Bio'actif

LA RECHERCHE DE LA DIRECTION DES SCIENCES DU VIVANT DU CEA | N°5 / SEPTEMBRE 2010

LANGUES DES SIGNES :
le geste et la pensée
P. 9

La dynamique des protéines

cea

energie atomique • energies alternatives

SOMMAIRE

partager

TOLIMMUNPAL : un défi de santé publique pour contrer le paludisme 3

DIABÈTE : mobilisation autour d'*Imidia*

VALORISATION : de la paillasse à l'entreprenariat

...

DÉCODER

BOUGER POUR MIEUX AGIR 6
La dynamique des molécules du vivant

AVANCER

LANGUES DES SIGNES 9
Le geste et la pensée

SIDA : la transmission du virus passe aussi par les cellules

LES ASTROCYTES : une cible thérapeutique pour la maladie de Huntington ?

...

À NOTER

Rencontrez les scientifiques de la DSV à l'occasion de la **FÊTE DE LA SCIENCE 2010** 12

NOS INSTITUTS

iBiTec-S Institut de biologie et de technologies de Saclay

I²BM Institut d'imagerie biomédicale

iMETI Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes

IBS Institut de biologie structurale Jean-Pierre Ebel

iRCM Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire

iRTSV Institut de recherches en technologies et sciences pour le vivant

iBEB Institut de biologie environnementale et biotechnologies

IG Institut de génomique

TS Technologies pour la santé

TOX Toxicologie

FAR Centre de Fontenay-aux-Roses

Éditeur : CEA Fontenay-aux-Roses - 18, route du Panorama - BP 6 - 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex **I Directeur de la publication :** Gilles Bloch **I Rédacteur en chef :** Céline Gaiffier (01 46 54 93 71)
Ont participé à ce numéro : Mathieu Jahnich, Capucine Romefort, Fabienne Lebrun, Fanny Genest et Julie Barroso **I ISSN :** 0753-3454 **I Conception et réalisation :** MACASSAR **I Impression :** Imprimerie BM

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

LA DSV dans la dynamique du vivant

IBS, EMBL, ESRF, ILL, ces acteurs grenoblois de la biologie structurale ont compris très tôt que le développement de leur discipline passe par la construction d'une alliance forte localement et visible à l'international. Avec le Partenariat pour la biologie structurale, ils ont su favoriser l'interdisciplinarité entre biologistes, physiciens et chimistes, et développer des synergies autour de plateformes et de grands instruments de recherche, comme le synchrotron. Ensemble, ils ont ainsi dessiné un avenir renouvelé à leur discipline en lui faisant prendre le virage de la biologie intégrative.

La rubrique Décoder de ce 5e *Bio'actif* est consacrée à ce qui est considéré comme une révolution de la biologie structurale. Celle-ci, grâce à la complémentarité des différentes approches technologiques, aborde désormais l'étude d'une molécule non seulement dans son architecture statique individuelle mais aussi, et c'est toute la nouveauté, au sein de la cellule et au cours de ses différents mouvements et interactions avec des partenaires dans son environnement. On l'aura compris, en ouvrant ce pan de recherche, ce sont de nouvelles perspectives qui s'offrent aux scientifiques, tant pour la compréhension de la machinerie moléculaire des cellules que pour la mise au point de médicaments innovants.

> « *Bio'actif* nous montre que la DSV s'inscrit au cœur de la dynamique de la recherche française sur le vivant. »

L'ambition de la DSV est fondée sur cette conjugaison de recherche fondamentale et technologique, pour répondre aux enjeux de santé publique. Ses équipes se mobilisent ainsi autour de projets comme Tolimmunpal ou *Imidia*, respectivement consacrés à la lutte contre le paludisme et le diabète, présentés aussi dans ce numéro. Parfois, cette réponse passe également par une démarche entrepreneuriale. C'est le cas du projet Theranexus qui vise à renforcer l'efficacité des traitements psychotropes et qui a été récemment primé dans la catégorie « émergence » du 12e concours d'aide à la création d'entreprises, du ministère en charge de la recherche.

Au fil de ses numéros, *Bio'actif* nous montre que la DSV s'inscrit au cœur de la dynamique de la recherche française sur le vivant et ce 5e opus ne déroge pas à la règle.

Gilles Bloch, Directeur des sciences du vivant du CEA

TOLIMMUNPAL

Un défi de santé publique pour contrer le paludisme

I²BM

© IRD - Crystelle Duos

Le paludisme touche 40 % de la population mondiale. Élucider les mécanismes multifactoriels mis en jeu dans cette infection transmise par le parasite *Plasmodium falcifarum* et comprendre pourquoi les nouveau-nés y sont particulièrement sensibles, tels sont les objectifs des chercheurs du Service de recherche en hémato-immunologie (I²BM), de l'IRD, du CNRS et des Universités Paris 1, 5 et 7.

Pour cela, dans le cadre du programme Tolimmunpal sélectionné et financé en totalité par l'ANR pendant quatre ans, ils vont examiner au Bénin 1 000 femmes pendant leur grossesse, puis suivre leurs enfants pendant deux années. Les chercheurs du SRHI s'attacheront à élucider le lien entre la protéine HLA-g et la réponse immunitaire spécifique de l'exposition au parasite du fœtus au cours de la grossesse et des enfants après la naissance.

En effet, cette protéine joue un rôle clé dans la tolérance immunitaire fœto-maternelle et au cours de certaines infections. L'ensemble des données obtenues devrait faire émerger de nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement de cette pathologie dévastatrice.

Femmes et leurs enfants dans la salle d'attente du dispensaire de Tori-Bossito, au Bénin.

