

# CHERCHEURS *d'Aquitaine*



INSTITUT EUROPÉEN DE CHIMIE ET BIOLOGIE  
**LA CHIMIE AU CŒUR DE LA VIE**

- › Combattre le diabète
- › Les sculpteurs de molécules
- › L'innovation et les biotechnologies dans le sud-ouest européen

Solidarité  
Proximité  
Confiance  
Engagement



**casden** 

BANQUE POPULAIRE

La CASDEN affirme ses valeurs d'entraide et de solidarité et donne à tous les personnels de l'Éducation, de la Recherche et de la Culture la possibilité de réaliser leurs projets dans les meilleures conditions. Partager avec vous une relation de confiance, à la CASDEN c'est une priorité.

Venez nous rencontrer...Nous parlerons ensemble de vos projets

Isabelle LEFEBVRE

■ Tél. : 06 76 72 87 73 - [isabelle.lefebvre@casden.banquepopulaire.fr](mailto:isabelle.lefebvre@casden.banquepopulaire.fr)

■ [www.casden.fr](http://www.casden.fr)

## CHERCHEURS D'AQUITAINE LA CHIMIE AU CŒUR DE LA VIE

*La Région Aquitaine fait le pari d'une économie de la connaissance créatrice de richesse et d'emplois et mène depuis plus de 10 ans une politique très volontariste pour relever deux grands défis : celui de la recherche et celui du développement industriel. Le lien entre les entreprises et les laboratoires de recherche, en facilitant le développement des innovations technologiques, constitue en effet le levier nécessaire à l'émergence de nouvelles activités, au développement des PME, et prépare ainsi les emplois de demain.*

*Le soutien à la recherche et à l'innovation occupe une place importante dans l'action de la Région Aquitaine, qui y consacre une part significative - et en constante augmentation - de son budget soit 10% en 2010, et occupe ainsi le 1<sup>er</sup> rang des régions françaises.*

*L'action régionale vise à promouvoir les rapprochements interdisciplinaires des chercheurs et plus largement des acteurs du territoire autour de « grands projets » communs. Elle repose donc sur une logique de filières et de projets, assise sur les grands secteurs économiques régionaux, de telle sorte qu'ils bénéficient en amont d'un terreau de compétences scientifiques et technologiques.*

*Fortement encouragé par la Région Aquitaine, l'Institut Européen de Chimie et Biologie a été créé en 1998 pour réunir dans un même lieu, en Aquitaine, des chimistes et des biologistes européens prometteurs. Le bâtiment qui abrite cet incubateur d'équipes de recherche internationale et interdisciplinaire a été livré en 2003, grâce au soutien de la Région Aquitaine. Après un peu plus de 10 ans d'existence, cette structure expérimentale est devenue un des fers de lance de la recherche dans notre région.*

*La qualité scientifique des recherches menées à l'IECB s'apprécie à l'aune des indicateurs classiques d'excellence scientifique ; ainsi, plusieurs chefs de projets et chercheurs de l'IECB ont signé en 2010 des articles majeurs parus ou à paraître dans des journaux de premier plan tels que Nature structural and molecular biology, Nature methods, Nature chemistry... Les équipes ont également prouvé leur capacité à devenir progressivement autonomes. En 2010, elles ont bénéficié de plus de 6 financements de l'UE, de 19 contrats ANR, et ont collaboré avec des acteurs industriels majeurs, comme LVMH-Dior, Sanofi ou le Conseil Interprofessionnel du Vin de Bordeaux.*

*Au fil des ans, l'IECB gagne en attractivité au plan européen et international, comme en témoignent la qualité et le nombre croissants des candidatures examinées chaque année par le conseil scientifique international de l'institut. Convaincue que l'excellence scientifique passe avant tout par les hommes, la Région Aquitaine a mis en place un dispositif visant à renforcer cette attractivité du territoire aquitain en favorisant l'accueil scientifique durable de chercheurs de renommée internationale.*

*Gilles Guichard et Jean-Louis Mergny, deux chercheurs sélectionnés par le conseil scientifique international, se sont récemment installés à l'IECB et ont bénéficié de ce dispositif régional de chaires d'accueil. Gilles Guichard développe des travaux de recherche portant sur la conception de substances qui possèdent un potentiel pour être biologiquement actives. Les travaux de recherche de Jean-Louis Mergny portent quant à eux sur les applications en biologie, médecine et nanotechnologie de certaines conformations des acides nucléiques. L'arrivée de ces chercheurs ouvre de nouvelles perspectives et opportunités de collaboration, notamment avec d'autres instituts tels que le CRPP ou de l'IMS, et bien au delà du territoire aquitain.*

*En tant que membre du réseau INTERBIO, financé par l'Union Européenne, l'IECB et les instituts homologues de Toulouse, Barcelone, Valence et Lisbonne développent des programmes de recherche biomédicale notamment dans le domaine du cancer. L'expérience de l'organisation et des collaborations expérimentées dans ce réseau pourraient nourrir les réflexions sur l'organisation de programmes de recherche et de transfert à l'échelle de l'Euro-Région.*

*Enfin, la valorisation fait depuis l'origine partie intégrante de l'activité de l'IECB, avec la création en 2003 de la société Fluofarma (lauréat Entrepreneur de l'année 2010, catégorie Entreprise d'avenir), et avec la cellule de transfert de technologie Novaptech dont les activités irriguent divers secteurs bien au delà des sciences de la vie. Contribuer au développement de services à haute valeur ajoutée, qui irriguent le tissu économique régional, est en effet une priorité pour un institut d'excellence comme l'IECB.*



# L'AQUITAINE : 1<sup>ère</sup> Région de France pour l'investissement Recherche & Innovation.

*Une politique volontariste et ambitieuse qui se traduit par la consécration de 10% de son budget à la recherche et l'innovation, soit plus de 100 M€ chaque année.*

## LA RÉGION AQUITAINE INVESTIT MASSIVEMENT DANS LA RECHERCHE :

Construction et financement d'équipements scientifiques structurants : *Neurocampus, Institut des Sciences de la Vigne et du Vin (ISVV), Petawatt Aquitaine Laser (PETAL), Institut National de Recherche en Informatique et Automatique (INRIA),...*

Un appel à projet de recherche :  
*Plus de 100 projets financés chaque année pour un montant global de 15 millions d'€.*



## LA RÉGION AQUITAINE SOUTIEN L'INNOVATION DANS LES ENTREPRISES :

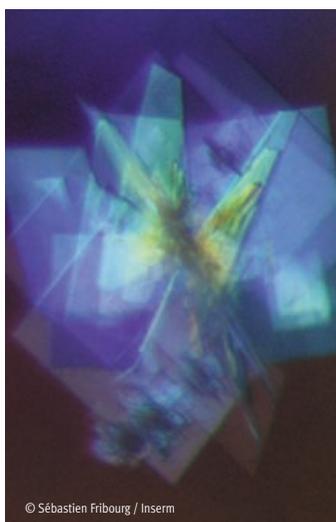
- Aide aux structures de transfert de technologies
- Aide aux projets de R&D et d'innovation des entreprises
- Aide au recrutement dans les entreprises de ressources humaines hautement qualifiées



## LA RÉGION AQUITAINE ACCOMPAGNE LES FILIÈRES ÉCONOMIQUES À FORT POTENTIEL :

Soutien aux pôles de compétitivité aquitains  
*(Aerospace Valley, Route des lasers, Xylofutur, Avenia)*

Développement de pôles et clusters régionaux  
*(Cluster Glisse, Creahd, Prod'innov, Inno'Vin, cluster éolien, cluster photovoltaïque, cluster systèmes de drones, ...)*



© Sébastien Fribourg / Inserm

## OURS

### Comité scientifique >

Abdelhamid Benazzouz (Biologiste) - Daniel Choquet (Biophysicien) - Patrice Courtaud (Anthropologue) - Jean-Pierre Delville (Physicien) - Pier- Vincenzo Piazza (Neurobiologiste)

### Directeur de la publication et

Rédacteur en chef > Didier Dubrana  
Journaliste > Leïla Roman - Pierre-Emmanuel Gaultier

### Secrétariat et coordination >

Pierre-Emmanuel Gaultier - Marc Pellet

### Secrétaire de rédaction > Clémentine Bagieu

Création graphique > Little Big Studio  
Iconographie > Base Serimidis/Inserm - François Guénet - Yves Théobald  
Crédit photo couverture > Isabelle Lebars / CNRS

### Contact rédaction > Didier Dubrana

contact@chercheursdaquitaine.com

06 71 78 97 82

## SOMMAIRE

# LA CHIMIE AU CŒUR DE LA VIE

Modélisation moléculaire	p.04
Portraits	p.06
Combattre le diabète	p.08
« Hôtels à projets »	p.10
Portraits	p.12
Les sculpteurs de molécules	p.14
Centre de génomique fonctionnelle Bordeaux	p.16

## DOSSIER : L'INSTITUT EUROPÉEN DE CHIMIE ET BIOLOGIE

Portraits	p.24
Novaptech	p.26
Fluofarma	p.27
Portraits	p.28
La vraie nature du vin	p.30
Art & science	p.32
Jeunes chercheurs	p.36

## DOSSIER : RÉSEAU INTERBIO

L'invisible à portée d'atome	p.46
3 questions à Jean-Yves Lallemand	p.48
Site Internet	p.49

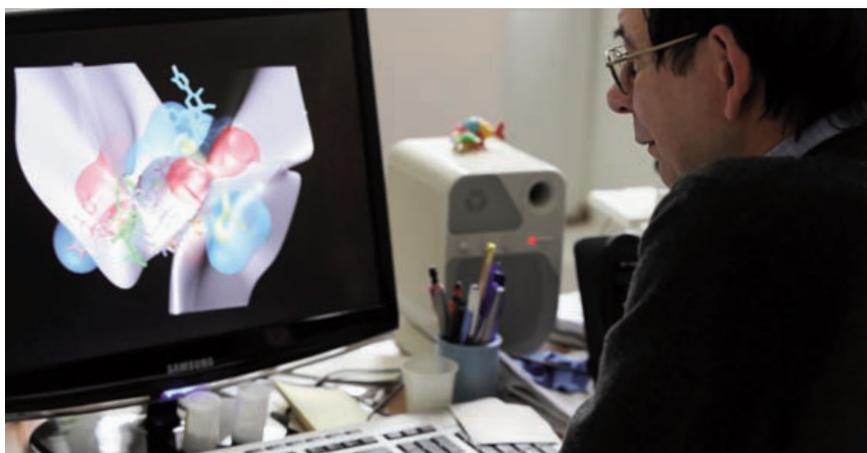
# MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

## LE VIRTUEL AU SERVICE DE LA RECHERCHE

---

► La première étape de la recherche de « molécules candidates » aux médicaments se fait désormais sur ordinateur. C'est un gain de temps précieux pour l'industrie pharmaceutique.

---



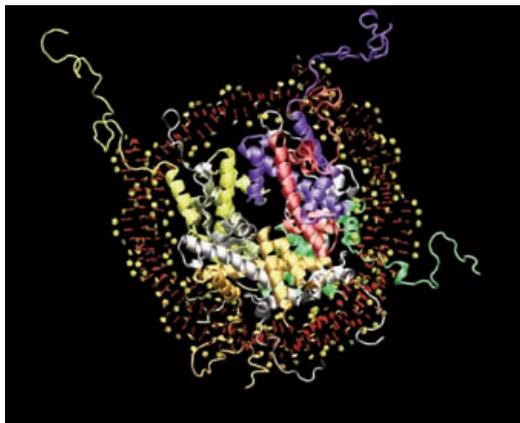
© François Guénet

*Les performances techniques de la modélisation moléculaire commencent à donner des résultats spectaculaires. En mimant la biologie, l'informatique fait gagner du temps et de l'argent.*

Prenez un ordinateur de 48 processeurs et un chercheur à la tête bien faite, et vous pouvez monter un laboratoire de *modélisation moléculaire*. Ce chercheur, c'est Michel Laguerre. Il dirige l'équipe de Modélisation moléculaire à l'Institut européen de chimie et biologie et génère chaque jour près de 10 gigaoctets de données. Son quotidien : la recherche de « molécules candidates » aux médicaments de demain. L'utilisation de la mécanique et de la dynamique moléculaire pour la découverte et la conception de nouvelles molécules n'a aujourd'hui qu'une seule limite : *la puissance des ordinateurs*, explique le chercheur. *Et comme l'informatique double sa puissance tous les deux ans, nous arriverons dans moins de 10 ans à être à l'échelle des biologistes, c'est-à-dire la microseconde et le micromètre.* »

En attendant, il est toujours possible de s'approcher de cette échelle biologique au prix d'une simplification de la matière, ce qui peut toujours générer des artefacts. Cependant, les performances de la modélisation moléculaire restent une avancée considérable pour le monde de la recherche scientifique. A ce jour, c'est l'industrie pharmaceutique qui en tire les bénéfices. En effet, la plupart des médicaments agissent par interaction directe avec des macromolécules biologiques (protéines, ADN, ARN, polysaccharides...) ou des complexes de ces macromolécules. Le processus responsable de l'activité de la plupart des molécules repose uniquement sur une interaction à distance, sans échange de liaisons ; les chimistes parlent d'interactions non covalentes. Le médicament (ligand) vient se loger sur une partie précise de la molécule : la cible. Il

s'arrime au niveau de ce que l'on appelle le site actif, c'est-à-dire la zone qui présente le plus de complémentarité de forme et de fonction chimique entre le ligand et la cible. Trouver le bon ligand pour la bonne cible est une entreprise longue et coûteuse. En effet, le « candidat médicament » doit présenter l'activité désirée avec un minimum d'effets secondaires. Les premiers pas de cette recherche passent impérativement par deux étapes : d'une part découvrir le type de molécules qui se fixe facilement à la cible et, d'autre part, déterminer dans cette famille celles qui sont les plus efficaces. Pour ce faire, une molécule est soumise à une batterie de tests biologiques. Elle doit aussi avoir des propriétés physicochimiques lui permettant d'atteindre sa cible *in vivo*. Le succès de cette entreprise nécessite souvent de gros moyens chimiques, biologiques et computationnels. C'est là qu'intervient la modélisation ! Elle réduit non seulement les coûts, mais fait aussi gagner du temps, une partie des expériences *in vivo* pouvant être remplacée par de l'*in silico*. « *Le criblage informatique devient de plus en plus rentable et fiable au fur et à mesure que la puissance des processeurs augmente* », confirme Michel Laguerre. La vitesse de test *in silico* est devenue extrêmement rapide : on peut cribler plusieurs milliers de molécules par jour pour connaître l'affinité pour une protéine. Avec un petit cluster Linux de quelques dizaines de processeurs, on peut même tester plus de 100 000 molé-



© Michel Laguerre / CNRS

› Structure du nucléosome. L'ADN est représenté uniquement par ses bases (plateaux rouges) et ses sucres (pentagones jaunes). Au centre on voit les 8 histones (représentées en rubans de couleurs) qui servent à compacter l'ADN dans le noyau des cellules.

cules par jour. « *Cette approche statistique génère malheureusement des faux positifs et des faux négatifs, déplore le scientifique. Toutefois, cette méthode permet d'éliminer rapidement les fausses pistes et on obtient des résultats encourageants.* »

Exemple avec l'association entre les chimistes de l'IECB et l'unité Inserm U 889 dirigée par le médecin Jean Rosenbaum. Ce cancérologue a demandé aux chercheurs de trouver des molécules susceptibles d'inhiber l'action de l'hélicase, une enzyme impliquée dans l'apparition de nombreux cancers, dont celui du foie. Résultat : ils ont découvert deux molécules « inhibitrices » qui se lient à l'hélicase. Une valorisation est en cours.

La réputation de la modélisation de l'IECB dépasse nos frontières. Le laboratoire collabore avec quelques-unes des universités ou institutions les plus prestigieuses : Vanderbilt University, Harvard Medical School (Etats-Unis), The Institute of Cancer Research (Grande-Bretagne)...

Leila Roman

# DENIS DUPUY

## L'ÉLÉGANCE DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE



© François Guénet

Denis Dupuy découvre la génétique grâce à la célèbre bande dessinée « *X-Men* ». A 10 ans, le jeune Palois vibre au rythme des aventures du professeur Charles Xavier, le généticien mentor des étranges X-Men. Aujourd'hui, c'est toujours la génétique qui le fait vibrer à travers les prouesses de *Caenorhabditis elegans* : un nématode pas plus grand qu'une tête d'épingle utilisé par les généticiens comme cobaye/organisme modèle depuis le début des années 70. Cet Aquitain pure souche a passé sa thèse de biologie santé/génétique à l'université Bordeaux Segalen, en 2001. Il part alors au Dana-Farber Cancer Institute de Boston (Etats-Unis) pour des études postdoctorales. Ce séjour lui confère un ensemble de compétences en bioinformatique, biologie moléculaire et biologie des systèmes. En 2007, il revient en France

pour diriger une équipe Avenir Régulation de génome et évolution au sein de l'unité 869 de l'Inserm, conduite par Jean-Jacques Toulmé.

