelés « anneaux des aiguilles » se forment à la pointe de l'Afrique du Sud et remontent vers la côte est de l'Amérique du Sud.

© Jesse Allen/Earth Observatory/SeaWiFS Project

« Les communautés planctoniques transportées par les anneaux évoluent en vase clos, et seuls les microorganismes ayant survécu à tout ce voyage peuvent passer dans l'Atlantique lorsque le tourbillon se résorbe, vers l'Amérique latine » explique Éric Pelletier.

Ainsi, les populations planctoniques des océans Atlantique et Indien sont génétiquement liées mais ne forment pas une communauté uniforme. Pour en savoir plus, les chercheurs rêvent de suivre un même anneau de sa naissance au sud de l'Afrique à sa dispersion vers les côtes du Brésil... Le courant des Aiguilles est connu des océanologues pour sa sensibilité au changement climatique. Une meilleure compréhension des dynamiques planctoniques dans les anneaux fournirait des indices précieux sur la résistance globale de l'écosystème. ●

¹ Environmental characteristics of Agulhas rings affect inter-ocean plankton transport; Villar, Farrant, Follows et al. DOI: 10.1126/science.1261447

² Le courant des aiguilles a un débit équivalent à près de 500 fois celui de l'Amazone.

³ Les tourbillons sont facilement repérables grâce aux satellites car ils modifient le niveau de la mer.

⁴ Les quarantièmes rugissants.

INTERACTIONS BIOLOGIQUES

Les mœurs planctoniques mises à jour

Les organismes planctoniques ont-ils une « vie sociale » ? Leur coexistence se résume-t-elle à une simple concurrence pour leurs ressources ? L'analyse des données génomiques a donné des indices sur le fonctionnement des écosystèmes planctoniques, une dimension jusqu'ici largement méconnue. Elle a mis en évidence différentes formes d'interactions planctoniques (compétition, collaboration, prédation, symbiose, parasitisme), dont certaines inconnues jusqu'alors, impliquées dans des processus majeurs, tels que la séquestration du carbone et la photosynthèse.



Photosynthèse

Processus bioénergétique qui permet aux plantes et à certaines bactéries de synthétiser, à partir de dioxyde de carbone, de l'eau et des sels minéraux, de la matière organique en exploitant la lumière du soleil. Les écosystèmes photosynthétiques constituent des pièges à carbone.

¹ *Determinants of community structure in the global plankton interactome; Lima-Mendez, Faust, Henry et al.*

L'article consacré aux eucaryotes donne un premier indice. Il souligne une remarquable abondance d'ADN ribosomiaux typiques de prédateurs, parasites ou espèces symbiotiques. La **photosynthèse*** est réalisée par des protistes de petite taille et peu variés. Or elle est aussi présente chez des espèces eucaryotes plus grosses qui internalisent les premiers, créant une relation dite d'endosymbiose. Et ce n'est qu'un exemple...

Un parasitisme à haute fréquence

Un des articles¹ de la série de *Science* se consacre spécifiquement à cet aspect. Ici, toutes les échelles de taille ont été prises en compte, des virus aux métazoaires. Les scientifiques ont d'abord vérifié que les facteurs environnementaux ne suffisent pas à expliquer la structure des communautés planctoniques. Puis ils ont étudié les interactions entre organismes, et ont répertorié les associations significatives de différentes espèces, qui ne sont pas dues au hasard. De nouveaux modèles numériques ont pu être ainsi

construits, proposant une sorte de cartographie de toutes les interactions au sein d'une communauté, appelée « interactome ». Ces modèles permettent de prédire les interactions au sein des communautés planctoniques. Prédications confirmées par l'analyse d'échantillons par des techniques de microscopie de pointe.

Les fausses associations correspondent à deux organismes indépendants l'un de l'autre mais ne pouvant vivre que dans les mêmes conditions environnementales. Le reste est hautement révélateur. Par exemple, deux organismes se trouvant systématiquement couplés dans les échantillons entretiennent probablement une relation de symbiose. Si un organisme A est présent systématiquement dans les échantillons contenant un organisme B, alors que ce dernier peut vivre sans le premier, alors il y a des fortes chances que A soit un parasite de B. Ces associations parasitiques se sont révélées les plus abondantes dans les échantillons. À l'opposé, si lorsqu'un organisme est présent, l'autre n'y est jamais, et vice-versa, ils sont probablement en compétition pour la même niche environnementale, et s'excluent mutuellement.