DIABÈTE

Mobilisation autour d'*Imidia*

I²BM

Selon l'Organisation mondiale de la santé, le diabète touche aujourd'hui plus de 220 millions de personnes dans le monde[1] et l'Organisation estime que ce chiffre devrait passer à 366 millions en 2030, avec une incidence de plus en plus élevée chez les sujets jeunes en raison d'une alimentation inadaptée et de la sédentarité. Dans ce contexte, *Imidia* (*Innovative medicines initiative for diabete*), un consortium regroupant douze organismes dont le CEA, huit laboratoires de recherche pharmaceutique et une société de biotechnologie, lance un projet centré sur la recherche de biomarqueurs et d'outils d'imagerie médicale afin d'ouvrir la voie à une meilleure prise en charge du diabète. Dans le cadre de ce projet, les chercheurs du Service hospitalier Frédéric Joliot ont pour objectif de développer, pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP), de nouveaux radiotraceurs neuroendocriniens spécifiques des cellules bêta pancréatiques sécrétrices de l'insuline. Ce projet est soutenu financièrement par la plateforme européenne *IMI* (*Innovative Medicines Initiative*).

imidia
European combined excellence in diabetes research

[1] *Données OMS, novembre 2009.*

VALORISATION

De la paillasse à l'entreprenariat

TS

Depuis plus de 25 ans, le CEA s'investit dans le soutien à la création d'entreprises de haute technologie. La DSV prend activement part à cette démarche, prouvant que parfois, de la paillasse à l'entreprenariat, il n'y a qu'un pas. Ce pas, l'équipe en charge de la valorisation aide les scientifiques à le franchir, en liaison étroite avec le programme Technologies pour la santé du CEA[1]. Trois événements récents illustrent la réussite de cette politique, de la maturation de projets innovants jusqu'à leur transfert pour une exploitation économique, en France et à l'international.

[1] *Cf. Bio'actif n°1*

Theranexus sur la bonne voie

iMETI

Encore en phase de maturation, le projet Theranexus initié au sein de l'iMETI est lauréat de la catégorie « en émergence » du 12e concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes organisé par le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. « *Nous devons encore réaliser les études économiques nécessaires avant de pouvoir créer notre entreprise* », précise Franck Mouthon, co-porteur du projet avec Mathieu Charvériat. « *La subvention obtenue grâce à ce concours servira à leur financement* ».
Le créneau de Theranexus : proposer aux sociétés pharmaceutiques d'optimiser leurs médicaments à visées psychiatriques, anxiolytiques, antidépresseurs et autres psychostimulants.

L'équipe de Theranexus : Mathieu Charvériat, Christèle Picoli, Virginie Nouvel, Franck Mouthon (de gauche à droite).

C'est en menant des recherches sur les relations entre neurones et cellules gliales, que Franck Mouthon a fait une découverte décisive et trouvé le moyen d'augmenter l'efficacité des psychotropes tout en diminuant la dose administrée et donc certains effets secondaires indésirables comme la perte de vigilance, la sensation de vertige, l'anxiété, l'impuissance...

Comment ? En administrant avec le psychotrope un second médicament qui va agir comme un adjuvant. Une gamme de molécules a été identifiée et une dizaine de combinaisons précises ont déjà fait leurs preuves. Un brevet a été déposé en 2008 et on connait la suite...

Cette distinction du ministère est accueillie par la petite équipe qui s'est gréée autour de Franck Mouthon comme un encouragement. L'année prochaine c'est dans la catégorie « création-développement » que Theranexus sera présent.

Science et politique
L'indispensable dialogue

I²BM

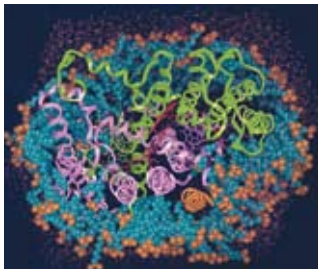
Faciliter le dialogue entre les mondes scientifique et politique, c'est le credo de l'Académie des sciences et de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) qui organisent depuis 2005 des jumelages entre parlementaires, membres de l'Académie des sciences et jeunes chercheurs. Le Service de recherche en hémato immunologie (SRHI) de l'I²BM a été choisi pour participer à ce « jumelage parlementaire » pour sa compétence en immunologie et sa renommée internationale. En pratique, le sénateur Alain Houpert (Côte d'Or) se rendra au SRHI avant la fin de l'année et Edgardo D. Carosella, membre de l'Académie des sciences et chef du SRHI, se déplacera dans la circonscription du parlementaire accompagné de Joël Le Maoult, chercheur au SRHI.

Rencontre des partenaires à l'Assemblée nationale.

Supramembio
à la jonction de la physique, la chimie et la biologie

iBiTec-S

Le CNRS vient de créer Supramembio, un Groupement de recherche (GDR) consacré aux assemblages moléculaires et membranes biologiques. Dirigé par Maité Paternostre, de l'iBiTec-S, ce GDR rassemble 30 unités de recherches françaises, soit plus de 200 scientifiques. « *Nous souhaitions réunir des chimistes moléculaires, des physiciens de la matière molle, des biophysiciens et des biochimistes des membranes biologiques afin de comprendre pourquoi et comment des molécules se reconnaissent et s'assemblent pour former spontanément des édifices complexes* », explique Maité Paternostre. Plusieurs actions à mener ont déjà été identifiées comme la structuration de groupes de travail pluridisciplinaires et l'organisation de journées thématiques, de colloques et d'écoles de recherche. La première réunion aura lieu du 29 novembre au 3 décembre prochains.



Représentation d'une simulation d'un assemblage protéine-détergent dans l'eau (J. Phys. Chem. B, 2003)

Profilomic
14e start-up de la DSV

iBiTec-S

Lancée le 2 juillet dernier, Profilomic est la nouvelle start-up issue de la DSV, plus précisément de l'iBitec-S. Tout part des compétences des chercheurs de cet institut dans le domaine de la métabolomique, en particulier de leur maîtrise des technologies de spectrométrie de masse à ultra-haute résolution et de la chaîne d'analyse du métabolome.

Dans la pratique, Profilomic développe une activité d'analyse d'échantillons afin de déterminer l'ensemble des molécules biochimiques qui le composent. Les applications sont nombreuses : recherche de biomarqueurs de diagnostic, de pronostic et de suivi thérapeutique ; étude des mécanismes d'action de nouveaux médicaments et de leur sécurité ; et même identification de polluants, notamment dans les nappes phréatiques et les produits de consommation. Avec une telle offre, Profilomic s'adresse aux entreprises pharmaceutiques, de biotechnologie et agroalimentaires, ainsi qu'aux acteurs de l'environnement.

NatX-Ray
s'implante outre Atlantique

IBS

Créée en avril 2009 à partir des travaux de recherche d'une équipe de l'IBS, la société NatX-ray propose des technologies et des services avancés qui permettent des études à « haut débit » dans le domaine de la cristallographie des protéines par rayons X. Cette société vient d'ouvrir une filiale aux États-Unis, à San Diego.