« Je m'intéresse à la régulation post-transcriptionnelle, explique-t-il. Et il précise : Ce que les scientifiques désignent sous le terme d'expression du matériel génétique, c'est la synthèse d'ARN messenger à partir des gènes du noyau de la cellule. Or, on sait depuis maintenant une dizaine d'années à peine qu'il y a une seconde phase de régulation de cette expression. La première produit de l'ARN messenger à partir de l'ADN, comme on l'apprend au lycée. Et une seconde, lorsque les ARN messagers sont eux-mêmes régulés par des microARN de la cellule. »

La recherche fondamentale de Denis Dupuy se focalise sur la seconde étape pour mieux comprendre l'étendue de cette régulation chez le nématode. On sait déjà que 10% du génome de *C. elegans* est régulé par ces microARN. C'est un nouveau regard sur la synthèse des protéines au sein des cellules. Ce sont aussi de nouvelles pistes de recherche en cancérologie. En effet, « nous regardons comment ces microARN interfèrent dans le rôle des ARN messagers pour la production de protéines », précise Denis Dupuy. Pour ce faire, son équipe utilise une méthode d'étude originale bien plus rapide que la technologie microscopique : le cytomètre en flux. En faisant passer des vers transgéniques fluorescents dans cette machine, on peut analyser plusieurs centaines de vers par seconde. Et l'on peut isoler un mutant en quelques heures, au lieu d'une semaine avec un microscope. En matière de recherche aussi, le temps c'est de l'argent ! L'équipe de l'Inserm vient d'ailleurs de publier dans *Nature Methods* un nouveau procédé de sélection des animaux transgéniques – toujours les mêmes vers – grâce à l'utilisation d'antibiotiques. « On gagne en rapidité, mais aussi en fiabilité, explique le chercheur. Au lieu de faire une sélection des vers transgéniques de visu à la loupe, c'est l'antibiotique qui travaille à notre place en sélectionnant directement les animaux viables. » Une vingtaine de laboratoires à travers le monde ont déjà demandé à l'équipe bordelaise de leur transmettre ce nouveau système de sélection. Un succès !

# DEREK McCUSKER

## LES ARCANES DE LA BIOLOGIE CELLULAIRE

Ce biologiste tout sourire compte parmi les dernières recrues de l'Institut européen de chimie et biologie. En 2009, son projet de recherche fait l'unanimité. Sélectionné par le conseil scientifique de l'IECB, Derek McCusker obtient dans la foulée son rattachement à l'Institut de biochimie et génétique cellulaires (IBGC) et le concours de chargé de recherche au CNRS. La Région Aquitaine, l'université Bordeaux Segalen, l'Agence nationale de la recherche (ANR), la Fondation pour la recherche médicale et la Commission européenne (programme Marie-Curie) abondent également pour soutenir son installation à l'IECB. Cette série d'heureux évènements n'est pas le fruit du hasard. Après un doctorat en immunologie à Londres, à l'Imperial Cancer Research Fund, le jeune Écossais intègre le laboratoire du Dr. Robert Arkowitz à Cambridge, au MRC Laboratory of molecular biology, centre de recherche d'où sont sortis pas moins de 13 prix Nobel. Derek McCusker y voit naître son intérêt pour l'un des mystères de la biologie cellulaire : comment la croissance et la division cellulaires sont-elles coordonnées ? Autrement dit : comment les cellules « savent »-elles qu'elles ont atteint une taille adéquate, similaire à celle de leurs congénères, et qu'il est temps pour elles de se diviser ? Les mécanismes qui régulent croissance et division cellulaires sont en effet méconnus.

Pour élucider le mystère, changement de décor. Derek McCusker passe de l'homme à la levure : « *Les cellules humaines sont complexes. Travailler sur des organismes modèles comme la levure permet d'étudier des mécanismes fondamentaux, partagés par la plupart des cellules, mais dans un environnement plus facile à contrôler.* » En 2001, le chercheur quitte Cambridge pour rejoindre l'équipe du professeur Douglas Kellogg à Santa Cruz, Californie. Il y reste huit ans et met à jour un ensemble de protéines qui régulent l'activité de Cdc42, une protéine responsable de la croissance des cellules. Cet ensemble de protéines est lui-même régulé par la machinerie en charge de la division cellulaire. Découverte qui engendre d'autres interrogations, notamment sur le détail des interactions protéiques. Des questions qui occupent à présent l'équipe de Derek



© François Guénet

McCusker, le Dr. Cameron Mackereth à l'IECB et un biologiste d'Harvard, le Dr. Steven P. Gygi.

Derek McCusker n'avait pourtant jamais étudié la biologie avant son entrée à l'université, dans un cursus de... géographie ! « *En première année, à Glasgow, nous pouvions choisir deux modules supplémentaires. L'immunologie m'a tout de suite beaucoup plu. On s'intéresse d'abord à la cellule, à un système, pour redescendre jusqu'au détail des interactions à l'échelle moléculaire. Ce que j'aime, c'est ce changement d'échelle constant* » explique l'écossais, qui établit ainsi un lien insoupçonné entre géographie et biologie.

Pierre-Emmanuel Gaultier

# COMBATTRE LE DIABÈTE

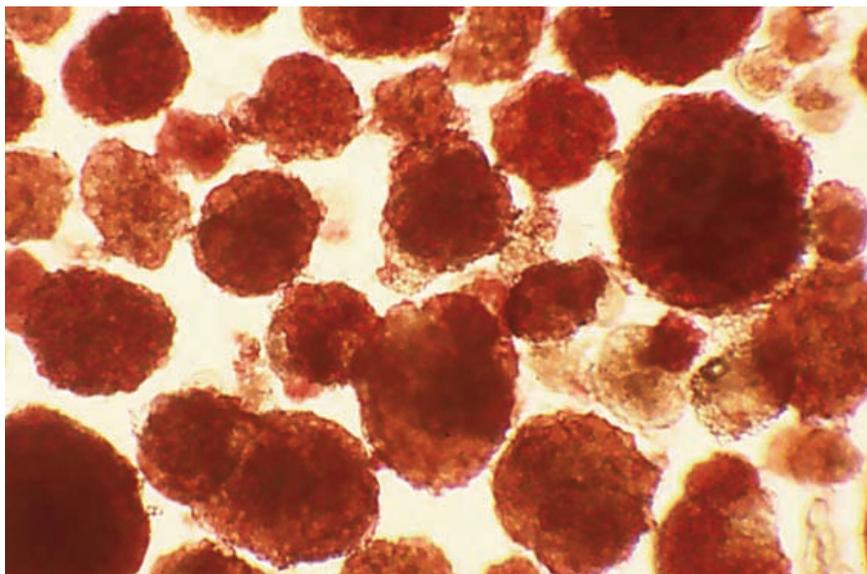
---

► Les cellules bêta sont regroupées sous la forme de petits îlots au sein du pancréas (îlots de Langerhans). Bien qu'elles n'occupent au total qu'un volume de quelques mm<sup>3</sup>, ces cellules assurent la totalité de la sécrétion d'insuline. Leur destruction est à l'origine du diabète de type 1.

---

© Pattou François / Inserm

---



*Une équipe multidisciplinaire de scientifiques aquitains s'est lancée dans un programme innovant qui pourrait changer le quotidien des diabétiques.*

Selon les dernières données épidémiologiques publiées par l'Institut national de veille sanitaire, 2,9 millions de Français, soit 4,4 % de la population, sont traités pour un diabète. Cinq à huit cent mille diabétiques ignorent encore qu'ils sont atteints par la maladie. Le diabète est la quatrième cause de mortalité dans la plupart des pays développés ! « Les personnes atteintes de diabète de type 1 doivent se traiter à vie avec 3 à 4 injections d'insuline par jour, explique Bogdan Catargi, professeur au CHU de Bordeaux. En plus des contraintes imposées par le traitement, les patients doivent aussi se piquer le bout des doigts plusieurs fois par jour pour connaître leur taux de sucre ! »

Bien sûr, la recherche progresse : le remplacement des cellules  $\beta$ -pancréatiques (qui produisent normalement l'in-

suline) par des cellules souches, les greffes pancréatiques, le pancréas artificiel... Des propositions de traitement existent, mais elles ne sont pas encore satisfaisantes.

Face à ces constats, un consortium de scientifiques bordelais a lancé un programme de recherche innovant, initié par la Région Aquitaine. Il répond à l'acronyme de DELIVReR : DELivrance d'Insuline *in vivo* Régulée et Rétrocontrôlée. « Nos recherches sont menées dans le domaine de la "boucle fermée" entre glycémie et insuline. En d'autres termes, on peut parler de la délivrance d'insuline "intelligente", asservie automatiquement à la glycémie », commentent Bogdan Catargi et Jochen Lang, médecin et professeur à l'université Bordeaux 1, responsables d'une équipe de recherche à l'IECB. Ce

programme de recherche repose sur une convergence pluridisciplinaire qui s'appuie sur diverses compétences : l'Institut des sciences moléculaires (UB 1, CNRS et IPB\*), pour la fabrication d'un nanogel capable de "libérer" de l'insuline dans le sang ; le laboratoire de biologie de l'IECB (UB 1 et CNRS) et le laboratoire de microélectronique de l'IMS\*\* (IPB, UB 1 et CNRS) pour la fabrication de capteurs bioélectroniques capables de mesurer le taux de glucose et d'hormones dans le sang ; l'université Bordeaux Segalen pour la biocompatibilité des matériaux et la pharmacocinétique.

L'évolution nous a fourni un biocapteur idéal, à ce jour inégalé : la cellule  $\beta$ -pancréatique. Elle réagit aux variations du taux de glucose et d'hormones par des comportements électriques oscillatoires et potentiels d'action qui sont directement corrélés à la sécrétion d'une dose adaptée d'insuline. « *En fixant ce type de cellules sur une puce électronique, nous étions les premiers capables de mesurer ces variations électriques pendant de longues périodes. L'idée est de fabriquer un biocapteur qui enregistre tous les paramètres physiologiques, et pas seulement le glucose, et traduit le signal cellulaire en information électronique* », développe Jochen Lang, spécialiste des cellules  $\beta$ -pancréatiques.

De son côté, Valérie Ravaine, chimiste à l'ISM, a élaboré une deuxième approche originale : « *Mettre au point un nanogel intelligent qui réagit au glucose et libère de l'insuline en fonction du taux de sucre dans le sang* », explique-t-elle.

Bien que ce programme de recherche n'en soit encore qu'à ses débuts, le chemin est tracé. De l'aveu des chercheurs, il faudra sans doute plusieurs années de recherche avant d'aboutir à une vraie solution thérapeutique. Cependant, un prototype de nanogel pour la délivrance d'insuline a été fabriqué. Le principe du biocapteur électronique est aussi sur la bonne voie, puisqu'un brevet international a été déposé. « *Mais c'est un long travail qui se fera aussi autour de la mise au point des algorithmes et des circuits de traitement des signaux cellulaires* », constate le professeur Sylvie Renaud, du laboratoire Intégration des matériaux système (IMS/ENSEIRB-MATMECA\*\*\*).

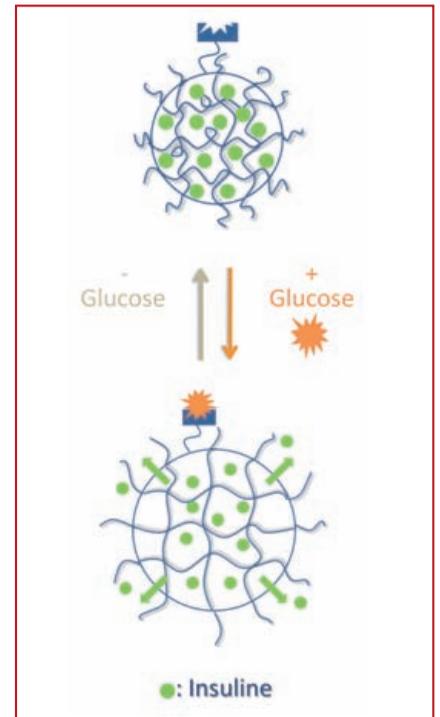
Si DELIVReR bénéficie d'ores et déjà du soutien de certains industriels, comme Sanofi-aventis, la Région Aquitaine a été la première à croire au projet. Elle a déjà injecté 500 000 € en 3 ans dans ce travail. L'Agence nationale de la recherche vient de débloquer 250 000 € dans un projet dédié à la valorisation. Il faut dire que ce projet peut conduire à des nouveaux brevets à moyen et long termes, et surtout rendre service aux patients.

Didier Dubrana

\* *Institut polytechnique de Bordeaux*

\*\* *Laboratoire de l'intégration du matériau au système*

\*\*\* *Ecole nationale supérieure d'électronique, informatique, télécommunications, mathématiques et mécanique de Bordeaux*



> Principe de la délivrance auto-régulée d'insuline par des nanogels sensibles au glucose. Lorsque le taux de glucose dans le sang augmente, les nanogels gonflent et libèrent l'insuline. Cette libération provoque la chute du taux de glucose, ce qui entraîne l'arrêt de la libération d'insuline.

© Valérie Ravaine / ENSCPB

# « HÔTELS À PROJETS »

## QUESTIONS À JEAN-BENOIST DUBURCQ

*Jean-Benoist Duburcq est le coordinateur national de la cellule d'accompagnement des « hôtels à projets » du CNRS : des structures interdisciplinaires qui bouleversent les habitudes de la recherche scientifique française. Il décrit leurs atouts et les nouvelles perspectives de recherche liées à ce mode d'organisation. Pour Jean-Benoist Duburcq, l'IECB est la structure avant-gardiste des « hôtels à projets ».*

**Qu'est-ce qu'un « hôtel à projets » ?**

*C'est une structure reposant sur 4 fondamentaux. Premièrement, la pratique d'une recherche interdisciplinaire de contact, permettant la confrontation de cultures différentes ; des projets communs définis aux interfaces. Deuxièmement, la présence sur un site dédié de chercheurs ayant une expérience de l'interdisciplinarité et porteurs de projets. Troisièmement, la présence d'équipes projets recrutées sur appel d'offre et entretenant un flux régulier de visiteurs, dans un espace représentant 50 à 100 % de la surface dédiée. Quatrièmement, une plateforme technologique de haut niveau animée par du personnel qualifié.*

**Quels sont les critères de réussite de ce type de structure ?**

*Plusieurs facteurs ont été identifiés comme déterminants pour la réussite d'un hôtel à projets. Il faut une thématique scientifique large, avec une orientation clairement établie et visible à l'interdisciplinaire, s'appuyant sur les compétences et les pratiques*

*des chercheurs implantés localement. Cela exige également une gouvernance forte, incluant un leader charismatique avec une volonté forte de travailler à l'interdisciplinaire, implanté localement et impliqué dans une politique de site. Cela demande aussi un conseil scientifique international indépendant ayant une notoriété suffisante pour conférer une grande attractivité. Ce conseil doit être capable d'effectuer un recrutement sélectif des équipes « visiteurs ».*

*Les infrastructures (plateformes, équipements) de haut niveau doivent être animées par du personnel qualifié. Ce qui est très important, c'est d'avoir une politique de site associant les différents acteurs locaux (université, région), en amont du projet, dans un partenariat fort. Enfin, il faut un « pack d'accueil » des équipes, incluant des dispositifs financiers et humains (fonds d'amorçage, bourse postdoctorale, accompagnement) attractifs, en co-financement avec l'université et la région.*

**Mais existe-t-il déjà des programmes de recherche interdisciplinaire dans la recherche française ?**

*Oui, dès 1975, le CNRS a lancé les programmes interdisciplinaires de recherche (PIR) sur des sujets transversaux fortement suggérés par l'attente politique, économique et sociale : l'énergie solaire, l'environnement, le travail et l'emploi, les matériaux, les matières premières.*

*L'interdisciplinarité est un ensemble d'approches scientifiques, coordonnées et simultanées, d'un sujet ou d'un objet de recherche, croisant les points de vue de plusieurs disciplines. La marque essentielle d'une approche interdisciplinaire est la formulation d'un questionnement et d'une synthèse tous deux concertés, croisés et d'intérêt conjoint.*

*Cette définition recouvre les approches scientifiques qualifiées de « centrées objet » (l'environnement) ou « orientées problèmes » (dynamique de la biodiversité, devenir des nanoparticules,*

chimie écologique, etc.). Elles peuvent donc émerger d'un questionnement scientifique ou d'une attente technologique, économique ou sociale. Enfin, elle peut traduire le partage de méthodologies ou de techniques, comme la modélisation, l'acquisition, l'organisation et l'analyse de données.

Les hôtels à projets proposent une autre démarche : des chercheurs de disciplines différentes apportent leurs concepts, leur expertise, leurs méthodes dans le cadre d'une approche au quotidien, de la genèse du projet jusqu'à son terme. Un physicien et un chercheur en sciences sociales, par exemple, n'ont pas le même vocabulaire ni le même mode d'analyse et de pensée, mais coopèrent à « égalité de dignité ».