Pour Éric Pelletier, « *la fréquence élevée du parasitisme dans les communautés planctoniques est une découverte déterminante. Ces premiers résultats permettront, à terme, d'élucider le fonctionnement des chaînes alimentaires et prédire la dynamique des écosystèmes océaniques* ». Il semblerait d'ores et déjà que les écosystèmes planctoniques fonctionnent plus comme des sortes de « super-organismes » que comme de simples juxtapositions d'espèces indépendantes. ●



Oxytoxum milneri

© M. Carmichael - N. Le Bescot/Eppo/SB Roscoff/CNRS

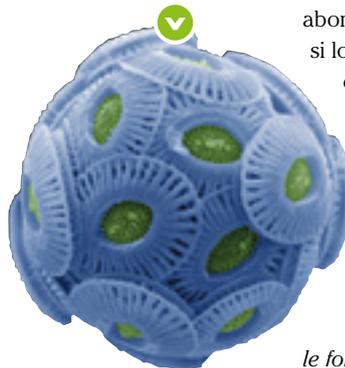


Microplankton.

© M. Ormestad/Kahikoi/Tara Océans

Emiliania huxleyi

© M. Carmichael - N. Le Bescot/Eppo/SB Roscoff/CNRS



Différents types de plancton (dinoflagellé, diatomée...) récoltés sur le même site lors de l'expédition Tara Océans.

© J. Dolan/CNRS/Tara Expéditions



BREVET

Thérapies ciblées : fabriquer *in vitro* des anticorps humains

Les thérapies à base d'anticorps sont aujourd'hui largement utilisées pour lutter contre les cancers, les maladies infectieuses ou inflammatoires. Ces anticorps sont spécifiques de cibles (cellules cancéreuses ou agents infectieux, par exemple) qu'ils neutralisent directement ou avec l'aide des défenses immunitaires du patient. Fabriqués à partir de modèles murins et rarement constitués de séquences humaines, ils peuvent être imparfaitement tolérés par le patient. La production d'anticorps entièrement humains limiterait leurs effets secondaires. Pour atteindre cet objectif, les stratégies sont essentiellement fondées sur l'immunisation de modèles murins humanisés¹. Des chercheurs du CEA-IBITECS se sont intéressés à une autre stratégie : l'immunisation *in vitro* de cellules sanguines humaines. Ils ont

amélioré une méthode existante, peu efficace et complexe à mettre en œuvre, en utilisant une protéine de fusion constituée d'un antigène d'intérêt² et d'une partie déclenchant la réponse immune. Cette protéine provoque *in vitro* une réponse immunitaire chez des cellules sanguines de donneurs sains. Elle active en effet certaines d'entre elles, les lymphocytes B, qui sécrètent alors les anticorps souhaités³. Cette technique prometteuse de production d'anticorps humains *in vitro* à partir de cellules sanguines a fait l'objet d'un dépôt de brevet. ●

¹ Modèles génétiquement modifiés dont le système immunitaire est reconstitué avec des leucocytes humains.

² Un antigène est un élément reconnu par un anticorps. Un antigène d'intérêt est issu d'un organisme infectieux ou d'une cellule cancéreuse.

³ Les anticorps capables de cibler l'organisme infectieux ou la cellule cancéreuse d'où est issu l'antigène d'intérêt.

Un anticorps (bleu) se fixe spécifiquement, grâce à son site de reconnaissance (vert), à un antigène (doré) à la surface d'une cellule cible (en blanc).

© Anna Tanczos

GÉNOMIQUE

Le génome du chêne séquencé



Feuilles de Chêne.