La Californie représente en effet un marché important du fait de la proximité de nombreux instituts de recherches (*Salk Institute, Scripps Institute, Burnham Institute, La Jolla Institute for Allergy and Immunology*...), groupes pharmaceutiques (Novartis, Pfizer...) et autres sociétés de biotechnologies très dynamiques (Illumina, Active Sight...).

Locaux de la société et exemples de consommables commercialisés par NatX-Ray en Californie.

© J.Bastion/Fonds Tara

Prélèvement de plancton sur Tara

TARA OCÉANS
Le gouvernail et la gouvernance

IG

Alors que l'expédition Tara Océans entame sa deuxième année qui la mènera du Cap à Auckland en passant par Buenos Aires, Ushuaia, Clipperton ou Papeete, les 15 partenaires de ce projet de recherche unique au monde ont signé un accord encadrant l'ensemble de la gouvernance du consortium.
Un document qui a le mérite de poser les droits et les devoirs de chacun, mais surtout qui rappelle que Tara Océans est fondée sur un principe intangible : la mise à disposition de l'ensemble de la communauté internationale et du public des données recueillies lors de cette expédition dont le but est d'étudier la biodiversité et la relation entre climat et océans. Rappelons que le Genoscope (IG) est très impliqué dans cette aventure puisque c'est à lui que revient la mission de séquencer l'ensemble des échantillons prélevés sur tous les océans du globe.

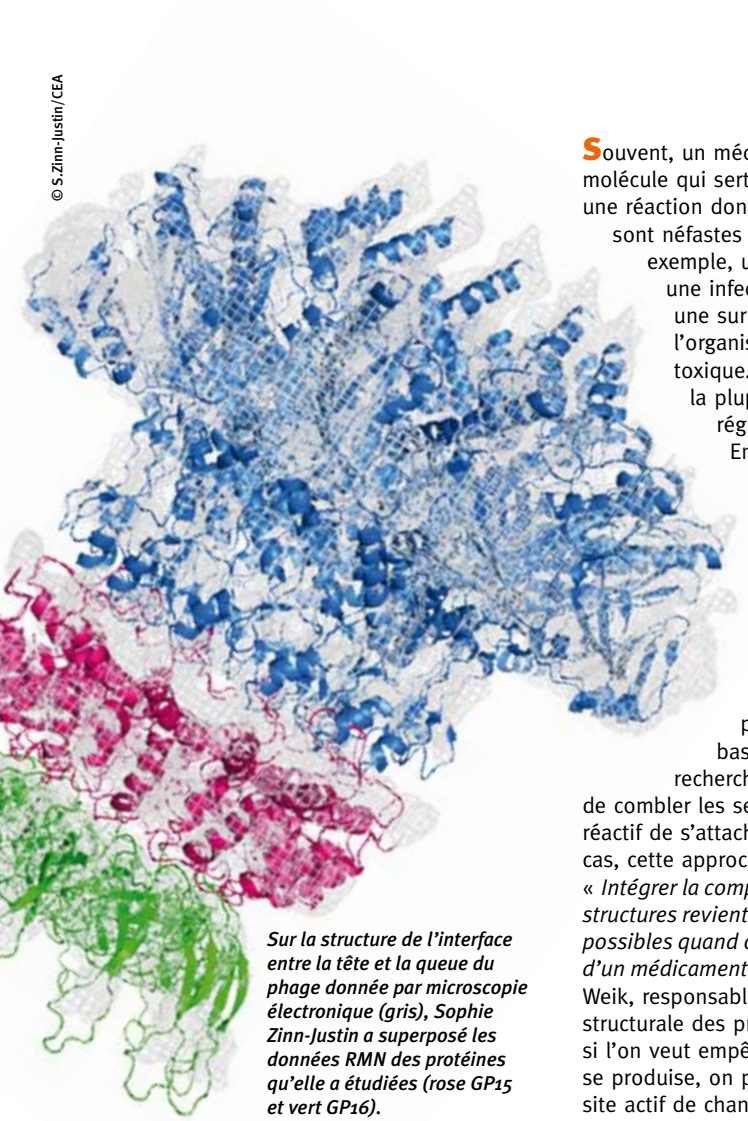
www http://oceans.taraexpeditions.org/

BIOLOGIE STRUCTURALE

BOUGER POUR MIEUX AGIR

LA DYNAMIQUE DES MOLÉCULES DU VIVANT

Les protéines, ces grosses molécules du vivant, ne sont pas des structures figées. Elles ont leur propre dynamique qui peut désormais être étudiée grâce aux nouveaux outils de la biologie structurale, cette science qui s'applique à définir l'architecture des molécules. De la simple vibration, au changement intégral de forme, tous les mouvements ont leur importance et les connaître revient à ouvrir le champ des possibles autant en pharmacologie qu'en biotechnologie.



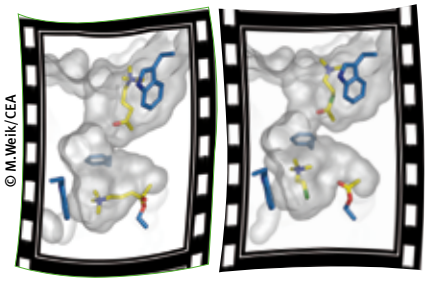
© S.Zinn-Justin/CEA

Sur la structure de l'interface entre la tête et la queue du phage donnée par microscopie électronique (gris), Sophie Zinn-Justin a superposé les données RMN des protéines qu'elle a étudiées (rose GP15 et vert GP16).

Souvent, un médicament est une petite molécule qui sert à bloquer, inhiber, une réaction dont les conséquences sont néfastes pour l'organisme ; par exemple, une réaction qui permet une infection par un virus, ou une surproduction anormale par l'organisme d'une substance toxique… Chez un être vivant, la plupart des réactions sont régies par les protéines. Enchaînements d'acides aminés, ces molécules se construisent en trois dimensions, avec des zones, les sites actifs, dans lesquelles peuvent pénétrer des réactifs ; comme une clé entre dans une serrure. L'industrie pharmaceutique a donc basé ses travaux sur la recherche de molécules capables de combler les serrures et d'empêcher le réactif de s'attacher. Mais dans certains cas, cette approche reste sans succès. « *Intégrer la composante dynamique des structures revient à élargir le champ des possibles quand on est à la recherche d'un médicament* », commente Martin Weik, responsable de l'équipe Dynamique structurale des protéines de l'IBS. Ainsi, si l'on veut empêcher qu'une réaction se produise, on peut aussi empêcher le site actif de changer de forme avant la réaction.