#### Comment peuvent-ils alors travailler ensemble ?

Ce sont la dynamique managériale et la structure organisationnelle de l'hôtel à projets qui vont le permettre : la plateforme technologique est un lieu privilégié d'échanges, dans la mesure où elle favorise la concertation entre chercheurs de disciplines différentes, à l'occasion de l'élaboration des protocoles expé-

rience et de l'interprétation des résultats. Par ailleurs, les laboratoires et bureaux sont structurés et aménagés pour favoriser le partage. La présence d'équipes « résidentes » entraînées à la recherche aux interfaces constitue un atout supplémentaire.

#### Vous me décrivez ici le fonctionnement de l'IECB ?

Vous ne croyez pas si bien dire ! L'IECB constitue une structure avant-gardiste. Officiellement, les hôtels à projets existent au CNRS depuis juillet 2008. Or, l'IECB a été créée il y a plus de 13 ans. C'est à la fois un précurseur, un modèle et une référence, qui fait désormais partie des 4 hôtels à projets labellisés au CNRS. L'institut a réussi l'exploit d'accéder très rapidement au meilleur niveau de reconnaissance internationale, ce qui le rend particulièrement attractif. En outre, l'IECB a permis de capter des chercheurs étrangers de réputation mondiale en densifiant de surcroît la recherche régionale d'Aquitaine. Un exemple à suivre...

Didier Dubrana



40 lits de réadaptation cardiaque  
en hospitalisation  
15 places de réadaptation cardiaque  
en ambulatoire

Réadaptation à l'effort  
Education thérapeutique

2 Allée Saint Romain - 33150 CENON  
Tél : 05 56 33 43 00  
Fax : 05 56 40 12 63



# JEAN-LOUIS MERGNY

## SUR LA PISTE DES G-QUADRUPLPLEXES



© Yves Théobald

Originaire de Nantes, Jean-Louis Mergny étudie à Paris où il obtient son doctorat de pharmacologie en 1991 avant un postdoc en Suisse. Mais c'est au Muséum national d'histoire naturelle, intégré en 1993, qu'il entame des recherches sur les structures des acides nucléiques, puis rejoint l'IECB en septembre 2009. « *Tout ce qui n'est pas dans la double hélice de Watson et Crick m'amuse, explique avec malice ce directeur de recherche à l'Inserm, comme les ADN et les ARN déviants* ». Les acides nucléiques sont, en effet, sujets à un polymorphisme structural. A côté de la « classique » double hélice, des structures alternatives peuvent se former. Jean-Louis Mergny étudie plus particulièrement l'une de ces curiosités : les G-quadruplexes (G<sub>4</sub>). Fréquents dans les télomères, une région hautement répétitive – donc non codante – de l'ADN située à l'extrémité du chromosome, les G<sub>4</sub> se trouvent aussi dans les promoteurs et les introns de certains oncogènes.

« *Ces structures sont comparables à des sortes de nœuds dans la double hélice. Et ces nœuds peuvent enrayer la transcription ou la réplication. Or, ces deux événements sont primordiaux dans la vie de la cellule* », précise le chercheur dont les investigations sont doubles.

D'une part, il étudie des protéines de la famille des hélicases susceptibles de « dérouler » ces nœuds. Elles permettront de comprendre comment la cellule peut résoudre ces obstacles de réplication ou de transcription, tandis que la recherche de petites molécules (ligands) capables de se lier aux nœuds pourrait renforcer l'action des G-quadruplexes et arrêter ainsi la réplication et donc la prolifération cellulaire. Cette technique permettra peut-être de découvrir de nouvelles molécules anticancéreuses, puisqu'on sait que le cancer se manifeste par une prolifération anarchique des cellules. Un agent anticancéreux, la quarfloxine, fonctionnant sur ce mode ligand-G-quadruplexe est d'ailleurs en cours d'essais cliniques aux Etats-Unis.

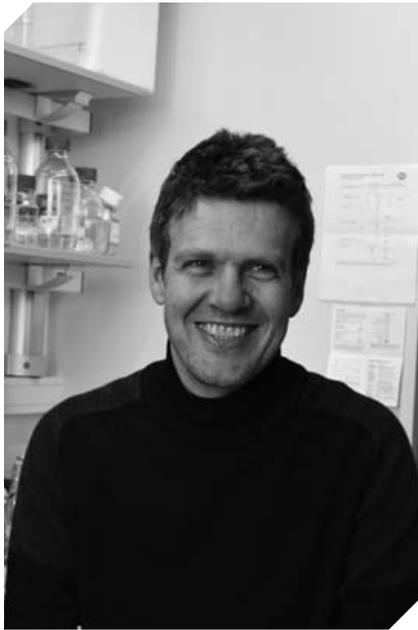
D'autre part, l'équipe de Jean-Louis Mergny s'intéresse à l'utilisation des quadruplexes dans le domaine des nanotechnologies. Objectif : assembler de nouveaux édifices moléculaires. « *On sait d'ores et déjà construire n'importe quel objet en une, deux ou trois dimensions à partir de brins d'ADN, explique le chercheur, des fils, rectangles et cubes, par exemple, aux applications dans de multiples domaines, de la vectorisation de médicaments aux "ordinateurs à ADN" censés remplacer d'ici quelques années nos bonnes vieilles puces en silicium...* » En incorporant des quadruplexes dans ces structures, on peut changer les propriétés de la double hélice et la rendre plus résistante car les quadruplexes supportent plus de 100 °C sans se dénaturer. A suivre...

Lorsqu'il sort de son laboratoire, Jean-Louis Mergny succombe à l'appel du bruit des sabres en pratiquant le *chanbara*, un art martial dérivé du kendo, peu connu en France mais bien implanté en Aquitaine : l'un des meilleurs clubs français, le S.A.G.C. Ken Ryu, est situé à Cestas. Loin des quadruplexes, le chercheur reproduit – avec plus ou moins de bonheur – les gestes ancestraux du combat des samouraïs.

Didier Dubrana

# MARTIN TEICHMANN

## DE L'AMPHI À LA PAILLASSE



© Pierre-Emmanuel Gaultier

« *Quand on est prof à la fac, on trouve toujours des étudiants passionnés par la discipline que l'on enseigne, et on peut les conduire vers la recherche* », se réjouit Martin Teichmann, qui revendique avec passion sa double casquette d'enseignant/chercheur. Ce professeur à l'université Bordeaux Segalen enseigne les sciences de la vie. Le reste de son temps est consacré à son laboratoire de recherche sur la régulation des gènes et les tumeurs. Ce médecin a passé son diplôme en 1992 à la Ruprecht-Karls-Universität de Heidelberg (Allemagne). Puis il part en postdoctorat aux Etats-Unis, à l'université Rockefeller de New York, dans le laboratoire du célèbre professeur Robert Roeder. Ce dernier est l'un des pionniers des études sur les mécanismes de la transcription chez les eucaryotes. Martin Teichmann sera d'ailleurs nommé chercheur associé du laboratoire à l'issue de son postdoctorat.

En 2002, il rejoint Bordeaux pour — c'est bien logique — poursuivre des recherches sur la régulation de la transcription réalisée par l'ARN polymérase III. « *L'ARN polymérase est un complexe enzymatique responsable de la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) à partir d'une matrice d'ADN, explique le biologiste. Notre objectif est de comprendre comment la transcription par l'ARN polymérase III est régulée. En effet, ajoute-t-il, on sait que cette enzyme transcrit les petits ARN indispensables à la vie cellulaire, mais on a surtout remarqué que son activité augmente en cas de cancer.* » Ce lien entre ARN polymérase III et cancer est l'un des points forts développés dans le dernier article scientifique publié par l'équipe de Martin Teichmann, dans *Proceedings of the National Academy of Sciences* en avril 2010. « *On y explique qu'il y a deux formes différentes de polymérase III. Une première, spécifique des cellules souches embryonnaires que l'on retrouve également dans les cellules cancéreuses ; et une seconde, présente dans toutes les sortes de cellules* », développe le chercheur.

Et il conclut : « *Je n'oublie pas que derrière notre travail, il y a toujours des malades qui attendent. Et je suis extrêmement impressionné par le travail des associations de malades qui font souvent du porte-à-porte pour récolter les fonds servant à notre recherche.* » D'ailleurs son équipe vient d'être labellisée par la Ligue contre le cancer. Lorsque la science lui laisse un peu de temps, Martin Teichmann va au théâtre. C'est un inconditionnel de la programmation du Théâtre national de Bordeaux en Aquitaine (TnBA). Il écoute aussi avec amour ses enfants jouer du violon.

Didier Dubrana

# LES SCULPTEURS DE MOLÉCULES

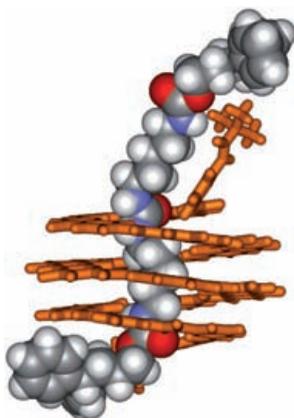
*Deux équipes de l'IECB cisèlent des molécules ayant des formes semblables à celles de la nature. Objectif : trouver les médicaments ou les matériaux de demain.*

Pendant plus d'une cinquantaine d'années, les scientifiques pensaient que seule la nature pouvait produire des molécules en double hélice comme l'ADN ou enroulées en pelote comme les protéines. Aujourd'hui, la chimie de synthèse prouve le contraire. Les chercheurs sont capables de fabriquer des foldamères : c'est-à-dire de longs brins moléculaires susceptibles de se replier sur eux-mêmes en des formes bien définies. Ivan Huc et Gilles Guichard, tous deux chefs d'équipes à l'IECB, font partie de cette poignée de scientifiques qui sculptent les molécules à l'image d'un enfant avec son jeu de LEGO®, à la différence que, dans leur cas, les briques du LEGO® sont des entités chimiques créées par les chercheurs à l'instar des acides aminés et nucléotides utilisés par la nature.

Quel est l'enjeu scientifique des foldamères ? Tout d'abord, ils pourraient aider à comprendre le vivant : « On sait par exemple que la fonction biologique d'une protéine dérive de sa forme explique Ivan Huc. Or les protéines assurent un très grand nombre de fonctions vitales bien que la nature ne dispose que d'une vingtaine d'acides aminés pour construire les séquences protéiques. Les opérations qu'elles exécute

tent telles la catalyse, le transport d'ions... sont dues principalement aux repliements spécifiques, compacts et stables qu'elles adoptent. Dans les protéines, la chaîne peptidique constituée d'acides aminés peut former des structures secondaires comme les hélices ou les boucles. De plus, l'association des structures secondaires au sein d'une même chaîne peptidique définit ce qu'on appelle la structure tertiaire de la protéine. Et enfin, l'auto-assemblage d'au moins deux chaînes repliées en structure tertiaire peut conduire à une structure quaternaire. Voilà pour les données de bases de la chimie biomoléculaire. Et le chercheur de conclure son cours de chimie en précisant On sait que la fonction de la protéine est soutenue par sa forme. En fabriquant des molécules de synthèse ayant elles aussi des formes définies, on découvre donc les règles du repliement des molécules biologiques.

» Le pourquoi du comment de ce repliement est l'une des questions qui taraude les biochimistes du monde entier ! En effet, bien que les biologistes sachent déterminer la structure tridimensionnelle d'une protéine, leur connaissance des processus de repliement aboutissant à cette structure est encore incomplète. « Or, on sait faire des squelettes de molécules que la nature ne sait pas faire et pourtant ces molécules se replient comme les protéines et les acides nucléiques, précise Gilles Guichard. Nos molécules artificielles peuvent donc nous amener à comprendre les secrets de ce repliement tout en nous permettant de découvrir des topologies nouvelles ».



La fabrication d'un foldamère est un travail d'orfèvre qui peut prendre plusieurs mois. Elle est suivie d'une étude détaillée de la structure repliée. Au final, les chercheurs avouent ne pas toujours obtenir la conformation souhaitée. « *A ce moment-là nous cherchons à savoir à quoi pourrait servir cette molécule que nous avons créée et qui n'existe pas dans la nature !* » explique Ivan Huc.

En règle générale, les objectifs sont bien identifiés : ils visent à trouver des solutions dans les domaines de la santé ou des nouveaux matériaux.

Ivan Huc vient d'ailleurs de publier un article dans *Science* dans lequel il explique comment fabriquer le premier piston moléculaire capable de s'auto-assembler ! « *Nous sommes ici dans le domaine des moteurs moléculaires, explique-t-il. Les êtres vivants s'en servent pour déplacer des substances au sein de la cellule ou stocker l'énergie en transportant des ions, par exemple. Nous avons essayé de créer des moteurs moléculaires avec des agencements moléculaires plus simples que dans la nature* ». Bingo ! Le moteur développé par l'équipe d'Ivan Huc est un piston moléculaire. Il est constitué d'un axe sur lequel glisse une pièce mobile en forme d'hélice. Cette dernière se déplace le long de l'axe en fonction de l'acidité du milieu : lorsqu'elle augmente, l'hélice se dirige vers l'une des extrémités. On inverse le processus en diminuant l'acidité. Application : en greffant bout à bout plusieurs pistons, on pourrait réaliser une version simplifiée d'un muscle artificiel. D'autre part, une surface hérissée de pistons moléculaires pourrait commuter entre un état conducteur et un état isolant électrique.

Didier Dubrana

---

› Comme un véritable piston, le moteur développé par l'équipe internationale emmenée par Ivan Huc est constitué d'un axe sur lequel glisse une pièce mobile, à la différence près que l'axe et la pièce ne mesurent que quelques nanomètres de long.

---

© Ivan Huc / CNRS

---

## IMMUPHARMA UN PARTENAIRE INDUSTRIEL SANS FAILLE

Le groupe de recherche sur les médicaments ImmuPharma est le partenaire privilégié de Gilles Guichard, directeur de recherche au CNRS. Cette entreprise a développé ses recherches dans la découverte des médicaments contre le lupus (et plus particulièrement le lupus érythémateux disséminé), le cancer, les douleurs postopératoires, les infections nosocomiales, les troubles allergiques...

« *ImmuPharma, dont la filiale française est basée à Mulhouse, nous a confié deux grands axes de recherche explique Gilles Guichard. Tout d'abord, la société cherche à évaluer le potentiel des foldamères en thérapie. Aujourd'hui, nous développons un programme centré sur la recherche et le développement de foldamères ayant des propriétés antibiotiques. Ensuite, poursuit le chercheur, nous concevons et alimentons une chimiothèque pour des campagnes de criblage sur des cibles d'intérêt pharmaceutique.* » Pour ce faire, l'entreprise alsacienne finance des thèses de recherche qui aboutissent au dépôt de nombreux brevets.

# CENTRE DE GÉNOMIQUE FONCTIONNELLE BORDEAUX

## L'UNION FAIT LA FORCE



*La recherche est désormais une compétition scientifique. Pour rester dans la course internationale, les laboratoires mettent en commun leur force de frappe : les hommes et le matériel au service des résultats.*

Le Centre de génomique fonctionnelle Bordeaux (CGFB) vient d'atteindre sa vitesse de croisière. Il fédère aujourd'hui 7 plateformes de recherche : Bioinformatique, Génome et transcriptome, Protéomique, Métabolome, Microscopie électronique et photonique, Biologie structurale (IECB), Animalerie. Elles sont réparties sur cinq villes de la communauté urbaine de Bordeaux : Talence, Pessac, Bordeaux, Cestas, Villenave d'Ornon. A la tête du projet, Dominique Rolin, biologiste universitaire de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA). Il se présente comme « l'héritier d'un travail de titan accompli durant des années par le duo Antoine de Daruvar, vice-président de l'université Bordeaux Segalen et Marc Bonneau, directeur de l'Ecole nationale supérieure de technologie des biomolécules de Bordeaux ».

« En quelques chiffres, le CGFB, c'est une surface de recherche de 2 273 m<sup>2</sup> pour 18 623 k€ d'équipements, regroupant 70 salariés. Une vraie PME qui a conduit, l'année dernière, 622 projets scientifiques et publié 153 articles », explique Dominique Rolin.

Cette infrastructure a pour objectif d'augmenter la compétitivité des équipes de recherche d'Aquitaine et de favoriser le rapprochement entre les laboratoires de recherche et l'industrie. Double mission qui se traduit par une implication déterminante dans l'activité de plusieurs pôles de compétitivité aquitains : Route des lasers et industrie, Pin maritime du futur, ainsi que la filière Vigne et Vin.

Le chercheur édicte la règle désormais incontournable d'une politique de recherche efficace : « mutualiser les moyens et le personnel pour booster les performances scientifiques ». Pour ce faire, les 7 plateformes regroupées sous la bannière CGFB offrent trois types d'activités : prestation de service de haut niveau, développement méthodologique ou technologique, formation et animation scientifique. Cette année, 122 laboratoires publics français et 17 étrangers (Japon, Allemagne, Chine, etc.) ont fait appel aux compétences de cette structure bordelaise. Dans le secteur privé, pas moins de 26 entreprises de taille internationale — LVMH, Total, Sanofi-aventis, etc. — ont contracté avec l'une des 7 entités de recherche. Résultat : un chiffre d'affaires des prestations de services qui a plus que doublé en 3 ans, pour atteindre 460 k€ en 2010.