© Domaine public

Après trois ans de travaux, les équipes du CEA-IG (Genoscope) et de l'Inra ont achevé le séquençage du génome de *Quercus robur*, le chêne pédonculé typique des forêts tempérées de l'hémisphère nord. Une première pour une espèce du genre *Quercus*. Les chercheurs ont ainsi caractérisé les 50 000 gènes répartis sur ses 12 paires de chromosomes. Ces résultats, mis à libre disposition de la communauté scientifique, permettront de mieux comprendre les mécanismes d'adaptation des arbres aux variations environnementales et anticiper leurs réponses au changement climatique. Ils faciliteront également l'identification des gènes responsables de la synthèse des tanins et de composés aromatiques qui contribuent à la saveur des vins et alcools. ●

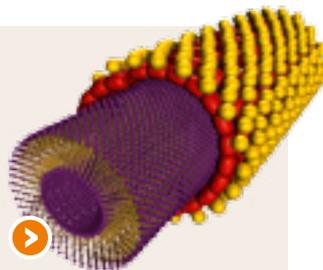
In Molecular ecology resources
 + sur <http://portail.cea.fr/presse>

CHIMIE VERTE

Un procédé biomimétique propre et recyclable

Pour optimiser les procédés chimiques industriels, les scientifiques cherchent à obtenir des réactions à faible coût énergétique et à générer aussi peu de déchets que possible. Une équipe du CEA-IBITECS a mis au point un système de **catalyse*** mimant l'action d'une enzyme présente chez les bactéries et certains mammifères. Ce système, comprenant des nanoparticules d'or fixées

Nanotube organique avec ses nanoparticules d'or du système catalytique bio-inspiré.
 © CEA



sur un nanotube organique et des quinones en solution, réalise des réactions d'oxydation efficaces dans l'eau, à température ambiante. Elle ne requiert aucune autre source d'oxydant que l'oxygène de l'air et permet la récupération puis la réutilisation du catalyseur sans perte d'activité. Un pas vers un système catalytique propre et durable! ●

In Chemical Communications

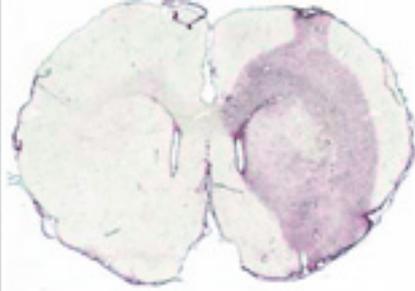
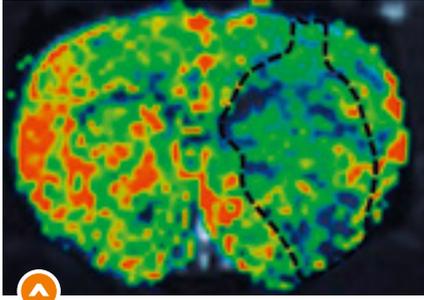


Catalyse

Procéder permettant d'augmenter la vitesse et l'efficacité d'une réaction.

IMAGERIE CÉRÉBRALE

Des effets neuroprotecteurs inattendus...



Mise en évidence par imagerie d'une baisse de concentration de glutamate dans le cerveau d'un modèle rongeur (en bleu et vert) associée à la surexpression de CNTF (en grisé sur l'image de droite).

© C. Escartin/CEA

Répérée pour sa capacité à protéger les neurones, la protéine CNTF¹ est en cours d'essais cliniques pour traiter des maladies neurodégénératives (maladie de Huntington, sclérose en plaques...). Or une étude menée au CEA-IBBM, basée sur des techniques d'imagerie multimodale², vient de révéler qu'elle a des effets sur le métabolisme cérébral jusqu'alors considérés comme des signes de souffrance neuronale. Il s'agit notamment d'une baisse du taux de métabolites intraneuronaux. Les propriétés neuroprotect-

trices de la CNTF sont telles que les chercheurs reconsidèrent les effets observés : ces derniers pourraient être associés à une réorganisation du métabolisme qui, au contraire, serait bénéfique à la survie des neurones. ●

In Journal of cerebral blood flow and metabolism

¹ CNTF pour Ciliary NeuroTrophic Factor, facteur neurotrophique ciliaire.

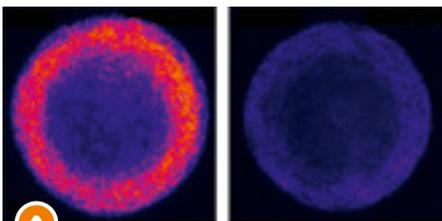
² Les techniques d'imagerie multimodale mises en œuvre sont la spectroscopie RMN in vivo, la chromatographie en phase liquide à haute performance et l'IRM in situ.