OUVRIR LE CHAMP DES POSSIBLES POUR LA RECHERCHE PHARMACEUTIQUE

L'équipe de Martin Weik travaille sur une enzyme appelée l'acétylcholinestérase, qui intervient dans la neurotransmission, et les molécules qui servent à inhiber son action, notamment les médicaments contre la maladie d'Alzheimer. Elle est arrivée à mettre en évidence que la zone sur laquelle vient se fixer l'inhibiteur s'ajuste pour le recevoir, comme si la serrure changeait de forme au moment d'approcher la clé pour qu'elle rentre mieux. Pour ses études, cette équipe a recours à la cristallographie aux rayons X.

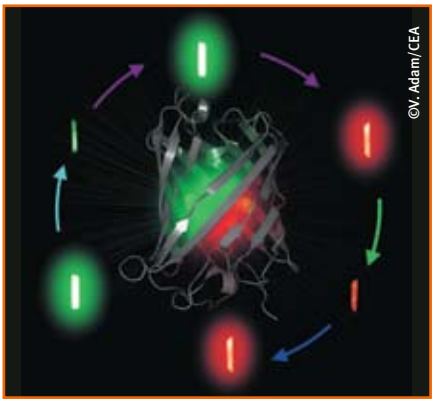


© M.Weik/CEA

Le site actif de l'acétylcholinestérase se modifie au cours de sa réaction. C'est ce que montrent ces clichés pris à des temps de réactions différents, obtenus par cristallographie.

Cette technique consiste à cristalliser une protéine et à étudier comment un faisceau de rayons X est dévié par le cristal, comme la lumière du soleil est déviée par un prisme. L'angle de déviation étant lié à la distance entre les atomes, la cristallographie permet d'obtenir la structure de la protéine. Pour observer la dynamique de ces phénomènes, il faut déclencher une réaction dans le cristal et prendre des « photos » à différents instants. Tout le savoir-faire consiste à amorcer la réaction de façon synchrone dans toutes les protéines du cristal, car les logiciels de traitement d'images restituent une moyenne de l'ensemble de leurs structures.

Un laser peut être utilisé pour déclencher une réaction photoactivable. Intégrer le fait que ces molécules bougent, vibrent, changent de forme partiellement ou totalement permet aussi de comprendre leur fonction avec plus de précision et d'envisager des applications technologiques. C'est ce que fait Dominique Bourgeois, responsable de l'équipe Dynamique des protéines photosensibles à l'IBS. Il s'intéresse aux protéines fluorescentes, qui ont la particularité quand on les éclaire dans une couleur précise d'émettre de la lumière. Ces protéines sont utilisées comme marqueurs en biologie pour suivre des molécules dans une cellule ou un tissu. De plus, en les faisant changer de •***conformation***, il est possible d'activer ou de désactiver leur fluorescence. « *Parfois les changements sont infimes, mais suffisent pour modifier leur état. Bien connaître et maîtriser ces modifications de structure nous permet d'optimiser leurs propriétés de fluorescence* », explique Dominique Bourgeois.



Ce sont d'infimes changements de la structure du chromophore (zone brillante au centre de la protéine) qui font varier les propriétés de fluorescence d'Iris-FP. Autour, ont été représentées toutes les formes allumées/éteintes, rouges/vertes que peut prendre la protéine.

DES PROTÉINES TOUJOURS EN MOUVEMENT

Pour parler de changements de structure, encore faut-il qu'il y en ait une. Or, certaines protéines présentent des portions qui n'ont absolument pas d'architecture tridimensionnelle définie. C'est le cas

> *« La dynamique des protéines recèle encore des secrets. »*

de molécules très impliquées dans les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou de Creutzfeldt-Jacob chez lesquelles des zones sont entièrement dépliées et fluctuent entre différentes conformations. « *Elles ne sont que mouvement, dynamique, et leur flexibilité est souvent essentielle à leur fonction. Les cristalliser n'a donc aucun sens* », explique Martin Blackledge, responsable de l'équipe Flexibilité et dynamique des protéines (IBS). Loin d'être anecdotiques, ces protéines dites « intrinsèquement désordonnées » représentent 30 à 40 % des protéines humaines et 80 % des protéines impliquées dans le cancer. « *Leur étude est très délicate et a été occultée pendant de nombreuses années* », poursuit-il. Pour les étudier, les scientifiques ont recours aux derniers outils de résonance magnétique nucléaire (RMN), qui permettent de connaître leur comportement dans un liquide, contrairement à la cristallographie.

Avec cette technique, la perturbation des protons de l'échantillon soumis à un fort champ magnétique indique où sont disposés les atomes les uns par rapports aux autres. Chez une protéine intrinsèquement désordonnée, certaines zones peuvent prendre cent conformations quand d'autres en prendront des milliers. Comment alors figurer schématiquement cette liberté variable au sein d'une même molécule ? Martin Blackledge a apporté une réponse à la communauté scientifique en proposant un moyen de visualiser à la fois les degrés de liberté de chaque acide aminé, c'est-à-dire ses possibilités de déplacement par rapport à ses voisins ; mais aussi les degrés de liberté de la molécule sur elle-même. « *La RMN est un outil puissant et les techniques seront bientôt mûres pour le développement de produits pharmacologiques* », s'enthousiasme le chercheur.

La RMN permet d'étudier la structure des protéines en phase liquide.

Partenariat pour la biologie structurale
S'ALLIER POUR AVANCER

Les années 2000 ont été marquées par l'évolution des techniques de séquençage du génome. Chaque gène identifié livrait une information sur la séquence d'une protéine. Mais comment passer de l'énumération d'une suite d'acides aminés à une molécule structurée, elle, en 3D ? « *Il fallait mettre en place des processus d'automatisation et cela coûte cher* » explique Éva Pebay-Peyroula, directrice de l'IBS. C'est ainsi qu'en 2002, les différents acteurs de la biologie structurale de la région de Grenoble, l'IBS au CEA, mais aussi les acteurs européens du synchrotron (*ESRF - European synchrotron radiation facility*), de la ligne de diffusion neutronique (ILL - Institut Laue-Langevin) et de l'EMBL - *European molecular biology laboratory*, se sont regroupés pour mutualiser leurs moyens et leurs énergies sur ce sujet. De cette mise en commun est venu progressivement un besoin de cohérence scientifique. « *Cette alliance avec les laboratoires européens a donné à l'IBS un véritable poids au niveau international* », ajoute Éva Pebay-Peyroula.