Le CGFB va désormais évoluer pour se transformer en structure fédérative de recherche (SFR) Infrastructures. Elle servira de support à 5 SFR thématiques : Santé publique et société, Neurosciences, Biologie fondamentale et appliquée à la médecine, Biologie intégrative et écologie, Technologie pour la santé. Par ailleurs, les plateformes qui se sont vu décerner les deux prestigieux labels nationaux IBiSA (Infrastructure biologie santé et agronomie) et CNOC (Commission nationale des outils collectifs de l'INRA) entament la mise en place d'une démarche qualité répondant aux exigences de la norme ISO 9001, avec le soutien fort de l'IBiSA. L'objectif est d'assurer aux clients la qualité des services fournis : « cette qualité passe par la mise en œuvre de méthodes de contrôle qualité des équipements et des analyses, et par la définition de moyens de traçabilité des demandes et des projets », précise Dominique Rolin.

Une démarche d'excellence qui progressera sous le regard bienveillant de l'université Bordeaux Segalen et la Région Aquitaine, les deux principaux partenaires financiers, soutiens indéfectibles de cette structure de recherche depuis des années.

Didier Dubrana

## DOSSIER

# IECB : L'EUROPE DE LA CHIMIE ET DE LA BIOLOGIE EN AQUITAINE

L'Institut européen de chimie et biologie est une structure unique en France. Il affirme son excellence scientifique grâce au soutien sans faille du Conseil régional d'Aquitaine et à un recrutement international de chercheurs hors pair.

## IECB : L'EUROPE DE LA CHIMIE ET DE LA BIOLOGIE EN AQUITAINE

L'Institut européen de chimie et biologie rassemble 17 équipes de recherche pour un total de 200 personnes (chercheurs, administratifs, techniciens...). Son imposant bâtiment de 6 500 m<sup>2</sup> est l'un des gestes architecturaux du campus universitaire de Bordeaux situé sur la commune de Pessac. Au menu : la cristallographie des complexes macromoléculaires, la chimie supramoléculaire biomimétique et bio-organique, la conformation inhabituelle des acides nucléiques et bien d'autres prouesses scientifiques. C'est un euphémisme de dire à quel point la science qui s'y fait est complexe. Chimistes, biologistes, physiciens, médecins : la crème de la recherche scientifique française et internationale y parle japonais, allemand, espagnol, français... et, bien entendu, anglais. Au détour d'un couloir, il n'est pas rare de rencontrer un chercheur qui vous explique le plus simplement possible qu'ils sont « *juste une poignée de scientifiques dans le monde à travailler, comme moi, sur le même thème de recherche* ».

---

› La fraîcheur de l'azote liquide : -196 °C !

---

© François Guénet



© François Guénet

Douze ans après sa création, l'IECB s'affiche comme l'excellence scientifique d'une recherche située à l'interface entre chimie et biologie. Pourtant, en 1998, la création d'un institut de ce type n'était pas gagnée d'avance. *« A l'origine, le projet était en rupture totale avec les habitudes du système français, confie son directeur, Jean-Jacques Toulmé. C'était novateur, presque trop... Le concept même du projet – qui a pour but d'attirer les meilleurs jeunes chimistes et biologistes européens dans un environnement multidisciplinaire, favorable aux collaborations académiques et industrielles, et de leur donner les moyens de développer de façon autonome leur projet – reste encore très original dans le paysage français. »*

Il faut dire que le cahier des charges du fonctionnement de l'établissement repose sur des règles draconiennes. La procédure de recrutement des chercheurs, en premier lieu : les chefs de projets sont sélectionnés et évalués par un conseil scientifique international composé de 6 à 8 membres qui retiennent

des candidats issus des sites universitaires les plus prestigieux : Oxford, Ecole polytechnique fédérale de Zurich, Max-Planck-Institut, etc. Ces femmes et ces hommes sont sélectionnés non seulement pour leurs qualités scientifiques, mais aussi pour leur aptitude à manager leur équipe. Deuxième règle : l'Institut européen de chimie et biologie est un incubateur d'équipes de recherche. *« Elles sont d'abord recrutées pour une période d'essai de deux ans, avant d'être hébergées pour un contrat de quatre ans renouvelable une seule fois »*, explique Jean-Jacques Toulmé. Enfin, la troisième règle repose *« sur la volonté de laisser aux chercheurs une totale autonomie financière et d'organisation de leurs projets »*, conclut le directeur de l'institut.

## PORTRAIT >

### JEAN-JACQUES TOULMÉ LE VISIONNAIRE

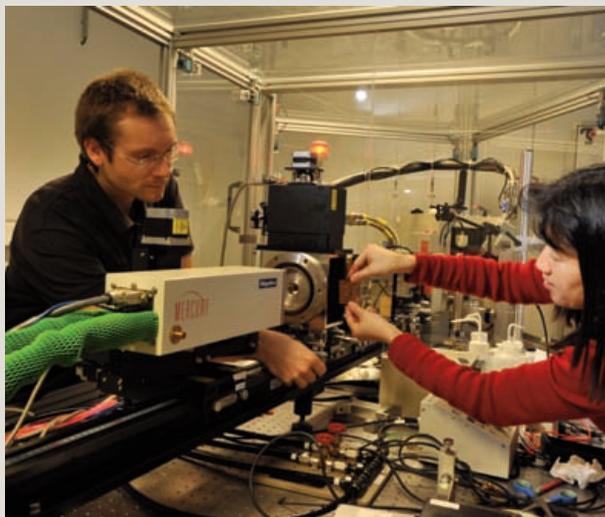


© François Guénet

Début des années 80, les biophysiciens travaillent encore sur des modèles, car ils ne peuvent pas accéder facilement à des systèmes purifiés complexes. Jean-Jacques Toulmé vient d'obtenir son doctorat en sciences physiques à l'université Paris VI.

Genève, Amsterdam, Paris : le jeune docteur entame un périple européen à la recherche de la maîtrise des nouvelles techniques de biologie moléculaire, telles que le séquençage de l'ADN et l'expression génique in vitro. Son expérience de pointe lui vaut d'être rapidement recruté comme assistant dans le laboratoire de biophysique du Pr Claude Hélène – Muséum national d'histoire naturelle de Paris – pour mettre au point des méthodes artificielles de contrôle de l'expression des gènes, notamment chez le trypanosome. En 1990, Jean-Jacques Toulmé s'installe à Bordeaux sous l'impulsion de Dominique Ducassou, alors président de l'université Bordeaux Segalen. La création de l'unité Inserm 386 Modulation artificielle des gènes eucaryotes marque l'ancrage de ses recherches à l'interface biologie/chimie. Jean-Jacques Toulmé travaille alors sur le VIH et le virus de l'hépatite C. En 1993, nouveau tournant scientifique : il oriente ses travaux sur les aptamères, travaux qu'il développe encore aujourd'hui au sein de son nouveau laboratoire bordelais, Inserm U869 ARN : régulations naturelle et artificielle, créé en 2007. Parallèlement à ses activités de recherche scientifique, le chercheur cultive le goût de la politique de recherche. Directeur fondateur de l'Institut fédératif de recherche « Pathologies infectieuses » à l'université Bordeaux Segalen, il deviendra conseiller scientifique régional de l'Inserm et sera un acteur important des programmes Avenir de l'Inserm qui favorisent l'émergence des jeunes chercheurs. Enfin, en 2000, Jean-Jacques Toulmé prend la direction de l'IECB, structure de recherche en rupture totale avec les habitudes du système français. En 2008, il y lance Novaptech, une cellule de transfert de technologie unique en France qui vend son savoir-faire sur la biotechnologie des aptamères.

Didier Dubrana



© François Guénet

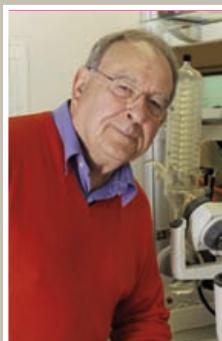
› Brice Kauffmann, responsable de la plateforme de biologie structurale de l'IECB, et Reiko Oda, chef d'équipe, ajustent la position du faisceau de rayons X.

Une fois admis à l'IECB, les scientifiques disposent d'un appui logistique unique en Aquitaine pour faciliter leur travail : des plateformes technologiques utilisables à la carte. Ce sont, par exemple, les plateaux de biologie structurale (RMN, spectrométrie de masse, rayons X, etc.) et de techniques analytiques et préparatives (microscopie confocale, tri cellulaire, chromatographie). Les équipes sont également épaulées par un département administratif (ressources humaines et comptabilité). L'ensemble représente une unité de soutien d'une quinzaine de personnes (ingénieurs, techniciens, etc.) entièrement dévouées aux attentes des équipes de recherche. Cette plateforme n'est d'ailleurs pas réservée aux seules équipes de l'IECB ! Les chercheurs et équipes extérieurs peuvent aussi y accéder, comme le veut la charte IBISA (Infrastructure en biologie santé et agronomie), puisque la plateforme de biologie structurale de l'institut est reconnue par ce réseau national.

Après quelques années de rodage, l'Institut européen de chimie et biologie atteint aujourd'hui sa vitesse de croisière. Vingt-et-une équipes ont franchi la porte d'entrée, et six d'entre elles sont reparties. Conformément aux attentes du Conseil régional d'Aquitaine qui avait confié à son directeur « *la mission de favoriser le transfert et l'émergence de start-ups* », deux jeunes structures de valorisation – Fluofarma et

## PORTRAIT >

### LÉON GHOSEZ LE PÈRE FONDATEUR



© François Guénet

Il était là aux premières heures de l'institut. Il est aujourd'hui la mémoire « géostratégicoscience » de l'Institut européen de chimie et biologie. La qualité de ses recherches et son carnet d'adresses en font aussi l'avenir de la structure (Sanofi, UCB Pharma, Servier...) « C'est en gardant le contact avec le milieu des affaires qu'on valorise le milieu de la recherche », explique cet ancien professeur à l'université catholique de Louvain (Belgique). Voici bientôt dix ans que Léon Ghosez est censé être à la retraite. Mais sa passion pour la recherche et sa notoriété internationale le conduisent encore à travers le monde, de colloque en colloque. Le professeur associé à l'université Bordeaux 1, membre de l'Académie royale des Sciences, des Lettres et des Beaux-Arts de Belgique, est à l'origine de la charte qui permet de sélectionner les meilleurs candidats à l'entrée à l'IECB. Léon Ghosez s'enflamme encore pour l'histoire de la chimie de synthèse comme aux premières heures et, pour pouvoir transmettre son savoir à la jeune génération, il est devenu à 76 ans le postdoc... d'un jeune chef de projet : Ivan Huc ! « C'est le seul montage qui me permette d'être en règle avec les contraintes administratives de l'université », explique-t-il avec humour.

Didier Dubrana

Novaptech – ont vu le jour entre les murs de l'institut, à l'initiative de chefs de projets. L'IECB tisse chaque jour de nouvelles collaborations avec la communauté scientifique bordelaise, comme celle avec l'Institut de biochimie et génétique cellulaires (IBGC) de Bordeaux qui vient d'y implanter deux équipes de recherche. Et la structure est classée depuis deux ans dans la catégorie des hôtels à projets du CNRS. Un plébiscite. L'IECB est d'ailleurs aujourd'hui le plus ancien et le plus grand hôtel à projets de France !

A l'avenir, Jean-Jacques Toulmé « *compte bien voir se créer un deuxième IECB* ». Le challenge est lancé.

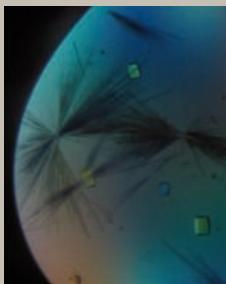


Didier Dubrana

© Yves Théobald

› A l'IECB, 300 m<sup>2</sup> sont réservés à un espace d'incubation de start-ups.

## HISTOIRE D'UNE GENÈSE DIFFICILE



© Sébastien Fribourg / Inserm

› Cristaux de la protéine CstF-50. (Moreno et al., RNA 2011, 17,412-8.)

Années 90 : l'ambiance est aux délocalisations. Alain Juppé, Maire de Bordeaux et Premier ministre pousse un projet de délocalisation de l'Ecole polytechnique défendu par deux de ses professeurs : Jean-François Mathey et Jean-Yves Lallemand. Au départ, ce projet vise essentiellement la recherche et l'enseignement dans le domaine de la chimie moléculaire. Une structure qui devait être le pendant de l'Institut de science et d'ingénierie supramoléculaire de Strasbourg. « Il s'agissait de créer une sorte de graduate school de l'Ecole polytechnique », explique Léon Ghosez, l'un des pères fondateurs de l'Institut européen de chimie et biologie. Trois grandes métropoles régionales sont alors en compétition : Bordeaux, Nantes et Montpellier. Le cabinet du Premier ministre décide d'adosser la biologie à la chimie : un concept non usuel en France, qui s'inspirait du modèle du Scripps research institute californien. Bordeaux remporte la mise. Le ministère de la Défense, par la voie de l'Ecole polytechnique, s'engage à financer l'implantation de l'Institut européen de chimie et biologie en Gironde, grâce à une dotation de 1,5 million d'euros par an durant dix ans ! En 1997, le Président Jacques Chirac dissout l'Assemblée nationale. Le gouvernement Jospin bloque le financement de l'Ecole polytechnique et gèle donc le projet. Il faut attendre fin 1998 et le changement de majorité en Aquitaine pour entendre reparler de l'IECB.

Deux scientifiques, Léon Ghosez et Jean-Yves Lallemand, épaulés par Michel Combarous, président de l'université Bordeaux 1, ont été les chevilles ouvrières de cette résurrection. L'IECB est alors dirigé par Jean-Yves Lallemand et, en 2000, Jean-Jacques Toulmé est nommé directeur.

Didier Dubrana

## Le conseil des sages

Dès son lancement, l'Institut européen de chimie et biologie bénéficie du soutien de grands noms de la biologie et de la chimie, venus d'Angleterre, d'Allemagne, de Belgique, des Pays-Bas, des Etats-Unis et de Suisse, ainsi que de celui des pointures de la recherche française, tous intéressés par « l'expérience IECB ». Iain Campbell, professeur à Oxford, accepte de rejoindre le conseil scientifique international de l'institut en 1999, par curiosité pour cette « *alternative qui proposait de sortir de la tradition française du "job à vie"* ». Daniel Louvard, président de l'Institut Curie, devient membre puis président du conseil scientifique pour la même raison : « *L'IECB est un compromis entre le système français et le système anglo-saxon. Il propose aux chercheurs de venir en France pour un contrat, à la manière anglo-saxonne, et les encourage ensuite à s'intégrer dans le système de la recherche française. La force de ce système, c'est la confiance qui peut être accordée à de jeunes chercheurs. J'ai tout de suite été intéressé par le concept, par l'idée de prendre des gens au début de leur carrière et de les amener à rayonner au plan international.* » Dans ses premières années, l'institut est une structure fragile. Le conseil interna-

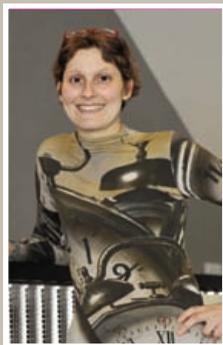
tional est rapidement amené à jouer un rôle important pour aider la direction à définir les grandes orientations scientifiques et stratégiques. Aujourd'hui, les activités du conseil se concentrent sur la sélection et l'évaluation des candidats. Pour Iain Campbell, un chef de projet doit faire preuve de quatre qualités : « *Nous cherchons d'abord un scientifique excellent. Il faut ensuite qu'il sache s'intégrer dans la logique de l'institut, qui tend à favoriser les interactions interdisciplinaires. C'est là quelque chose que bon nombre de candidats ont du mal à justifier lors du recrutement. Enfin il faut du charisme pour conduire son équipe, ainsi que la capacité à lever des fonds dans le système français.* » Pas trop impressionnant pour de jeunes chercheurs de présenter leur candidature devant un jury de cadors de la chimie et de la biologie ? Pour Elisabeth Garanger, recrutée en 2009, « *c'est plutôt un luxe. Pour un jeune chercheur, avoir la possibilité de monter sa propre équipe est déjà une chance. Présenter et discuter son projet de recherche avec des scientifiques de premier choix est la cerise sur le gâteau.* »

Pierre-Emmanuel Gaultier

### PORTRAIT >

## ELISABETH GARANGER

LA DERNIÈRE RECRUE



© François Guénet

Lorsqu'elle postule à l'IECB en 2009, Elisabeth Garanger fait figure de candidate idéale. Cette jeune trentenaire baigne en effet dans la recherche interdisciplinaire depuis la fin de son master en chimie organique et bio-organique. Sa thèse, obtenue à Grenoble, a été co-dirigée par un chimiste et une biologiste, les professeurs Pascal Dumy et Marie-Christine Favrot. De 2001 à 2005, la jeune chercheuse joue le rôle de trait d'union entre ces deux équipes, pour développer des vecteurs peptidiques ciblant la néoangiogenèse tumorale. Stimulée par cette première expérience à la croisée des disciplines, elle poursuit avec un postdoctorat à Boston, dans un centre de recherche de la Harvard medical school. Au sein d'une équipe qui rassemble chimistes, biologistes, radiologues, cliniciens, physiciens, mathématiciens et informaticiens, Elisabeth Garanger travaille au développement d'agents de contraste pour l'imagerie moléculaire multimodale.