DIAGNOSTIC

Cancer : un biomarqueur facile à doser

Les petits ARN, qui circulent dans tous les fluides biologiques, pourraient servir de biomarqueurs facilement dosables pour détecter des cancers. Appelés micro-ARNs, leur rôle est de réguler l'expres-

sion des gènes. Certains sont ainsi spécifiques de gènes impliqués dans la protection anti-tumorale. Faire correspondre un micro-ARN à un gène n'est pas une mince affaire : ils sont plus d'un millier, chacun régulant non pas un, mais plusieurs gènes. Grâce à un algorithme statistique, une équipe du CEA-IRTSV a pu sonder une vaste base de données de personnes atteintes de cancer. Elle a pu ainsi identifier un micro-ARN jouant un rôle dans la protection anti-tumorale, et significativement peu présent chez des patientes atteintes d'une tumeur mammaire. Il pourrait ainsi constituer un biomarqueur précoce du cancer du sein, facile et rapide à doser à partir d'un prélèvement d'urine ou de sang. ●



À gauche, une cellule dans laquelle un microARN sélectionné par les chercheurs bloque l'expression d'une protéine (orange et rouge, à droite) impliquée dans la progression tumorale.

© CEA

In Scientific Report
 sur <http://dsv.cea.fr>

IMMUNOTHÉRAPIE

Une piste contre les cancers de la vessie et du rein

Une nouvelle stratégie d'immunothérapie pour traiter le cancer est développée par une équipe du CEA-IMETI. Celle-ci est basée sur le blocage d'un « checkpoint* » de la réponse immune. En effet, le dosage de cette réponse est subtil : le système immunitaire doit lutter contre les agresseurs (virus, cellules cancéreuses...) sans tomber dans une réaction violente, alors délétère pour l'organisme. Les chercheurs se sont intéressés à la molécule HLA-G, l'un de ces checkpoints. Connue pour son rôle dans la tolérance foeto-maternelle (le fœtus n'est pas rejeté par l'organisme maternel), l'HLA-G a été également retrouvée dans des cellules tumorales dans les stades les plus avancés. Dans ce cas, elle inhibe la réponse de l'organisme face au développement du cancer. Les chercheurs ont développé des anticorps humanisés ciblant le checkpoint HLA-G et capables de le bloquer chez un modèle rongeur. Ils envisagent une première application pour les cancers de la vessie, en remplacement ou en complément de l'immunothérapie actuelle et des thérapies conventionnelles (chirurgie et radiothérapie) et pour les cancers du rein, également traités par chirurgie mais résistants à la radiothérapie. Les essais cliniques pourraient démarrer d'ici fin 2016. ●

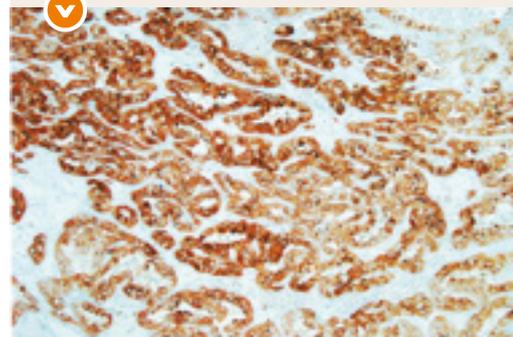
In European Urology

* **Checkpoint**

Les checkpoints immunologiques inhibent la réponse immunitaire.

Expression de la molécule HLA-G par les cellules tumorales du cancer du rein.