Les chercheurs de l'IBS ont accès aux faisceaux de l'ESRF (dont on voit ici la structure circulaire), voisin de leurs laboratoires, et y développent leurs propres instruments.

3 QUESTIONS À ÉVA PEBAY-PEYROULA, directrice de l'Institut de biologie structurale (IBS).

Qu'est-ce que la biologie structurale intégrative ?

En biologie structurale, nous caractérisons des molécules d'intérêt, mais nous voulons aussi savoir quels sont leurs comportements dans le contexte d'une cellule ou même d'un organisme. La biologie structurale intégrative a pour but de relier ces différentes échelles. L'étude de la dynamique des molécules s'intègre absolument dans cette approche car ce sont bien ces mouvements qui confèrent aux protéines leur fonction, et donc leur rôle au sein de la cellule ou de l'organisme.

Comment cette nouvelle approche est-elle mise en pratique ?

D'abord, les scientifiques ne sont plus spécialisés dans une technique donnée (RMN, microscopie…) et donc une échelle donnée, mais plutôt sur un sujet (les transporteurs dans les mitochondries, les protéines fluorescentes…) qu'ils vont étudier selon différentes approches. Ensuite, nous avons investi dans un nouveau type d'appareil : le microscope à cryotomographie électronique. C'est le deuxième de ce type en France, il permet d'accéder à des échelles plus larges et complémentaires. Il a été mis en fonctionnement en avril dernier et nous en attendons beaucoup.

Quelles vont être les évolutions des prochaines années ?

Dans le cadre du forum européen pour les très grandes infrastructures Esfri, le site de Grenoble est en train d'être élevé au rang de grand instrument pour la biologie structurale. Contrairement à un grand instrument de physique, comme un télescope géant ou un accélérateur de particules, il s'agit là d'un ensemble d'infrastructures. Il regroupe : le synchrotron de l'ESRF, la ligne de diffusion neutronique de l'ILL, les outils de RMN et de microscopie de l'IBS, ainsi que les compétences et savoir-faire du Partenariat pour la biologie structurale (cf. encadré). En mars 2011, ce nouveau « grand instrument » devrait être mis à disposition des équipes scientifiques du monde entier, sous réserve que leur projet soit sélectionné. Bien sûr, la composante « intégrée » du projet aura toute sa place dans les critères de choix.

DE LA STRUCTURE AUX FONCTIONS D'UN ORGANISME

Cette puissance de l'outil, Sophie Zinn-Justin de l'équipe Analyse de complexes protéiques par RMN et cristallographie (iBiTec-S), la met au service de l'étude des mécanismes d'infection des virus de bactérie, aussi appelés phages. À l'heure où les bactéries qui nous contaminent sont de plus en plus résistantes aux antibiotiques, les phages apparaissent comme une voie alternative pour les éliminer. La queue des phages, qui brise la capsule de la bactérie pour l'infecter, est composée de grosses associations de protéines qui ont déjà été largement étudiées en microscopie électronique. Malheureusement, cette technique ne permet pas d'accéder à une résolution atomique et ce d'autant plus qu'une portion de ces molécules est déstructurée. Pour améliorer la qualité des images, la chercheuse y a ajouté les données RMN obtenues sur les protéines non associées, en solution. Parmi toutes les conformations que prenaient ces molécules d'après la RMN, elle a choisi, grâce à la simulation informatique, celles qui permettaient aux molécules de s'associer en présentant la même densité électronique que ce qui avait été observé en microscopie. Ainsi, elle a su définir avec précision l'interface tête-queue du phage à l'échelle atomique et comprendre les mécanismes d'infection. « *C'est d'autant plus stimulant que c'est vraiment dans cette direction que va la recherche actuelle : l'utilisation de la complémentarité de tous les instruments pour comprendre des phénomènes à des échelles de plus en plus grandes* », commente Sophie Zinn-Justin. Ces méthodes étant encore très récentes, les molécules désordonnées n'ont été que peu étudiées. Cependant, les scientifiques pensent déjà que ces parties désordonnées sont impliquées dans des mécanismes essentiels de la cellule et de l'organisme.

La protéine GP16 (également en couverture) qui constitue une zone de la queue du phage est en partie désordonnée. Dans chaque couleur de cette représentation, les filaments représentent les différentes conformations qui peuvent être prises par cette portion de la molécule.

Une des hypothèses est que, ces zones dépliées balayant un espace plus vaste, elles favoriseraient la réactivité de la protéine. On peut aussi imaginer que cette facilité à changer de conformation peut amener la molécule à interagir avec plus de partenaires différents et donc à intervenir dans plusieurs réactions. Jean-Baptiste Charbonnier de l'équipe Analyse de complexes protéiques par RMN et cristallographie (iBiTec-S) en association avec Serge Boiteux du Laboratoire de radiobiologie de l'ADN (iRCM) a ainsi mis en évidence que les régions flexibles de plusieurs protéines impliquées dans la réparation de l'ADN jouaient un rôle important dans le maintien de l'intégrité du génome.
Loin de s'être totalement dévoilée, la dynamique des protéines recèle encore de nombreux secrets que la biologie structurale ne fait que commencer à révéler. Le développement des outils, les nouvelles méthodes d'analyse et une approche plus globale et multidisciplinaire des sujets, doivent maintenant permettre à la communauté des chercheurs de relever ce défi.

Conformation
Les conformations d'une molécule sont les différentes structures spatiales qu'elle peut prendre.

LANGUES DES SIGNES
Le geste et la pensée

I²BM

Les langues des signes sollicitent-elles notre cerveau de la même façon que les langues orales ? Font-elles appel à des zones spécifiques du cerveau ? C'est ce que tentent de comprendre les chercheurs du Ci-Naps (I²BM, UMR 6232) qui viennent de décrire les bases neurales de certaines structures linguistiques spécifiques de la langue des signes française.