Trois ans plus tard, la chercheuse revient en France et rejoint le Laboratoire de chimie des polymères organiques (LCPO) pour se former en physico-chimie. Forte de nouvelles compétences dans le domaine de l'auto-assemblage des copolymères amphiphiles, elle présente en 2009 un projet de recherche qui séduit le conseil scientifique international de l'IECB : créer des macromolécules mixtes polymère-peptide pour former des nanomatériaux auto-assemblés biofonctionnels. Ces nanocapsules, au cœur polymère et à l'écorce peptidique, pourraient bien révolutionner la thérapie et l'imagerie des cancers dans les années à venir.

Tout juste installée à l'IECB, Elisabeth Garanger bénéficie pendant trois ans du soutien financier du GIS Matériaux, de la Région Aquitaine, de l'IECB, de l'Ecole nationale supérieure de chimie et de physique (ENSCBP), de l'Institut polytechnique de Bordeaux, de l'université Bordeaux 1, ainsi que du LCPO et de l'Institut Carnot. Ses priorités sont claires : « Je veux leur montrer que mon projet de recherche en vaut la peine. Lorsque mon projet sera sur les rails, je préparerai les concours du CNRS, de l'Inserm ou de l'université pour pérenniser mon poste. »

Pierre-Emmanuel Gaultier

TROIS QUESTIONS À  
**MANUEL TUNON DE LARA**  
 PRÉSIDENT DU PRES DE BORDEAUX  
 ET DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX SEGALEN



© apc/-viaud.com

*Que pensez-vous du modèle de l'IECB ?*

*C'est un modèle innovant par la procédure de recrutement mise en place. Il serait bien de le développer dans notre schéma de recherche. Cependant, le système français n'obéit pas à ce modèle.*

*D'autre part, le succès de ce type de structure demande un directeur à la hauteur du challenge de départ. Ce qui était bien évidemment le cas de Jean-Jacques Toulmé, le promoteur de l'IECB. Enfin, pour qu'une telle structure soit totalement efficace, il faut qu'elle s'intègre à la politique stratégique de l'université.*

*Quel rôle l'IECB pourrait-il jouer à l'interface chimie/biologie ?*

*Un rôle important, puisque c'est là que se font les avancées les plus substantielles de la recherche médicale. On devrait s'en inspirer pour d'autres interfaces. C'est d'ailleurs toujours dans l'interface et dans la complémentarité que s'opèrent les avancées scientifiques. On l'aura compris, l'interface chimie/biologie est un domaine important de la santé. La nouvelle galénique, c'est de passer de l'ère de la chimie à la bio production. C'est une nouvelle chimie, « interfacée » avec la biologie*

*Où en est la mutation universitaire ?*

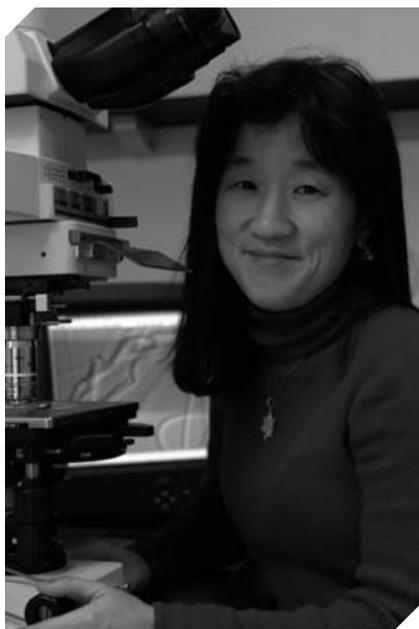
*L'autonomie des universités a été un déclencheur important. Les universités sont maintenant les opérateurs de la recherche et de l'enseignement supérieur. Cependant, il y a 85 universités en France, et nous allons passer à 10 ou 12 grands centres universitaires qui auront des moyens pour être compétitifs et faire de la recherche.*

*Il faut donc faire des choix ! Un choix de projet au niveau du pays et au niveau des sites. Bordeaux fait partie des dix grands centres universitaires élus par l'Etat. Au niveau du site, les choix doivent être faits au coup par coup. Ce qui est Labex aujourd'hui ne le sera peut-être pas demain. Des disciplines peuvent aussi émerger. Par exemple, la science des systèmes complexes ou la cancérologie. C'est à nous d'ajuster les priorités.*

Didier Dubrana

# REIKO ODA

## UNE PHYSICIENNE CHEZ LES CHIMISTES



© François Guénet

En 1994, Reiko Oda passe son doctorat de physique au MIT (Massachusetts institute of technology) sous la direction du Pr David Litster qui supervise son « étude structurale des membranes lipidiques par diffusion des rayons X ». La jeune étudiante japonaise poursuit ses recherches durant quatre ans à Strasbourg par un postdoc, dans le laboratoire de dynamique des fluides complexes, dirigé par S. J. Candau à l'université Louis Pasteur. Reiko Oda porte alors un nouveau regard sur son travail. « *Les physiciens ont une vision continue des objets et essaient de comprendre comment et pourquoi, tandis que les chimistes ont une vision de construction par composants de type LEGO®. Prenons l'exemple d'une bulle de savon : le regard du physicien y voit un film continu qui a une certaine flexibilité. Il s'intéressera à cette propriété. Le chimiste, lui, s'intéressera plutôt aux molécules qui composent la bulle et cherchera à*

*savoir comment il peut changer ces molécules. »*

C'est dans cet esprit que la jeune femme rejoint l'IECB en 1998 pour diriger l'un des premiers groupes de recherche consacré à « l'étude et la conception structurale des agrégats de molécules amphiphiles ». Derrière ce nom barbare se cache une famille de molécules bien connues – les savons – qui possèdent à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe. Toute la chimie des savons est fondée sur cette propriété. La partie lipophile (hydrophobe) fixe les molécules organiques que l'eau seule ne peut retirer, tandis que la partie hydrophile est emportée par l'eau. Derrière cette chimie relativement simple se cachent des sujets de recherche parmi les plus complexes au monde. « *Je m'intéresse à la morphologie, à la dynamique et aux fonctions des assemblages des molécules amphiphiles qui sont à la base de tout être vivant, explique Reiko Oda. Le but est de concevoir et de construire des systèmes nano/micrométriques d'assemblage de molécules amphiphiles qui miment les structures et la dynamique des objets dans la nature. En particulier, précise-t-elle, je m'intéresse à la chiralité des molécules assemblées. C'est-à-dire au fait que la symétrie moléculaire de départ se répercute sur l'ensemble de l'assemblage.* » Ces recherches peuvent trouver des applications dans les domaines les plus improbables. La chercheuse travaille ainsi en association avec le Laboratoire d'analyse et d'architecture des systèmes de Toulouse pour fabriquer des nano-hélices qui seraient utilisées dans le circuit électronique miniaturisé !

Quand elle n'est pas dans son labo, Reiko Oda assure des cours en master 2 à l'université de Bordeaux, joue du piano ou part en randonnée en montagne. Mais c'est à travers sa passion pour l'origami qu'elle retrouve ses origines japonaises.

Didier Dubrana

# CAMERON MACKERETH

## LE CONFIDENT DES ATOMES



© François Guénet

**A** la rentrée universitaire 1991, l'étudiant Cameron Mackereth hésite encore entre l'histoire et les sciences. Il vient de passer l'été dans les archives du Royal Ontario Museum à Toronto, au rayon des armes africaines et sud-américaines. « *Je pense que c'est la perspective de trouver des solutions pratiques, qui améliorent la vie de tous les jours, qui m'a décidé pour la filière scientifique. J'ai choisi biochimie et biotechnologie... parce c'était l'intitulé le plus long (rires).* »

Au cours de son cursus universitaire, le Canadien découvre la caractérisation des protéines dans un centre de recherche thérapeutique de la firme Merck Frosst à Montréal, où il travaille en 1995-96. « *Pour la première fois, j'ai compris que la configuration atomique d'une molécule n'est pas seulement une question de matière, mais aussi de forme, de structure, et qu'il existe une relation étroite entre la configuration spatiale et la fonction de ces objets.* »

Cameron Mackereth entreprend alors une thèse en biologie structurale. Direction Vancouver et l'université de Colombie Britannique afin de se former à la résonance magnétique nucléaire, une technologie mieux connue sous le nom d'IRM en médecine. Pourquoi cette technologie ? « *Ce qui m'intéresse, c'est de comprendre les processus biologiques au niveau atomique. Je suis convaincu quand je peux voir la structure moléculaire en détail. La RMN permet d'obtenir une information précise sur les structures, mais surtout, elle offre la possibilité d'observer le fonctionnement des protéines : comment elles se comportent, comment elles se lient avec les médicaments et comment elles changent de forme.* »

Doctorat en poche, le Dr Mackereth quitte le Canada pour l'Allemagne, où il intègre le prestigieux Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL) d'Heidelberg. Post doctorant dans l'équipe du Dr Michael Sattler, une référence européenne dans le champ de la RMN, il voue 4 ans à l'étude des complexes protéine-protéine et protéines-acide nucléique impliqués dans l'épissage de l'ARN messager. Lorsque le Dr Michael Sattler quitte l'EMBL en 2007, Cameron Mackereth décide de monter sa propre équipe. Sa candidature est sélectionnée par le conseil scientifique de l'IECB et son projet de recherche reçoit le soutien de la Région Aquitaine, du CNRS et de l'IECB. Rapidement, le chercheur initie des collaborations avec d'autres chefs de projet de l'IECB. « *J'ai besoin de biologistes pour alimenter mes recherches. C'est cet environnement interdisciplinaire, semblable à celui de l'EMBL, que je suis venu chercher à l'IECB.* » D'ailleurs, pour faciliter les interactions entre scientifiques, Cameron Mackereth instaure en 2008 l'*happy hour*, un apéritif maison, organisé à tour de rôle par les différentes équipes de l'IECB chaque premier jeudi du mois. L'évènement génère des atomes crochus !

Pierre-Emmanuel Gaultier



## LA BIOTECHNOLOGIE DES APTAMÈRES

*Cette cellule de transfert de technologie unique en France vend son savoir-faire dans les domaines de la santé, de l'agro-alimentaire, des cosmétiques, du diagnostic et de l'imagerie.*

Institut européen de chimie et biologie, 2<sup>e</sup> étage, salle B2-64 : le robot de la plateforme automatisée démarre la première étape de sélection des aptamères sous le regard expert de Sonia Da Rocha Gomes, coordinatrice de Novaptech (pour innovation aptamères technologie). Cette installation, unique en France, témoigne de l'excellence internationale du site. En effet, il n'existe que quatre autres laboratoires de ce type au monde (deux aux Etats-Unis, un en Allemagne et un en Corée du Sud). Trois ans après sa création, Novaptech s'affranchit comme prévu des subventions du Conseil régional d'Aquitaine pour voler de ses propres ailes. Dans son carnet de commandes, industriels et laboratoires académiques (CNRS, Inserm, CEA, etc.) viennent chercher un savoir-faire d'une quinzaine d'années, issu des recherches du laboratoire Inserm U 869 Régulation naturelle et artificielle. « *Novaptech est une cellule de transfert technologique qui reste adossée au laboratoire de l'Inserm, même si elle est financièrement autonome, explique Sonia Da Rocha Gomes. Sélectionner manuellement des aptamères demande près de 3 mois. Avec l'automatisation des protocoles, nous sommes maintenant capables de produire un aptamère en deux semaines* ». Le robot qui effectue la sélection *in vitro* met en présence une cible (peptides, protéines, acides nucléiques, petites molécules) avec une banque d'oligonucléotides de synthèse : ADN ou ARN. Au cours de ce processus de criblage par affinité, ce sont près de cent millions de millions ( $10^{14}$ ) d'oligonucléotides différents — séquence et structure — qui vont être proposés à la cible durant une dizaine de cycles successifs. A chaque passage, la diversité moléculaire s'appauvrit pour laisser place à la population la



© François Guénet

› Une fois sélectionnés, les aptamères sont produits en grandes quantités sur une plateforme automatisée.

plus appropriée à la cible. « *Cette vaste agence de rencontre moléculaire donne naissance aux aptamères ; c'est-à-dire à des ADN ou des ARN capables de reconnaître avec une grande affinité, mais aussi une forte spécificité, une cible donnée, précise Sonia Da Rocha Gomes. Les molécules criblées sont alors clonées puis séquencées* », conclut-elle.

Novaptech développe de nombreuses applications biotechnologiques. Les aptamères sont des outils analytiques ou de diagnostic, mais également thérapeutiques. En effet, les aptamères font l'objet d'essais cliniques dans le traitement de différentes maladies comme le diabète ou la leucémie. En 2006, l'aptamère appelé Macugen® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Ces molécules rivalisent même avec les anticorps monoclonaux en affichant de sérieuses qualités intrinsèques : les aptamères peuvent être produits de façon précise et fiable à tout moment par synthèse chimique. D'autre part, on peut leur ajouter de nombreuses propriétés en modifiant leur séquence ou en y ajoutant des groupes fonctionnels. Ces dix dernières années, cette filière biomoléculaire a développé de nombreux tests analytiques ou de diagnostics, assimilant l'aptamère à un agent de détection. On peut notamment greffer les aptamères sur des biocapteurs ou les utiliser comme des sondes lors d'un Western blot. On les retrouve même en imagerie moléculaire ! Dans ce domaine précis, l'Inserm a développé, en collaboration avec le CHU de Bordeaux, un aptamère capable de révéler les tumeurs cérébrales en se fixant à la protéine MMP-9 présente dans les cellules du cerveau malade.

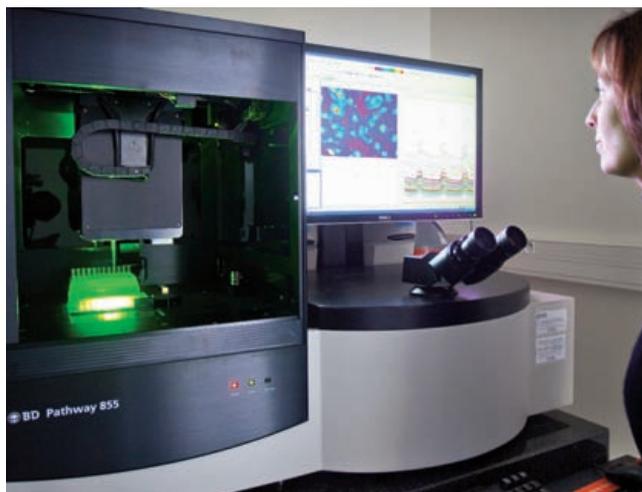
A l'avenir, Novaptech compte encore améliorer sa plateforme automatisée et mettre au point de nouveaux protocoles de sélection d'aptamères. Le but : augmenter le volume des prestations de services tout en développant le nombre des applications dans le domaine des biotechnologies.

# FLUOFARMA®

## LA PME QUI MONTE

*En intégrant l'IECB dès le début, Fluofarma a trouvé un terrain technologique à la hauteur de ses ambitions internationales.*

Voilà près de deux ans que Fluofarma a été choisie par le laboratoire Roche pour développer un outil prédictif de la toxicité des médicaments. La signature d'un accord pluriannuel est alors venue couronner l'expertise internationale de la PME pessacaise dans le domaine des technologies de criblage à haut débit sur cellules vivantes (*high content screening*). Avec un chiffre d'affaires de 2,3 millions d'euros et ses 20 salariés, Fluofarma répond à des problèmes que les grandes multinationales de la pharmacie ne savent pas résoudre en interne. En effet, la découverte d'un médicament passe par plusieurs étapes qui s'étalent en moyenne sur 15 ans : la recherche, la préclinique et les tests cliniques de phases I, II et III. Des centaines de millions d'euros d'investissements plus tard, le médicament peut alors obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les pharmaciens n'ont donc pas droit à l'erreur, d'autant que certains effets secondaires peuvent se révéler au bout de plusieurs années de recherche et après des investissements colossaux. « C'est le cas de l'hépatotoxicité, explique Jean-Baptiste Pin, directeur général de Fluofarma. Dans 70 à 80 % des cas, c'est le foie qui fait les frais de la toxicité de la molécule susceptible de devenir un médicament. On s'en aperçoit souvent trop tard, au bout de 7 ans de recherche et 150 millions d'euros d'investissement. » C'est pour éviter ce type de bévues industrielles que le laboratoire Roche a confié à Fluofarma la mission d'inventer un test de prédiction précoce de l'hépatotoxicité. Ce dernier permettra de dépister la toxicité potentielle de nouvelles molécules dès les premières phases du développement. L'entreprise, hébergée à l'IECB, dispose pour ce faire d'un des outils de criblage cellulaire les plus performants au monde, composé de trois types de plateformes d'analyse : la cytométrie en flux automatisée, la microscopie



© DR

› La plateforme d'analyses au service du criblage des cellules.

confocale et la cytométrie à balayage laser. Ces technologies permettent l'analyse fonctionnelle simultanée de plusieurs événements sur des cellules vivantes avec un débit élevé.