© J. Vérine/CEA



BIOLOGIE STRUCTURALE

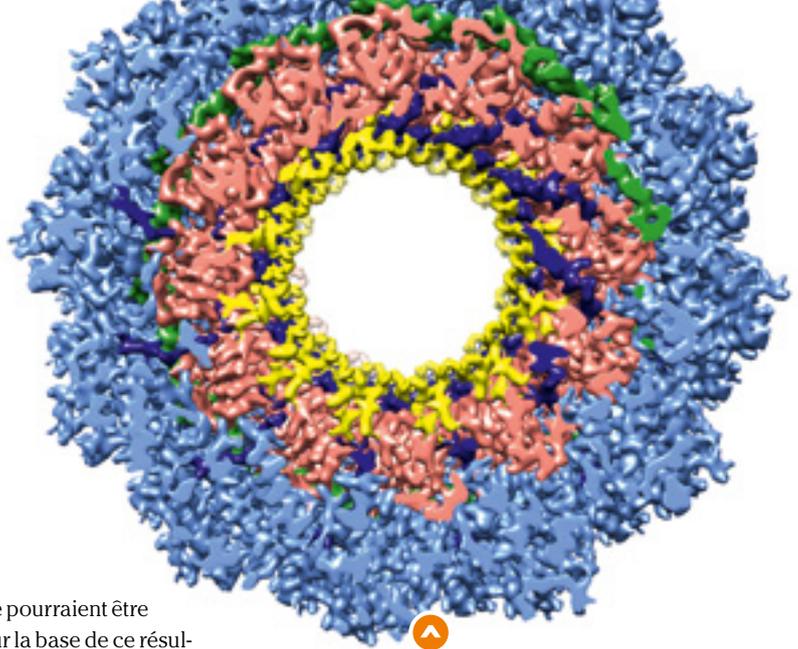
Au cœur du virus de la rougeole

Le virus de la rougeole tel que vous ne l'avez jamais vu ! Des chercheurs de l'IBS (CEA/CNRS/Université Alpes Grenoble) sont parvenus à visualiser la nucléoprotéine qui enveloppe et protège le matériel génétique de ce virus à une résolution jamais égalée de 4,3 Å*. Cette protéine a pu être exprimée en nombre dans des cellules d'insectes, puis congelée pour être visualisée par cryo-microscopie électronique. L'analyse de sa structure a permis de mieux comprendre son interaction avec le matériel génétique du virus. Des molécules antivirales spécifiques du virus de

la rougeole pourraient être conçues sur la base de ce résultat. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, cette maladie très contagieuse reste une cause importante de décès de jeune enfant, alors qu'il existe un vaccin. En 2013, on a recensé 145 700 décès par rougeole dans le monde. ●

In Science

* **Å** : Angström, unité de mesure. $1 \text{ \AA} = 10^{-10}$ mètre, soit un dixième de milliardième de mètre.



Vue de dessus de la structure 3D de la nucléoprotéine du virus de la rougeole. Elle protège le matériel génétique du virus, en vert sur ce schéma. Les autres couleurs correspondent à différents constituants de la nucléoprotéine.

© Grégory Effantin, IBS

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES

La danse de l'eau

L'eau, c'est la vie. Une équipe internationale impliquant l'IBS en a apporté une preuve à l'échelle moléculaire. Les chercheurs ont pu observer le mouvement des molécules d'eau à la surface des protéines et montrer qu'il joue un rôle déterminant sur l'activation de ces protéines. Ils ont pour cela utilisé la technologie de diffusion de neutrons combinée à des simulations de dynamique moléculaire. Ils ont eu également recours à la production de **protéines deutérées*** pour bien distinguer le signal de l'eau à leur surface.

À cette échelle, la température s'est révélée être un paramètre central. Lorsqu'elle est inférieure à -30°C, les molécules d'eau ont un mouvement de rotation sur elles-mêmes et les protéines ne sont pas dynamiques. Lorsqu'elle est supérieure à -30°C, ce qui correspond à un début d'activité des protéines, les molécules d'eau tournent toujours sur elles-mêmes tout en commençant à exercer une diffusion translationnelle. C'est la capacité de l'eau à « danser » ainsi à la surface des protéines qui les rend progressivement fonctionnelles.

Ces résultats pourraient avoir des applications dans le contrôle de la stabilité de protéines thérapeutiques déshydratées, telles que l'insuline utilisée comme traitement du diabète. ●

In Nature Communications

sur <http://portail.cea.fr/presse>

* **Protéine deutérée**
Protéine dans laquelle les atomes d'hydrogène sont remplacés par des atomes de son isotope le deutérium.

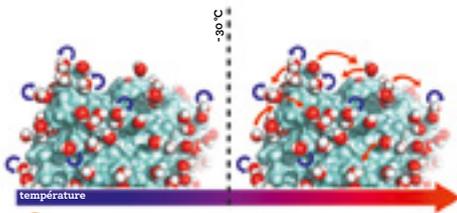


Schéma d'activation d'une protéine (en bleu clair) par des molécules d'eau (en rouge et blanc).