Les langues des signes sont des langues à part entière, dont la structure peut être comparée à celle des langues orales. Cependant, en raison de leur nature visuelle et de l'organisation très précise de l'espace autour du signeur au cours du discours, elles offrent des possibilités d'expression inaccessibles aux langues parlées. Il existe ainsi dans la langue des signes française plusieurs types de structures linguistiques : des signes représentant les mots, des gestes faits au sein de l'espace de signation ajoutant une dimension topographique, et des structures dites de « grande iconicité » qui permettent au narrateur de « donner à voir » l'histoire qu'il raconte en mettant en scène les personnages, les objets ou les actions dans les quatre dimensions de l'espace et du temps.

Pour comprendre le fonctionnement du cerveau associé à ces différentes structures, les chercheurs ont observé, par imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle, l'activité cérébrale développée lors de la lecture, orale ou signée, de trois textes : un extrait de conférence signé de façon neutre, une description topographique d'un environnement urbain, et enfin un conte narré en faisant appel aux structures de grande iconicité.

Images extraites des vidéos de présentation en langue des signes française : texte « neutre » (en rose), « texte topographique » (en vert) et « texte iconique » (en bleu). Sur les cerveaux représentés en 3D, les zones vertes représentent les activations cérébrales liées aux informations topographiques, les zones bleues celles liées à l'utilisation de structure de grande iconicité, et les zones rouges/jaunes celles activées dans les deux cas.

Les résultats de cette étude montrent que les bases neurales de la compréhension des mots et des informations topographiques sont communes à la langue des signes française et à la langue parlée. En revanche, les structures de grande iconicité font appel à l'activité d'un grand nombre de régions impliquées dans la mémoire et l'attention visuo-spatiale, zones qui ne sont pas activées par la langue parlée. Cette étude apporte de nouvelles informations concernant le fonctionnement du cerveau sur lesquelles vont pouvoir s'appuyer les linguistes pour décrypter la structure des langues.

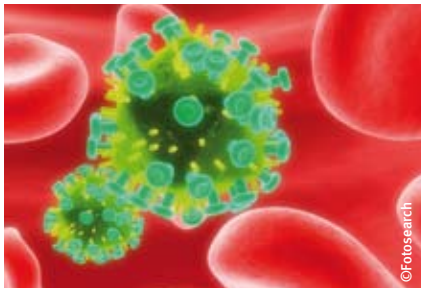
À lire :
Courtin C. et al., Brain Lang, sept. 2010

nathalie.tzourio-mazoyer@cea.fr

SIDA : la transmission du virus passe aussi par les cellules

iMETI

Le virus responsable du Sida peut être transmis sexuellement par des cellules infectées présentes dans le sperme. C'est ce que viennent de montrer pour la première fois sur un modèle animal des chercheurs de l'iMETI, de l'Université Paris-Sud 11 et de l'Inserm. Le sperme contient trois sources majeures de virus : des cellules leucocytaires infectées, des •***virions*** libres et des virions associés aux spermatozoïdes. Les cellules infectées sont-elles aussi contaminantes que les virus libres ? Cette question est d'importance quand on sait que le sperme de personnes séropositives peut contenir un niveau élevé de cellules infectées par le VIH. Pour y répondre, les chercheurs ont utilisé un modèle d'infection de macaques par le virus de l'immunodéficience simienne. Ils ont ainsi mis en évidence un rôle important des cellules présentes dans le sperme dans la transmission par voie sexuelle du virus. L'implication des cellules infectées dans la transmission du VIH doit désormais être confirmée chez l'homme. La compréhension de la transmission du virus par la muqueuse vaginale est essentielle pour concevoir de nouveaux moyens de protection. Afin de limiter l'épidémie de Sida, les espoirs reposent aujourd'hui sur d'autres méthodes que le préservatif, plus facilement contrôlées par les femmes. Si cette étude se confirme chez l'homme, ces méthodes devraient être capables d'arrêter le virus sous toutes ses formes.



• ***Virion***
Particule virale possédant des capacités infectieuses.

À lire :
Sallé B. et al., J Infect Dis, août 2010

roger.legrand@cea.fr

LES ASTROCYTES : une cible thérapeutique pour la maladie de Huntington ?

I²BM

La maladie de Huntington est une pathologie neurodégénérative héréditaire aujourd'hui encore incurable. Les chercheurs de MIRCen (I²BM) et leurs partenaires américains viennent d'ouvrir de nouvelles pistes pour la mise au point d'un traitement en montrant que les astrocytes, cellules indispensables à la survie des neurones, jouent un rôle clé dans cette affection.

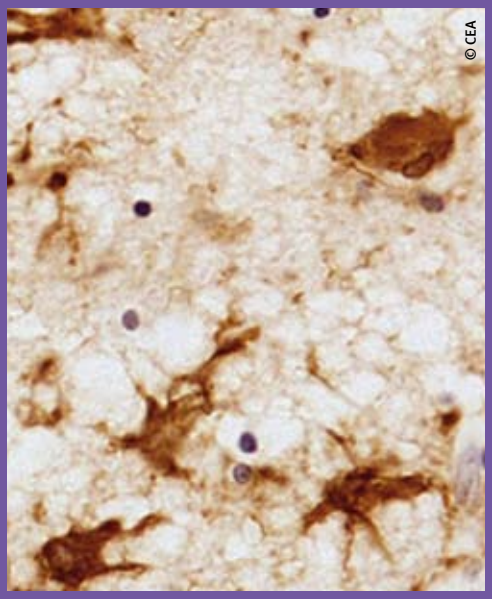
Chez les porteurs de cette maladie, la protéine huntingtine mutée à l'origine des dommages cérébraux est exprimée dans toutes les cellules du corps. Cependant, elle entraîne sélectivement la perte des neurones du striatum, mais pas celle d'autres cellules comme les astrocytes !

Quelles sont alors les conséquences de l'expression de la protéine mutée dans les astrocytes ? Grâce à un nouveau • ***vecteur lentiviral***, les chercheurs ont pu exprimer la protéine uniquement dans ces cellules, chez des souris adultes. Ils ont constaté une activation anormale des astrocytes et une altération des capacités de transport du glutamate, une propriété essentielle à la survie des neurones. Ces résultats, retrouvés chez des patients dès le stade pré-symptomatique, font des astrocytes de nouvelles cibles potentielles pour développer des stratégies thérapeutiques.