En huit ans d'existence, Fluofarma a su développer une offre de prestations unique en France, de la bioingénierie (décryptage de mécanismes d'action de composés, développement de tests cellulaires à façon) au biocomputing (analyse de données et d'images), en passant bien évidemment par le bioscreening (portefeuille de plus de 600 tests cellulaires).

L'entreprise a construit une expérience approfondie dans de nombreux secteurs, tels que l'oncologie, la neurobiologie, la cardiologie et les cosmétiques. Ses clients sont espagnols, suisses, israéliens, anglais, américains... et, bien évidemment, français.

Leila Roman

# ÉLISABETH GÉNOT

## L'ÉNIGME DES PODOSOMES



© François Guénet

Elle voulait être astrophysicienne pour se confronter à la théorie des cordes, mais « j'étais nulle en maths », explique modestement Elisabeth Génot. Elle aurait pu être philosophe, à en croire les réflexions qui ont jalonné l'interview. « Les disciplines scientifiques génèrent des visions et des rapports au monde très distincts. Par exemple, les biologistes ont tendance à penser qu'il peuvent avoir le dessus sur la nature, les physiiciens, eux, se sentent submergés devant l'immensité de la tâche. » Au cours de ses études doctorales, réalisées à l'Institut Curie à Paris en 1988, Elisabeth Génot s'est intéressée à un type de leucémie particulier qu'on traite en réintroduisant dans l'organisme une substance qui s'est mise à manquer. Au cours de son postdoctorat dans les laboratoires d'Ed Clark puis d'Edwin Krebs à l'université de Washington, Seattle (Etats-Unis), elle acquiert une expérience dans la recherche de la transduction du signal cellulaire qui lui permet de montrer le méca-

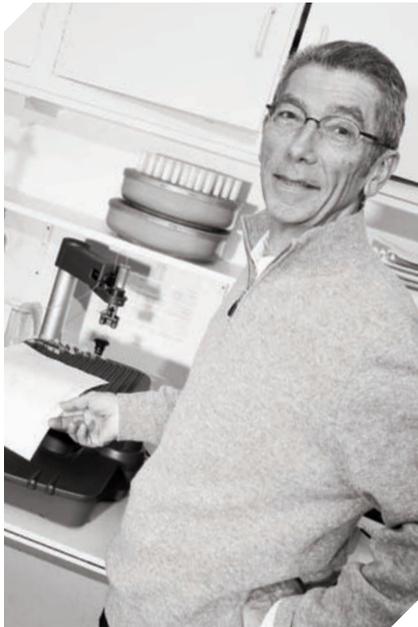
nisme d'action de cette substance dans l'effet bénéfique du traitement. Deux ans plus tard, c'est au Cancer Research UK de Londres, puis à l'Imperial College, qu'elle poursuit des recherches sur bon nombre de molécules clés qui, dans la cellule, relayent et décodent les informations venant de l'extérieur pour lui dire comment réagir. C'est en connaissance de la « circuiterie » de transmission des informations intracellulaires qu'elle arrive à l'Institut européen de chimie et biologie (IECB) en 2001.

« J'ai choisi une voie de recherche qui n'est pas classique, mais l'IECB permet de donner du temps au temps », avance Elisabeth Génot, directrice de recherche à l'Inserm. Il est vrai que le chemin emprunté par la chercheuse peut surprendre plus d'un... chercheur ! Quelle est son originalité ? « Généralement, à l'Inserm, on part d'une situation *in vivo* et on cherche *in vitro* (en laboratoire) ce qui ne va pas. Par exemple, on part d'une pathologie comme la maladie d'Alzheimer (*in vivo*) et on cherche *in vitro* à en comprendre les mécanismes. » Or, l'équipe d'Elisabeth Génot a tout d'abord mis en évidence *in vitro* des structures particulières dans les cellules endothéliales de l'aorte : les podosomes ou microdomaines d'actine. Désormais, elle tente d'en démontrer l'influence sur des pathologies affectant le réseau de vaisseaux sanguins. Afin d'obtenir des données sur la relation entre les podosomes et certaines maladies cardio-vasculaires, elle collabore avec des chirurgiens du CHU de Haut-Lévêque : le professeur Roques et le docteur Madonna.

Elisabeth Génot complète : « Nous cherchons la signification biologique de ces podosomes. » On sait que ces structures contiennent des enzymes qui digèrent la matrice extracellulaire à certains endroits, mais on ne sait pas pourquoi. La chercheuse avance deux hypothèses : « L'action de ces podosomes peut engendrer une pathologie, ou alors c'est l'inverse ! On est peut-être devant un phénomène de réparation du vaisseau. » Quoi qu'il en soit, l'explication de la fonction exacte des podosomes des cellules endothéliales est un enjeu majeur pour comprendre la physiopathologie vasculaire. L'Europe vient d'ailleurs de financer la création de T3Net, un réseau de huit laboratoires (Italie, Grande-Bretagne, Suisse, Allemagne, Israël, Pays-Bas, France) pour résoudre l'énigme des microdomaines d'actine.

# ALAIN BRISSON

## LA FORCE TRANQUILLE



© Yves Théobald

Après maths sup / maths spé, deux années de médecine, une maîtrise de chimie physique et un DEA de neurobiologie, Alain Brisson se lance dans une thèse de 3<sup>e</sup> cycle de biochimie sur les membranes riches en récepteurs à l'acétylcholine chez *Torpedo marmorata*, une raie torpille qui paralyse ses proies à coup de décharges électriques pouvant atteindre 200 volts et 10 ampères. Un pied à l'Institut Pasteur, l'autre à Normale sup', le jeune thésard se découvre alors une passion pour la recherche et tombe amoureux du bassin d'Arcachon, le biotope où sévit son sujet de recherche : la raie torpille. C'est pourtant au pied des Alpes, au Commissariat à l'énergie atomique de Grenoble, qu'il part effectuer sa thèse d'Etat en 1975. Il décide alors de se spécialiser dans l'imagerie moléculaire par microscopie électronique et obtient un poste d'ingénieur au CEA. Le jeune chercheur part à Stanford (Californie) en 1982 et

participe à l'émergence de la cryo-microscopie électronique. Ses travaux sur la structure du récepteur de l'acétylcholine feront la couverture de *Nature* en 1985 ! Retour en France. Alain Brisson décide de poursuivre ses recherches à Strasbourg et devient directeur de recherche à l'Inserm, prenant la direction d'une équipe qui étudie les relations structure/fonction des assemblages de protéines au niveau des membranes biologiques. Les Pays-Bas lui offrent une chaire de microscopie électronique à Groningen. Il y passera 7 ans avant de revenir en France pour intégrer l'IECB en 2001 et enseigner la biochimie structurale à l'université de Bordeaux 1. Il retrouve enfin le bassin d'Arcachon ! Son entrée à l'IECB est marquée par l'installation d'un ensemble d'équipements de pointe pour l'imagerie moléculaire : cryo-microscopies électroniques, microscopes à force atomique, etc.

Les recherches d'Alain Brisson sont consacrées « *aux assemblages entre protéines et membranes et à leurs applications en nanobio-technologie, explique-t-il. Je cherche à comprendre la relation entre structure moléculaire, organisation supramoléculaire et fonction biologique.* » Le chercheur et son équipe viennent de découvrir la fonction de l'annexine 5, une protéine qui se lie aux membranes. Présente dans toutes nos cellules, elle joue un rôle crucial dans le processus de réparation membranaire et l'on peut dire qu'elle s'apparente à un pansement qui se forme aux bords de la déchirure. Elle l'empêche de s'agrandir, facilitant ainsi la réparation de la membrane. Alain Brisson précise : « *Cette fonction est due à la propriété unique de l'annexine 5 de s'auto-assembler en un réseau bidimensionnel à la surface des membranes, comme un nid d'abeilles. Sa fonction est dans sa structure-forme !* » L'article vient d'être publié dans *Nature Communications* du mois d'avril. Cette découverte permet d'émettre des hypothèses sur le rôle des annexines – il y en a 13 différentes dans nos cellules – comme machinerie orchestrant la réparation membranaire. On cherche également à comprendre quelle est l'implication des annexines dans les maladies. L'autre axe des recherches de l'équipe d'Alain Brisson concerne les applications nanobiotechnologiques : la construction d'édifices moléculaires à base d'annexine 5 comme systèmes de vectorisation, de séparation ou de diagnostic.

Didier Dubrana

# LA VRAIE NATURE DU VIN

*En terre bordelaise, le vin est un terrain d'investigation primordial pour les chercheurs, d'autant que le noble breuvage recèle une chimie insoupçonnée.*

---

> A l'école du savoir... goûter les molécules !

---

© CIVB



> L'élevage des vins fins en barriques. Silence ! Le chêne libère ses molécules...

© CIVB

« Soixante à soixante-dix pour cent de tous les médicaments disponibles sur le marché sont dérivés ou conçus à partir de produits naturels provenant de plantes, d'animaux ou de micro-organismes », explique Stéphane Quideau, qui dirige l'équipe Synthèse et activité des substances naturelles à l'IECB\*.

« Les produits naturels, poursuit-il, continueront à être une source importante de composés efficaces pour développer de nouvelles chimiothérapies contre les maladies humaines. » On l'aura compris, la nature est une bibliothèque moléculaire dans laquelle le chimiste puise les médicaments du futur. Mais ces molécules ne sont pas toujours là où on les attend, et pour cause : Stéphane Quideau a découvert dans le vin une molécule potentiellement capable de lutter contre le cancer... Consommé avec modération, le bordeaux serait donc bon pour la santé !

Flash-back : depuis des années, ce chercheur bordelais s'intéresse à une famille de molécules bien connue des œnologues : les polyphénols, support des principales propriétés organoleptiques du vin. Ces molécules font l'objet de nombreux travaux financés par le Conseil interprofessionnel du vin de Bordeaux (CIVB), en raison de leur importance dans la typicité du vin (voir



© Yves Théobald

encadré). « Nos travaux, réalisés en collaboration avec les scientifiques, cherchent à établir l'existence de tanins de meilleur goût et à déterminer les conditions pour favoriser leur présence lors de l'élaboration des vins », explique Laurent Charlier, ingénieur agronome au CIVB.

Pour sa part, Stéphane Quideau a étudié une réaction bien précise. Que se passe-t-il lorsque les ellagitannins piégés dans le bois du fût de chêne passent dans le vin pour rencontrer les flavanols du raisin ? Cette réaction donne naissance à des agents anti cancer. En effet, en milieu hydroalcoolique, la vescalagine, un ellagitannin C-glucosidique, et la catéchine, un flavanol, s'associent pour donner lieu à la formation de l'acutissimine A. Cette dernière est un bon inhibiteur de l'enzyme topoisomérase 2 qui contrôle la prolifération des cellules cancéreuses.

L'impact des molécules du bois de chêne

et du vin sur la cellule est une piste de recherche que le chercheur a eu l'opportunité d'approfondir au sein de l'IECB, en allant frapper à la porte de l'équipe Inserm Signalisation cellulaire, dirigée par Elisabeth Génot (p. 28). A l'ordre du jour de cette association entre chimiste et biologiste, une série de questions cruciales : les ellagitannins sont-ils capables de pénétrer les cellules ? Avec quelles protéines pourraient-ils s'associer une fois à l'intérieur de la cellule ? Quelles seraient les conséquences de ces associations moléculaires sur la vie cellulaire et... la santé humaine ? Résultats : à l'issue de ces explorations, les deux chercheurs viennent de déposer une demande de brevet sur l'aptitude de la vescalagine à perturber l'arrangement supramoléculaire d'une

protéine du squelette cellulaire. Là encore, une nouvelle piste pour la lutte contre le cancer, mais aussi l'ostéoporose.

On l'aura compris, les polyphénols sont au centre de toutes les convoitises. Stéphane Quideau\*\* préside d'ailleurs le Groupe polyphénols, une société savante internationale fondée en France en 1972, qui a pour mission de promouvoir la recherche sur les polyphénols naturels. En 2010, le Groupe polyphénols a été particulièrement actif en organisant la XXV<sup>e</sup> Conférence internationale sur les polyphénols, à Montpellier. Pendant 4 jours, près de 400 participants venus du monde entier ont pu échanger sur les dernières avancées de la recherche académique et industrielle dans ce domaine. Pas moins de 40

communications orales et 300 posters ont été présentés. Rendez-vous à Florence (Italie) en 2012 pour la XXVI<sup>e</sup> édition.

Didier Dubrana

\* L'équipe de Stéphane Quideau est affiliée à l'Institut des sciences moléculaires (ISM, CNRS-UMR 5255), associée à l'Institut des sciences de la vigne et du vin Bordeaux Aquitaine, et exerce ses activités à l'Institut européen de chimie et biologie (IECB).

\*\* Stéphane Quideau est l'auteur du premier livre consacré aux ellagitannins : Quideau, S. (Ed.) Chemistry and biology of ellagitannins, An underestimated class of bioactive plant polyphenols. World scientific publishing / Imperial College Press, Singapore, 2009.

## LA SCIENCE DU BORDEAUX

**Le développement des recherches sur le vin est indispensable pour maintenir la compétitivité de la filière.**



© CIVB

> Ci-dessus : Vue du CIVB dominant sur les allées de Tourny.

Le Conseil interprofessionnel du vin de Bordeaux (CIVB) consacre chaque année près de 1,2 million d'euros aux actions de recherche et d'expérimentation. La journée technique du CIVB, organisée tous les deux ans, est l'occasion de faire le point sur les dernières avancées de la recherche scientifique. « En matière de pilotage de la vinification, explique l'ingénieur agronome Laurent Charlier, il y a l'expérience, bien évidemment, mais on manque d'outils pour trouver le bon équilibre. Il nous faudrait des marqueurs précoces pour trouver la meilleure façon de créer du vin. » C'est donc vers les chimistes de l'IECB, entre autres, que l'interprofession s'est tournée. Six thèses de recherche à l'IECB ont été financées par le CIVB ces dernières années. « Deux grandes thématiques de recherche ont été confiées aux chimistes, précise Laurent Charlier, comprendre la perception de l'astringence par la chimie des tanins et déterminer le devenir et l'impact organoleptique des tanins du bois. »

La sensation d'astringence, première thématique, apparaît lorsque les tanins du vin se fixent sur les protéines de la salive. De ce fait, l'étude moléculaire de l'astringence repose sur la synthèse de tanins, de protéines, et sur l'analyse des composés assemblés. L'équipe de Jean-Marie Schmitter (UMR CNRS 5248 université Bordeaux 1) utilise une technique tout à fait originale : fixer des tanins et des protéines sur des sondes pour aller ensuite « à la pêche » aux protéines ou aux tanins les plus réactifs à chaque sonde. Pour le CIVB, le but est d'identifier les tanins majeurs, afin d'en améliorer l'élaboration.

La seconde thématique est développée par Stéphane Quideau (IECB) et son collègue Pierre-Louis Teissedre, de l'Institut des sciences de la vie et du vin. Question : que deviennent les tanins extraits du bois durant la vinification et l'élevage des vins en présence de barriques ou de copeaux ? On s'est aperçu que dans le cas des copeaux de chêne, la quantité d'ellagitannins extraite dépend de la chauffe, de la forme et de la taille des copeaux. Plus les copeaux de chêne sont petits, plus l'extraction du bois est rapide. En 2006, les copeaux ont été autorisés en élevage. En 2010, ils sont devenus utilisables en vinification. La recherche est donc indispensable pour maîtriser l'impact des changements de technique sur la qualité du vin.