© CEA

MÉCANISME MOLÉCULAIRE

ADN mobile : pour une intégration réussie...

Certaines séquences d'ADN se déplacent dans les génomes. Si cette mobilité participe à la plasticité du génome, elle peut également provoquer des mutations délétères si une séquence s'intègre dans un gène. Des chercheurs du CEA-IBITECS, en collaboration avec le CNRS, l'INSERM, l'Université Paris Diderot et une université américaine (Minnesota), ont montré chez la levure que leur intégration dans une zone précise, pauvre en gènes, est pilotée par l'interaction entre deux protéines. Ce résultat présente un intérêt pour la thérapie génique, afin d'éviter tout effet mutagène lors de l'intégration du gène dans les cellules du patient. ●

In Science

sur <http://portail.cea.fr/presse>

CANCERS

Des ARNs contre les tumeurs

Les cellules de notre organisme sont soumises en permanence à des stress qui peuvent être à l'origine de tumeurs. Fort heureusement, elles ont différentes stratégies pour ne pas suivre une telle destinée. Le vieillissement cellulaire, ou sénescence, en est une. Ce phénomène se caractérise en particulier par une réorganisation de la chromatine (pelote d'ADN) en foyers d'hétérochromatine (plusieurs petits foyers d'ADN). Une **analyse transcriptomique***, réalisée par des chercheurs du CEA-IBITECS et de l'Université de Toulouse, a montré que des **ARNs non codant*** sont exprimés dans une cellule en sénescence. Si l'un d'entre eux, appelé VAD, n'est plus exprimé, le vieillissement peut s'interrompre et les foyers d'hétérochromatine diminuent significativement. Une étude plus précise

révèle que VAD intervient sur l'expression de protéines inhibitrices de la division cellulaire et sur la modification de la chromatine, participant ainsi au maintien de la sénescence. Cette découverte pourrait avoir des applications dans le champ de la cancérologie. ●

In Nature Communication



Analyse transcriptomique

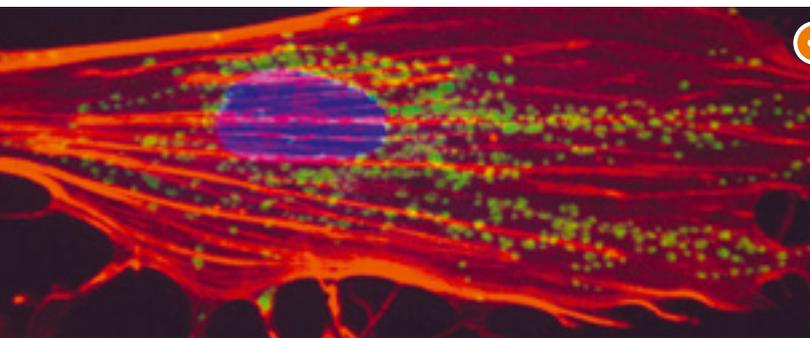
Étude de l'ensemble des ARN (transcriptome) produits dans une cellule lors de la transcription de l'ADN. Les transcriptomes sont différents selon la spécialité d'une cellule (peau, foie...) et pour une même cellule, selon son état (sain, pathologique...) ou la phase du cycle cellulaire.

ARN non codant

ARN issu de la transcription de l'ADN qui ne sera pas traduit en protéine.

MALADIES GÉNÉTIQUES

Vieillesse précoce : découverte et réparation des défauts cellulaires



Reconstruction 3D d'une cellule de peau (fibroblaste primaire) d'un patient atteint du syndrome de Cockayne : les mitochondries sont colorées en vert, le noyau en bleu et le réseau d'actine (« squelette » de la cellule) en rouge.