Vecteur lentiviral
Virus dérivé du VIH, modifié et inactivé, permettant le transfert d'ADN dans les cellules.

À lire :
Faideau M. et al., Hum Mol Genet, août 2010

gilles.bonvento@cea.fr



Astrocytes activés dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Huntington.

LA CELLULE « S'ÉLECTRISE » lorsqu'elle se divise

iRTSV

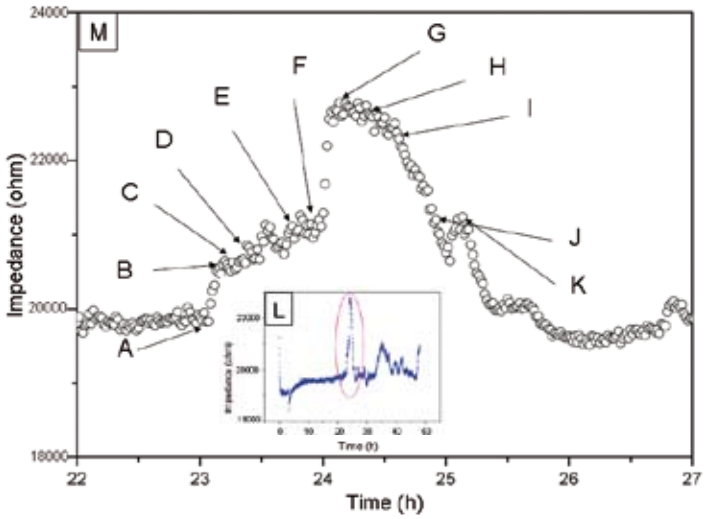
Au sein d'une même tumeur, certaines cellules sont au repos alors que d'autres sont en activité, à différents stades du cycle cellulaire. Cette hétérogénéité est problématique pour le traitement des cancers.

Afin d'étudier les propriétés de la cellule et de mieux cerner l'hétérogénéité cellulaire, des chercheurs du Laboratoire biopuces de l'iRTSV sont parvenus à mesurer une signature de la division cellulaire à l'échelle de la cellule unique. En plaçant une cellule sur une électrode de même taille, les chercheurs mesurent l'impédance (une forme de résistance au courant) et peuvent ainsi suivre en temps réel toutes les phases de la division cellulaire, ou mitose. Ils ont clairement observé un pic à la métaphase, lorsque les chromosomes se rassemblent à l'équateur de la cellule avant leur séparation dans les deux cellules filles. Toutes les approches électriques conduites jusqu'alors nécessitaient un grand nombre de cellules et ne permettaient pas de distinguer les différentes phases de la mitose.

Cette nouvelle technologie ouvre donc de vastes perspectives pour l'étude des cellules isolées comme les cellules souches ou cancéreuses.

À lire :
Ghenim L. et al., Lab Chip, oct. 2010

lamya.ghenim@cea.fr



Impédance mesurée pendant la mitose d'une cellule unique corrélée aux photographies des positions de cette cellule à des temps bien spécifiques permettant d'observer la prophase (A), la métaphase (G) et la cytokinèse (K). Encart : mesure de l'impédance sur une durée de deux jours.

VERS UN MARQUEUR DE TOXICITÉ de l'uranium

iBEB

Des chercheurs de l'iBEB, à Marcoule, ont utilisé une approche globale de toxicogénomique pour avancer dans la compréhension des mécanismes qui régissent la toxicité chimique de l'uranium. Ces recherches visent également à trouver des protéines utilisables par la médecine, des biomarqueurs, pour évaluer l'ampleur d'une intoxication.

Le rein étant l'organe le plus touché lors d'une exposition à l'uranium, les chercheurs ont comparé le comportement de lignées cellulaires rénales exposées à cet élément. Ils ont ainsi identifié un ensemble de 24 gènes impactés par l'uranium et donc potentiellement impliqués dans sa toxicité. Un de ces gènes code pour l'ostéopontine, une protéine impliquée dans la minéralisation du calcium. Variant avec la dose d'uranium et son temps de contact avec les cellules, cette protéine pourrait s'avérer être un biomarqueur intéressant à tester *in vivo*. Au-delà de ce résultat, cette étude démontre comment une méthode globale ou « omics » permet d'identifier de nouveaux candidats biomarqueurs.

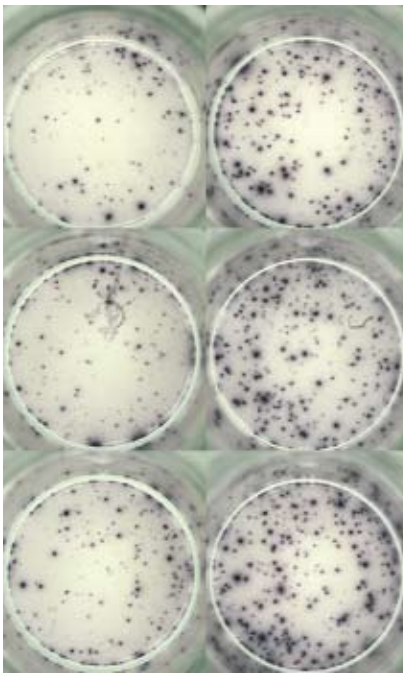
À lire :
Prat O. et al., Toxicol In Vitro, février 2010

odette.prat@cea.fr

Le déclenchement D'UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE À L'EPO MIEUX COMPRIS

iBiTec-S

De nombreuses maladies sont actuellement traitées par des protéines thérapeutiques. Dans de rares cas, ces protéines, pourtant identiques à celles produites par l'organisme humain, déclenchent la production d'anticorps chez les patients. Les travaux sur les lymphocytes T CD4 d'une équipe de l'iBiTec-S et de la société Protéus permettent de mieux comprendre l'origine de cette réaction immunologique.



Test cellulaire de mise en évidence des lymphocytes T CD4 reconnaissant l'EPO.

L'érythropoïétine (EPO) est une protéine nécessaire à la formation des globules rouges et sa très médiatique forme artificielle est utilisée en médecine pour compenser les anémies. Parfois, cette injection déclenche une réponse immunitaire et provoque une maladie grave, l'érythroblastopénie.