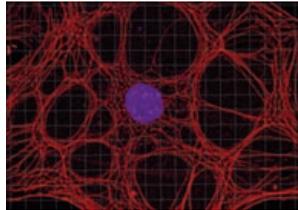
Didier Dubrana

# ART & SCIENCE

*Ces images qui accompagnent le quotidien des chercheurs éblouissent notre imaginaire. Ce sont surtout autant de signatures des progrès de la recherche.*

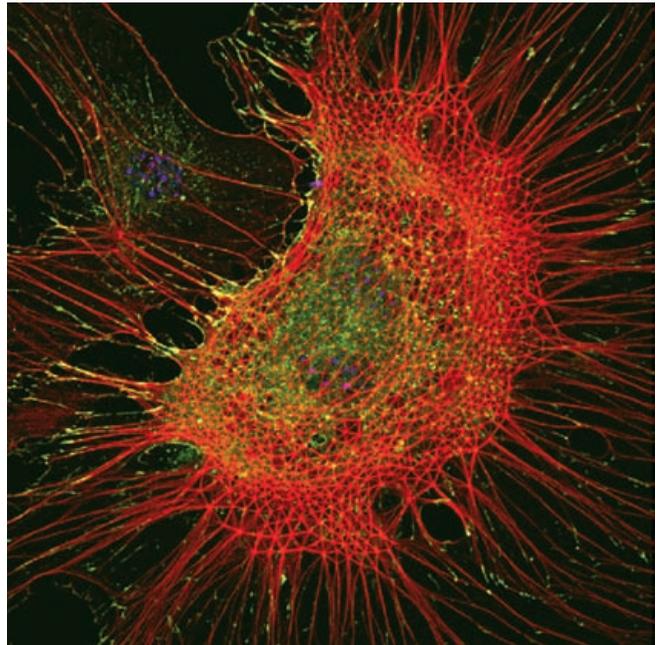
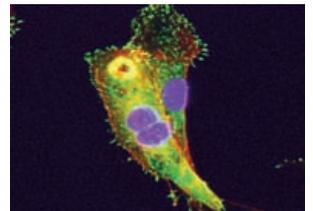
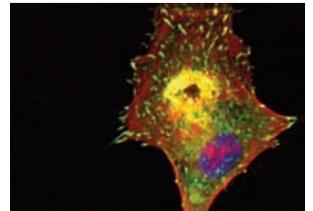
› Les cellules endothéliales isolées à partir de l'aorte peuvent former des réseaux complexes d'actine (cages d'actine) dont on ne connaît pas encore précisément la fonction. L'actine apparaît en rouge, la vinculine en vert et l'association de ces deux protéines au point d'ancrage des cellules sur le support apparaît alors en jaune. Le noyau est coloré en bleu.

AUTEUR › Elisabeth Génot / Inserm



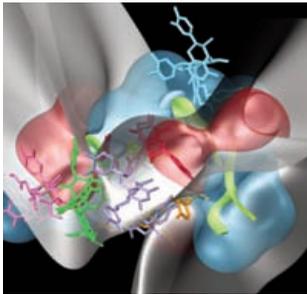
› Des organelles à base d'actine (rosettes de podosomes) formées dans des cellules endothéliales isolées à partir de l'aorte. Cette configuration du cytosquelette participe à la maintenance du réseau vasculaire. L'actine apparaît en rouge, la vinculine en vert et l'association de ces deux protéines apparaît alors en jaune. Le noyau est coloré en bleu.

AUTEUR › Elisabeth Génot / Inserm



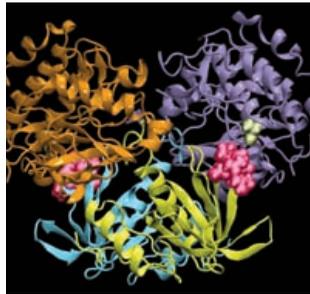
› Interactions de molécules de tannins du vin rouge (en tubes de différentes couleurs) avec des modèles de protéines de la salive (en rubans vert-jaune). Les zones de potentiels de lipophilie moléculaire sont dessinées sous forme de surfaces : en rouge les zones lipophiles, en bleu les zones hydrophiles, la nappe complexe argentée représente l'interface phile/phobe. Ce type d'interaction est à la base du phénomène de l'astringence des tannins dans les vins rouges.

AUTEUR › Michel Laguerre /CNRS



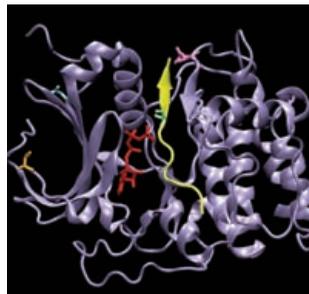
› Structure du dimère auto-inhibé de la kinase humaine PDK. Les deux kinases sont représentées en rubans, dans les tons jaunes pour la kinase 1 et dans les tons bleus pour la kinase 2. Les domaines de régulation PH sont respectivement en jaune et cyan et les domaines catalytiques en orange et bleu-gris. L'alanine 277 dont la mutation en valine provoque la rupture du dimère est en sphères dorées. L'auto-inhibition par formation d'un homodimère est une voie de régulation originale dans le cas de cette très importante kinase.

AUTEUR › Michel Laguerre /CNRS



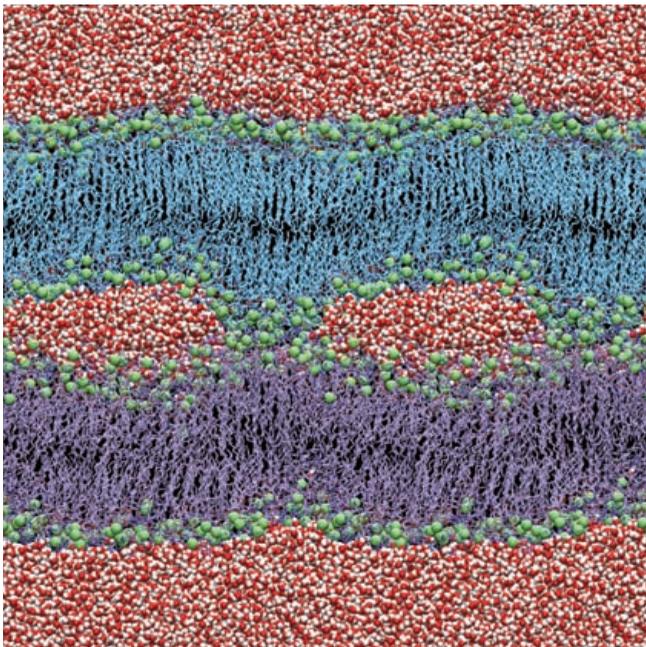
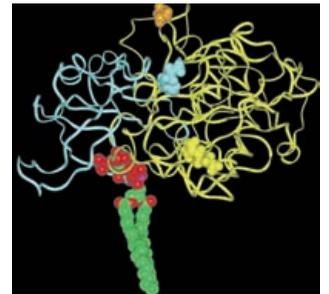
› Domaine catalytique de la kinase humaine AKT1 vue de dessus. Le domaine catalytique est en bleu-gris, le substrat de la kinase est en ruban jaune, la molécule d'ATP est en tubes rouges et la thréonine du substrat qui reçoit le troisième phosphate de l'ATP est en tubes verts. Cette figure est emblématique du mode d'action des kinases qui sont un élément clé des voies de régulation des organismes vivants.

AUTEUR › Michel Laguerre /CNRS



› Structure complète de la kinase humaine AKT1, avec le domaine catalytique en ruban jaune et le domaine de régulation PH en ruban cyan. Ce dernier domaine est complexé à la tête d'une molécule de phosphatidylinositol phosphate (PIP3P) en sphères de couleur verte pour les carbones, rouge et mauve pour les oxygènes et les phosphores respectivement. La kinase AKT1 est une des kinases fondamentales dans l'organisme et sa dérégulation conduit souvent à des processus de cancérisation.

AUTEUR › Michel Laguerre /CNRS



› Début d'interaction entre 2 bicouches de nucléo-lipides à bases complémentaires. Les chaînes grasses des lipides sont en lignes bleu et bleu-gris, les têtes phosphates sont en sphères vertes et turquoise et les molécules d'eau en sphères rouges (oxygène) et blanches (hydrogène). On observe nettement la fusion des membranes au milieu de la figure. Ce type nouveau de lipides est porteur d'espoir dans la vectorisation de gènes, dans l'optique de thérapies géniques.

AUTEUR › Michel Laguerre /CNRS

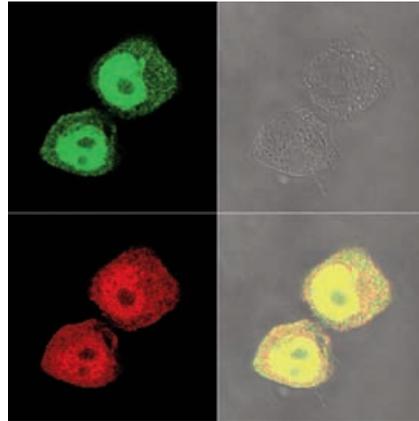
---

› Localisation du facteur de transcription BRF2 dans les cellules HeLa. Détection par immunofluorescence. Anticorps utilisés : anti-FLAG (vert) ; anti-BRF2 (rouge) ; les deux (jaune) ; en gris pour contrôle, les cellules vues sous microscope optique.

---

AUTEUR › Martin Teichmann / Inserm

---



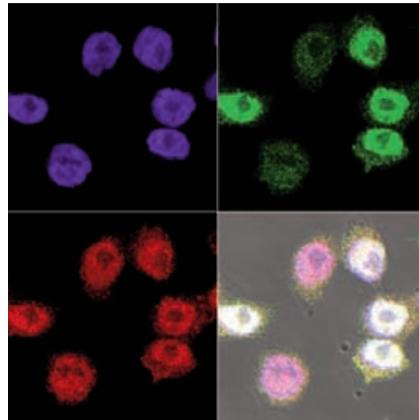
---

› Co-localisation des sous-unités RPC32alpha et RPC62 de l'ARN polymérase III dans les cellules HeLa. Détection par immunofluorescence. Anticorps utilisés : anti-RPC32alpha (vert) ; anti-RPC62 (rouge) ; les deux (rose/blanc/jaune) ; en bleu, détection de l'ADN par Hoechst.

---

AUTEUR › Martin Teichmann / Inserm

---



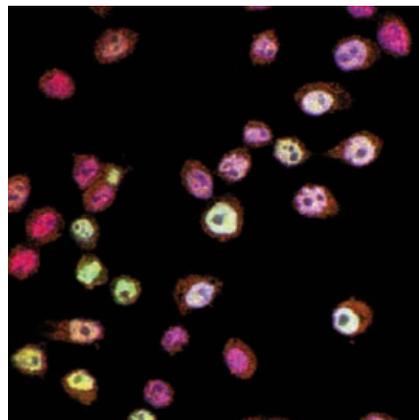
---

› Co-localisation des sous-unités RPC32beta et RPC62 de l'ARN polymérase III dans les cellules HeLa. Détection par immunofluorescence. Anticorps utilisés : anti-RPC32beta et anti-RPC62 superposés dans l'image.

---

AUTEUR › Martin Teichmann / Inserm

---

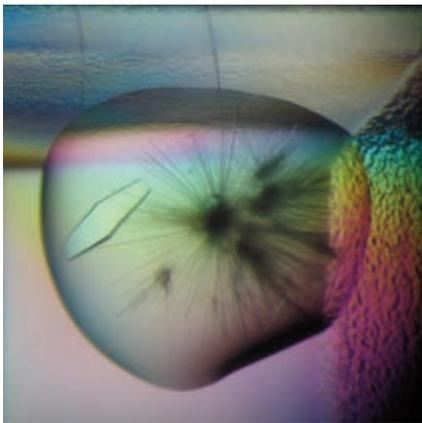
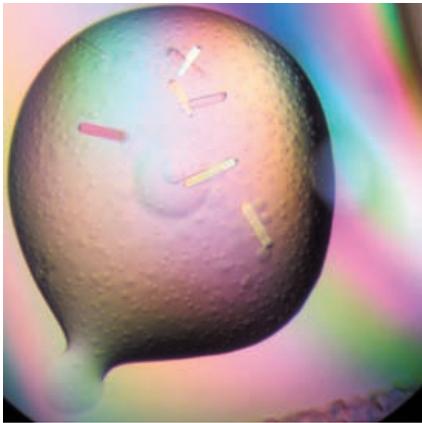


---

› Photos de cristaux d'un complexe hétérodimérique de protéines impliquées dans la maturation du ribosome.

AUTEUR › Sébastien Fribourg / Inserm

---

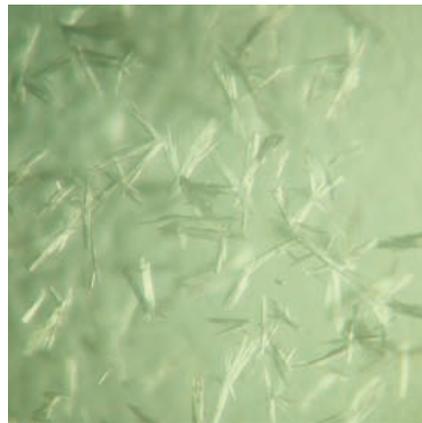
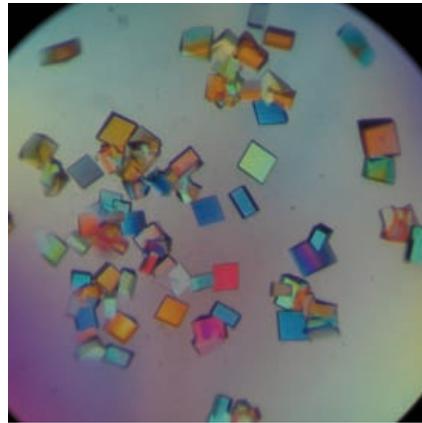



---

› Cristaux du domaine de dimérisation de la protéine CstF-50 de drosophile (Moreno Morcillo et al., RNA 2011).

AUTEUR › Sébastien Fribourg / Inserm

---

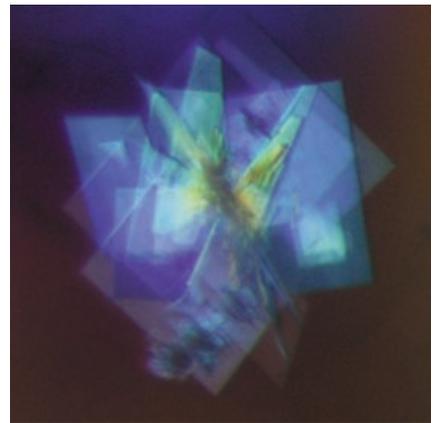
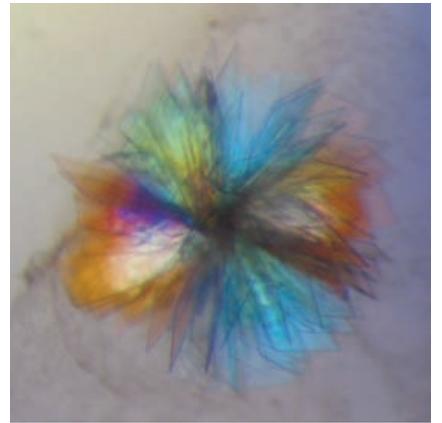



---

› Ces deux photos représentent la multiple nucléation de cristaux d'une protéine kinase.

AUTEUR › Sébastien Fribourg / Inserm

---




---

› Cristaux du complexe Mex67p-Mtr2p de levure (Fribourg & Conti, EMBO Rep. 2003).

AUTEUR › Sébastien Fribourg / Inserm

---

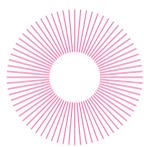
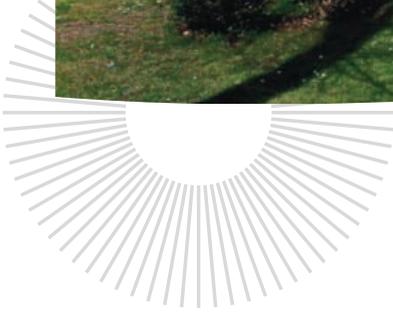


## 65 lits de Soins de Suite et de Réadaptation

8, Rue Dumune - 33150 CENON

Tél : 05 57 77 46 33

Fax : 05 57 77 46 04



# LES JOURNÉES JEUNES CHERCHEURS DE L'IECB LE DOCTORAT, ET APRÈS ?

*« Les Journées jeunes chercheurs de l'IECB :  
un évènement organisé par et pour les jeunes chercheurs. »*

En 2007, Jean-Jacques Toulmé, directeur de l'IECB, suggère aux thésards et postdoctorants de l'IECB de mettre sur pied un évènement interdisciplinaire à destination des jeunes chercheurs. Quarante-huit heures plus tard, un petit groupe de doctorants propose les Journées jeunes chercheurs (JJC). Leur idée : ouvrir un espace de discussion entre jeunes chimistes, biologistes et physiciens d'une part, et informer les jeunes chercheurs sur les différentes carrières envisageables après la thèse d'autre part. Leur projet inclut l'invitation de trois anciens thésards présentant leurs parcours dans la recherche académique, l'industrie et le secteur institutionnel. Cette initiative bénéficie également aux organisateurs : *« Les Journées jeunes chercheurs de l'IECB est un évènement organisé par et pour les jeunes chercheurs, explique Daniel Da Silva, président du comité d'organisation de l'édition 2011.*

*L'IECB nous laisse carte blanche. Nous choisissons les intervenants, sollicitons les sponsors et assurons la logistique. Pour nous, c'est l'occasion de démontrer des compétences scientifiques, organisationnelles et relationnelles essentielles dans une carrière de chercheur. »*

Labellisées par Interbio depuis 2010, les Journées jeunes chercheurs de l'IECB, au départ destinées à la communauté bordelaise, sont désormais ouvertes aux doctorants et postdoctorants du sud-ouest européen. Les organisateurs des dernières JJC, qui se sont tenues les 19 et 20 mai 2011 à l'IECB, ont donc accueilli leurs homologues occitans, catalans valenciens et portugais lors de l'évènement, qui a de nouveau fait salle comble.