© Institut Pasteur

Le syndrome de Cockayne est une maladie génétique rare qui provoque un vieillissement précoce et accéléré. Il touche environ 2,5 nouveau-nés sur un million. Aucun traitement n'est disponible à ce jour, et le pronostic vital est de moins de sept ans pour la forme la plus sévère de cette maladie. Une équipe de chercheurs impliquant le CEA-IMETI, l'Institut Gustave Roussy, l'Institut Pasteur et le CNRS vient de réaliser une avancée significative qui ouvre notamment la voie à de nouvelles approches thérapeutiques. Elle a découvert que la production excessive d'une enzyme, la protéase HTRA3, induite par le stress oxydatif, est à l'origine des défauts cellulaires observés chez les malades. Produite en excès, HTRA3 provoque des dégradations

dans les mitochondries, les centrales énergétiques des cellules. Cette attaque au cœur des mitochondries est un élément clé de la dégénérescence cellulaire et de l'apparition des symptômes du vieillissement accéléré. En utilisant un inhibiteur d'HTRA3 ou un antioxydant qui piège les radicaux libres générés par le stress oxydatif, les chercheurs sont parvenus à restaurer le fonctionnement normal des mitochondries. Ces deux stratégies vont prochainement faire l'objet d'essais cliniques. Il s'agit d'un réel espoir pour les enfants atteints de ce syndrome rare. ●

In Proceedings of the National Academy of Sciences

➕ sur <http://portail.cea.fr/presse>

Brèves de science

Duo de choc contre l'AVC

Grâce à un marquage au carbone 14 et au tritium, le CEA-IBITECS décrypte le mécanisme d'action de l'adénosine-squalène, un nano-médicament contre l'AVC. Utilisée seule pour prévenir les AVC, l'adénosine provoque des effets secondaires (troubles de l'appétit, du sommeil). Associée au squalène, un lipide biocompatible, elle gagne en efficacité et les effets secondaires disparaissent.

In Nature Nanotechnology

Microcéphalies : plongeon dans les replis du cerveau

L'alcoolisme fœtal, la mutation du gène ASPM ou un syndrome lié au chromosome X sont à l'origine de microcéphalies. Le CEA-I2BM a développé une analyse mathématique d'images IRM permettant de caractériser le plissement cortical du cerveau en fonction de la cause de la microcéphalie. Un pas méthodologique vers une meilleure compréhension du développement cérébral.

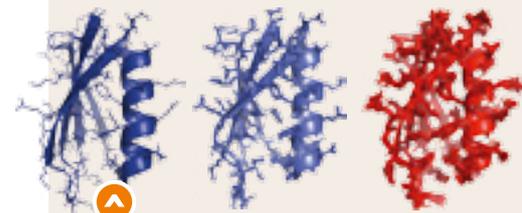
In Neuroimage

Le « réveil » d'une protéine en direct

Une équipe de chercheurs impliquant l'IBS (CEA/CNRS/Université Alpes Grenoble) a conçu un dispositif RMN (résonance magnétique nucléaire) permettant d'observer le passage progressif d'une protéine de son état inerte à son état fonctionnel. Une première dans l'analyse de protéines, molécules biologiques complexes et en perpétuel mouvement dans nos cellules.

In Science

➕ sur <http://portail.cea.fr/presse>



La RMN mesurée sur une vaste gamme de température, permet d'analyser l'amplitude et la fréquence des mouvements, et donc la dynamique, des différents composants d'une protéine, afin de comprendre comment celle-ci devient progressivement fonctionnelle.

© M. Blackledge

Arrêt sur image

Cette comète échevelée, qui flotte dans l'espace, est le fruit d'une étude sur les mécanismes cérébraux. Les 'astro'biologistes de la DSV ont observé *in vitro* comment un échantillon d'une zone cérébrale, l'hippocampe (en violet) crée des faisceaux d'axones (en rouge) pour construire le réseau neuronal. Avec un top départ. Regardez en haut, à gauche... les Semaphorin 3E (molécules vertes) donnent le signal.

© Erik Mire, Aix Marseille Université

ABONNEMENT GRATUIT

- Sur www-dsv.cea.fr/ceabio
- Par courrier, en précisant vos nom, prénom, profession et adresse à:
CEA bio-abonnements
CEA. DSV Communication
18 route du Panorama - BP6
93265 Fontenay-aux-Roses CEDEX

Conformément à la loi «informatique et libertés» du 6 janvier 1978, les abonnés ont un droit d'accès, de rectification et de suppression de leurs données. Vous pouvez en faire la demande à l'adresse ci-dessus ou sur dsv@cea.fr