Les lymphocytes T CD4 étant de véritables chefs d'orchestre de la réponse immunitaire chez l'homme, les chercheurs ont mis au point des tests de quantification des lymphocytes T CD4 spécifiques de l'EPO. Ainsi, ils ont montré que les individus normaux présentent parfois dans leur sang un nombre élevé de ces cellules. Ces résultats expliquent l'immunogénicité de l'EPO chez certains patients et justifient l'intérêt des tests de quantification mis au point par le CEA et Protéus.

À lire :
Delluc S. et al., Blood, août 2010

bernard.maillere@cea.fr

Coup double SUR LES PROTÉINES KINASES

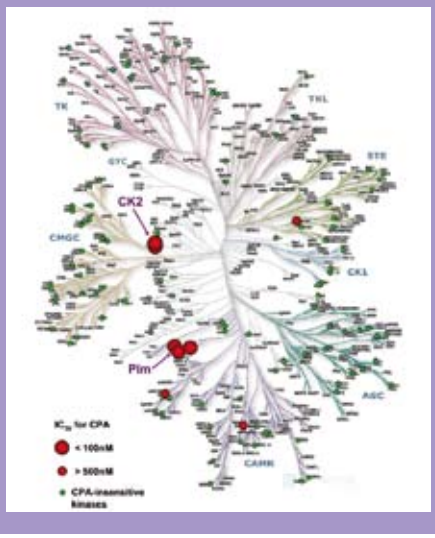
iRTSV

Les protéines kinases CK2 et Pim sont des enzymes qui jouent un rôle déterminant dans le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire. Leur dysfonctionnement étant impliqué dans de nombreux cancers, ces kinases sont des cibles de choix pour le développement d'inhibiteurs pharmacologiques.

Des chercheurs de l'iRTSV appartenant au Laboratoire de transduction du signal et au Centre de criblage pour molécules bio-actives (CMBA), en collaboration avec une équipe de l'Institut Curie, ont identifié plusieurs molécules capables d'inhiber CK2 et Pim de façon puissante et spécifique. Il s'agit de trois dérivés de l'acide 2,8-difurandicarboxylique. Les chercheurs ont montré que l'extrême spécificité de ces inhibiteurs est liée à la parfaite adéquation entre leur structure et la taille de la cavité dans laquelle ils viennent se placer. La faculté de bloquer simultanément CK2 et Pim est particulièrement intéressante, notamment dans le cas du cancer de la prostate qui se caractérise par un dysfonctionnement conjoint de ces deux kinases.

À lire :
López-Ramos M. et al., Faseb J, sept. 2010

claude.cochet@cea.fr



Représentation des kinases sensibles aux inhibiteurs identifiés par les chercheurs (points rouges).

Fête de la science 2010

Venez rencontrer les scientifiques de la DSV

ÉVRY

IG

Animations, conférences, visites… Laissez-vous guider par les chercheurs du Centre national de séquençage et partez à la découverte de « la diversité chimique du vivant ».

Samedi 23 et dimanche 24 octobre
Entrée libre

GRENOBLE

iRTSV

À travers des visites de laboratoires et des ateliers pédagogiques, suivez les biologistes de l'iRTSV pour un « voyage au cœur du vivant ».

Jeudi 21 et vendredi 22 octobre

Les chercheurs de l'iRTSV animeront également le stand CEA-Grenoble au Village des Sciences situé en centre ville.

Du jeudi 21 au dimanche 24 octobre
Entrée libre

AVIGNON

iBEB

Retrouvez les scientifiques de l'iBEB autour d'une exposition sur la biodiversité en Avignon.

Vendredi 22 et samedi 23 octobre
Entrée libre

FONTENAY-AUX-ROSES

FAR

Opération « Ramène ta science ! » : 250 élèves de CM1-CM2 viendront découvrir différentes facettes de la science.

Mardi 19 octobre
Sur inscription

RETROUVEZ TOUTES LES INFORMATIONS PRATIQUES DE L'ÉVÉNEMENT SUR LE SITE www-dsv.cea.fr/fds2010

AGENDA

« Sciences d'aujourd'hui »

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

Fontenay-aux-roses
Médi@thèque

Mardi 21 septembre 15h

Comment l'imagerie permet de mieux comprendre et traiter la maladie d'Alzheimer.

Par Marc Dhenain, chercheur au centre d'étude préclinique sur les maladies Neurodégénératives, MIRCen (CEA Fontenay-aux-Roses)

www.mediatheque-fontenay.fr

Transversales Santé

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

Les transversales santé

12 octobre, à Biocitech, de 18h30 à 21h

La technologie au service du handicap.

9 novembre, à Médicen, de 18h30 à 21h

Le bionumérique.

14 décembre, à Biocitech, de 18h30 à 21h

Dispositifs médicaux : évaluation et innovation.

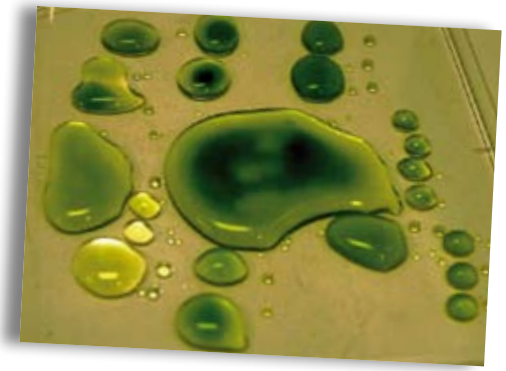
www.transversalesante.com

ÉVÉNEMENT

Colloque « Algues : filières du futur ! »

La France possède des atouts incontestables pour domestiquer les espèces algales et faire émerger de nouvelles filières économiques dans de nombreux domaines : santé, alimentation, cosmétique, environnement, chimie verte, biocarburants. La Direction des sciences du vivant est partenaire du colloque « Algues : filières du futur ! », organisé par l'association Adebiotech, qui se déroulera du 17 au 19 novembre 2010 au Parc Technologique Biocitech en région parisienne.

Des chercheurs du Laboratoire de bioénergétique et biotechnologie des bactéries et microalgues (DSV/iBEB) viendront présenter leurs travaux visant à explorer le potentiel de ces microorganismes pour la production de biocarburants (hydrogène, biodiésel).



Pour en savoir plus

www.colloque.algues.adebiotech.org

cea
énergie atomique • énergies alternatives
www-dsv.cea.fr