Pierre-Emmanuel Gaultier

*Le comité d'organisation 2011 des Journées jeunes chercheurs IECB*



**DANIEL DA SILVA**

FRANCE

Sous la direction de Martin Teichmann, dans l'équipe Transcription et tumeurs, Daniel étudie les fonctions de deux isoformes de l'ARN polymérase III humaine.



**ROSINA GIORDANO**

URUGUAY

Thésarde dans l'équipe Regulation et évolution du génome, dirigée par Denis Dupuy, Rosina a développé un nouvel outil pour la construction de nématodes transgéniques.



**FILIPA CURADO**

PORTUGAL

Thésarde dans l'équipe d'Elisabeth Génot (Signalisation cellulaire), Filipa étudie les modifications du comportement des cellules endothéliales dans des pathologies vasculaires d'origine génétique.



**SIMON DAWSON**

ANGLETERRE

Ce postdoctorant de l'équipe d'Ivan Huc cherche à synthétiser et à évaluer des composés thérapeutiques, notamment pour des thérapies anticancéreuses et antibiotiques.



**LEYLA EL AYOUBI**

LIBAN

Au sein de l'équipe Transcription et tumeurs où elle poursuit sa thèse, Leyla étudie un sous-complexe spécifique de l'ARN polymérase III humaine impliqué dans la tumorigénèse.



**AMANDINE RENAUD DE LA FAVERIE**

FRANCE

Thésarde dans l'équipe de Jean-Louis Mergny, son sujet de recherche concerne les aptamères d'une conformation particulière d'ADN et d'ARN : les G-quadruplexes.



**NEIL OWENS**

CANADA

Neil est postdoctorant dans l'équipe de Gilles Guichard. Il cherche à synthétiser et évaluer des mimes de protéines pour la thérapie anticancéreuse.



**ISABEL EGANA**

ESPAGNE

Sous la direction d'Elisabeth Génot, Isabel effectue une thèse qui vise à vérifier si des structures particulières d'actine découvertes dans les cellules endothéliales en culture sont formées dans les vaisseaux.



**PHON LANG THAO TRAN**

VIETNAM

Thésarde dans l'équipe Structures inhabituelles d'acides nucléiques dirigée par Jean-Louis Mergny, Thao étudie la stabilité et la formation des G-quadruplexes, une structure particulière d'ADN ou d'ARN.



**THOMAS DAUBON**

FRANCE

Postdoctorant au laboratoire Signalisation cellulaire dirigé par Elisabeth Génot, Thomas étudie les circuits cellulaires qui font apparaître des structures d'actine affectant la paroi aortique.



# Face au cancer, on est plus fort ensemble!

La Ligue est le 1<sup>er</sup> financeur privé et indépendant  
de la recherche en cancérologie en France

## NOS MISSIONS EN AQUITAINE - CHARENTES

- Information - Prévention - Dépistage
- Actions pour les malades et les proches
- Aide à la recherche : *fondamentale, clinique, épidémiologique, sciences humaines et sociales*

***Je soutiens la Ligue,  
je fais un legs, je fais un don***

8€    20€    40€    50€    90€    Selon mes possibilités : ..... €

Je règle par chèque bancaire à l'ordre de la LIGUE CONTRE LE CANCER

Mes coordonnées :

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Code Postal : .....

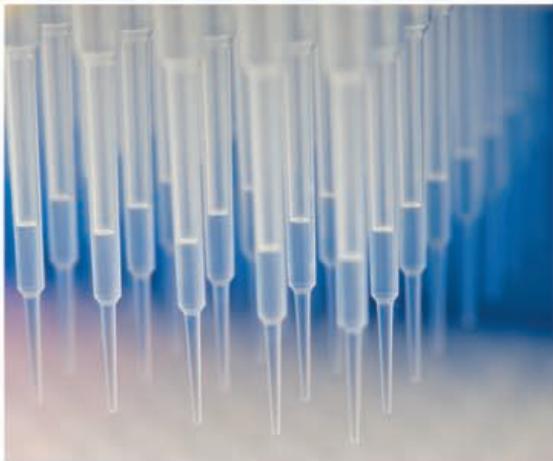
Ville : .....



[www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)  
don en ligne sécurisé

DÉDUCTION FISCALE  
66% du revenu imposable





# La Recherche à la Ligue Aquitaine - Charentes

Premier financeur indépendant de la recherche contre le cancer, la Ligue développe dans la continuité une politique d'aide selon trois axes complémentaires :

- le soutien aux laboratoires
- la recherche auprès des malades
- le soutien aux jeunes chercheurs

En 2009, le montant global du financement alloué par les **Comités Départementaux d'Aquitaine et des Charentes** s'est élevé à **375 000 euros**.

En 10 ans, les comités de la **Dordogne, de la Gironde, des Landes, de Lot et Garonne, des Pyrénées Atlantiques, de la Charente et Charente-Maritime** ont alloué **4,2 millions d'euros** à l'aide aux projets de recherche régionaux.

Vous pouvez trouver les coordonnées de chacun de ces comités en cliquant sur :

<http://www.ligue-cancer.net/>

Si vous souhaitez déposer des demandes d'aides à la Recherche régionale, merci de bien vouloir envoyer vos dossiers avant le 10 septembre :

**Comité de la Gironde**

6, rue Terrasson - 33800 Bordeaux

## *Chercher pour guérir...*

La Ligue contre le cancer **finance** les meilleurs équipes de chercheurs et **développe** des programmes innovants comme la **Carte d'Identité des Tumeurs (CIT)®**.

Ce programme doit permettre pour chaque patient :

- de préciser le diagnostic
- de prédire la réponse aux traitements et l'évolution de la pathologie
- d'améliorer le suivi pendant et après traitement

Le CIT® implique 60 équipes de recherche et propose une des plus grandes bases de données de tumeurs en Europe.

Nouveau site internet destiné à la communauté scientifique :

<http://cit.ligue-cancer.net/>

## DOSSIER

# RESEAU INTERBIO : INNOVATION ET BIOTECHNOLOGIES DANS LE SUD-OUEST EUROPEEN

Initié en 2009, le projet Interbio a pour mission de doper l'innovation dans le domaine des biotechnologies. Ce réseau scientifique du sud-ouest européen réunit dans une même boucle les acteurs de recherche académique et les entreprises de Toulouse, Barcelone, Valence, Lisbonne et Bordeaux. Le projet, coordonné en Aquitaine par l'IECB, est structuré autour de trois grandes priorités : favoriser l'émergence de collaborations scientifiques interdisciplinaires, organiser un réseau de plateformes technologiques et promouvoir les partenariats public-privé à l'échelle inter-régionale.



Tout part d'une idée simple : rassembler dans un même réseau tous les acteurs de l'innovation en biologie et santé du sud-ouest européen. La France, l'Espagne et le Portugal affichent en effet des performances très inférieures à celles de leurs voisins scandinaves en matière d'innovation dans le secteur des biotechnologies. « Nous sommes confrontés aux mêmes problèmes. Nos territoires, nos cultures et nos intérêts économiques sont proches. Le concept d'Interbio est de développer une approche commune qui nous permette de rester compétitifs », explique Alain-Michel Boudet, coordinateur du projet Interbio. Une idée qui tombe à pic. Jean-Jacques Toulmé, directeur de l'IECB, est un converti de la première heure :

« Recherche interdisciplinaire, plateformes technologiques, valorisation et transfert de technologie, ouverture européenne... Alain-Michel a prononcé des mots clés lorsqu'il est venu présenter Interbio à l'IECB. Nous nous sommes tout de suite retrouvés dans ce projet. »

## PORTRAIT >

### ALAIN-MICHEL BOUDET

LE CHEF D'ORCHESTRE



© Damien Cabrol.

Pour certains, la retraite n'est pas de tout repos. En 2009, alors qu'il laisse derrière lui sa carrière de professeur de biologie végétale à l'université Paul Sabatier de Toulouse, Alain-Michel Boudet lance Interbio, un projet à son image, tourné vers la biologie, l'interdisciplinarité et la coopération européenne.

Ce Toulousain d'origine, docteur ès sciences en biologie, commence à enseigner à l'université Paul Sabatier en 1965 et devient professeur à l'Institut universitaire de France en 1997. Auteur de plus de 190 publications, de plusieurs ouvrages édités et de 5 brevets, Alain-Michel Boudet est un spécialiste de la lignine, une substance qui, avec la cellulose, forme les parois qui entourent les cellules végétales. Ses recherches en biochimie, en biologie moléculaire et en ingénierie génétique visent à contrôler le processus de lignification, soit pour augmenter la teneur en lignine (pour renforcer le bois, par exemple), soit pour la diminuer (pour faciliter la transformation du bois en papier ou rendre les fourrages plus digestes).

Ses activités scientifiques le conduisent à effectuer plusieurs séjours de longue durée en Angleterre, en Allemagne, aux Etats-Unis et en Belgique. Européen convaincu, il s'implique rapidement dans la coordination de programmes scientifiques et pédagogiques européens. Il reçoit d'ailleurs à ce titre le prix Tate and Lyle de la Société européenne de phytochimie en 1987 et le prix Erasmus des Commissions des communautés européennes en 1990. Successivement directeur d'UFR, directeur d'unité de recherche et directeur d'institut fédératif de recherche, il prend en charge en 2002 une mission de développement des biotechnologies en Midi-Pyrénées. Dans ce contexte, il initie la création d'un centre de recherche interdisciplinaire en biologie à Toulouse : l'Institut des technologies avancées en sciences du vivant (ITAV). A la manière de l'IECB, l'idée est de rassembler sur un même site des équipes de recherche de disciplines différentes, des plateformes technologiques, ainsi qu'une pépinière d'entreprises dédiée aux biotechnologies. Lorsqu'il quitte l'ITAV en 2009, Alain-Michel Boudet poursuit son engagement à l'échelle européenne avec le projet Interbio : « J'ai toujours été intéressé par les échanges interculturels. Ils suscitent de nouvelles idées. Interbio est pour moi une affaire de convictions, de curiosité et de service à la communauté. »

Pierre-Emmanuel Gaultier

## Toulouse, Barcelone, Valence, Lisbonne et Bordeaux dans une même boucle

Alain-Michel Boudet, professeur de biologie végétale à Toulouse, raconte la genèse du projet : « *Interbio s'est d'abord constitué autour du triptyque Toulouse-Bordeaux-Barcelone. L'université Paul Sabatier disposait d'une expertise dans la gestion de projets européens. J'avais rencontré Jean-Jacques Toulmé lors de réunions auxquelles nous participions en tant que directeurs de structures atypiques, et je savais que l'idée lui plairait. D'autre part, Biocat, le bio-cluster catalan, très dynamique et bien organisé, était un partenaire incontournable.* » Par la suite, le chercheur convainc sans effort FIVEC, un pôle de compétitivité de la région de Valence, et l'ITQB, un centre de recherche de Lisbonne très similaire à l'IECB, de rejoindre le consortium. Le projet est lancé fin 2009, dans le cadre du programme de coopération interrégional du sud-ouest européen (SUDOE) et reçoit un financement de 1,5 million d'euros du fonds européen de développement régional (FEDER).



© Biocat

► Biocat, partenaire de l'IECB dans le cadre du projet Interbio, rassemble tous les acteurs du secteur des biotechnologies, de la biomédecine et des technologies médicales en Catalogne.

## Favoriser l'interdisciplinarité dans la recherche et l'enseignement

Le premier objectif du projet Interbio est de susciter des collaborations scientifiques et des activités pédagogiques interdisciplinaires. « *L'interdisciplinarité est indéniablement le lieu de la recherche créative. C'est pour cette raison que le projet Interbio, bien qu'axé sur la biologie, n'est pas thématisé, afin de privilégier l'ouverture interdisciplinaire* », explique Alain-Michel Boudet.

Depuis 2010, les réunions scientifiques s'enchaînent. Ces rencontres, organisées à Valence, Lisbonne et Barcelone, ont permis de faire émerger une douzaine de projets de recherche collaboratifs. Pour Nerea Alonso, coordinatrice Interbio en Catalogne, « *Interbio joue le rôle d'accélérateur. Au sein d'une même discipline, les chercheurs savent identifier et mettre en œuvre des collaborations internationales. C'est beaucoup moins évident dans un contexte interdisciplinaire. Interbio offre un cadre et des ressources pour que des équipes complémentaires et géographiquement proches se rencontrent et travaillent ensemble.* » Les partenariats initiés dans le cadre d'Interbio ont vocation à devenir pérennes. Ainsi, le projet collaboratif entre le Dr Ivan Huc, chef de projet à l'IECB, et le Dr Miriam Royo Exposito, du Parc scientifique de Barcelone, dépasse maintenant le cadre d'Interbio. Les chercheurs ont déposé en février 2011 une candidature conjointe pour un programme européen Marie Curie Initial Training Networks 2011 (ITN), afin de renforcer les échanges d'étudiants entre leurs laboratoires. En marge des collaborations scientifiques, sessions de formation et écoles d'été à destination des professionnels et des étudiants ont été organisées. En septembre 2011, Toulouse et Barcelone proposeront à nouveau l'école d'été Médicaments : de l'idée au marché. Pour Ijsbrand Kramer, qui assure la coordination du groupe de tâches Recherche et enseignement interdisciplinaire, « *la pertinence d'un réseau interrégional ne fait pas de doute au plan pédagogique. Sur des thématiques très pointues, nous pouvons sélectionner les meilleurs intervenants* ».

## Mutualiser les équipements et les expertises technologiques

Le deuxième objectif du projet Interbio consiste à mutualiser les équipements et les expertises techniques au travers d'un réseau de plateformes technologiques. Les instruments scientifiques sont coûteux, de plus en plus spécifiques et deviennent rapidement obsolètes. Le réseau Interbio permet d'élargir le nombre d'utilisateurs afin d'optimiser l'utilisation des appareils. Les ressources technologiques disponibles dans le périmètre du projet ont été répertoriées (voir le site internet [www.interbio-sudoe.eu](http://www.interbio-sudoe.eu)). D'après Claudio Gomes, chef de projet en biologie structurale à l'ITQB et coordinateur du groupe de tâche Plateformes technologiques pour Lisbonne, « la cartographie des plateformes technologiques nous a appris deux choses. La première, c'est que les différentes régions Interbio disposent d'équipements assez similaires. La seconde, c'est que malgré des équipements similaires, chaque plateforme technique dispose d'expertises spécifiques. C'est donc du côté de l'expertise et du savoir-faire que se joue la complémentarité. » En 2011, Interbio propose donc des bourses de mobilité afin de favoriser les échanges de techniciens et d'ingénieurs entre plateformes technologiques.



© Hugo Botelho

› Le Dr Claudio Gomes, chef de projet en biologie structurale à l'ITQB (Portugal), coordonne le groupe de tâche Plateformes technologiques à Lisbonne.

## PORTRAIT ›

### IJSBRAND KRAMER

LE PÉDAGOGUE AU PIED MARIN



© Pierre-Emmanuel Gaultier

Par un après-midi ensoleillé, il n'est pas rare de trouver un voilier sur le parking de l'IECB. Ijsbrand Kramer, professeur à l'université Bordeaux 1, oscille entre la voile et la biologie depuis son enfance à Utrecht, aux Pays-Bas. Son père, professeur en histologie et biologie cellulaire, lui offre son premier bateau à l'âge de 12 ans. Une dizaine d'années plus tard, lorsqu'Ijsbrand Kramer rentre de Liverpool avec un master de biologie cellulaire en poche, il commence d'ailleurs par enseigner... la voile, pendant près d'un an.

Mobilisé de 1982 à 1984, il effectue son service militaire à l'Institut national pour la santé publique et l'environnement des Pays-Bas (RIVM), où il travaille à la mise au point d'un vaccin contre la méningite. De retour dans le civil, il étudie pendant 4 ans les leucocytes de type neutrophile au centre de transfusion sanguine d'Amsterdam et obtient son doctorat en 1988. Il s'attache ensuite à l'étude d'une protéine jouant un rôle paradoxal dans le développement du cancer : le TGF-beta. Cette protéine peut à la fois inhiber la prolifération cellulaire et favoriser la mobilité des cellules, un facteur aggravant dans le cas de tumeurs cancéreuses. Ijsbrand Kramer développe cette thématique de recherche à Utrecht, Washington, Londres puis Bordeaux, où il rejoint l'équipe d'Elisabeth Génot à l'IECB, en 1999.

A partir de 2002, le chercheur concentre son activité sur des aspects didactiques et pédagogiques. En 2004, il édite un ouvrage sur la signalisation cellulaire, vendu à plus de 16 000 exemplaires et désormais traduit en japonais, chinois et coréen. Par la suite, il élabore un catalogue de ressources pédagogiques en ligne avec des collègues de l'université Bordeaux 1, et s'implique dans l'organisation d'écoles d'été. C'est le volet pédagogique d'Interbio qui motive Ijsbrand Kramer à s'investir dans le projet : « Un réseau d'excellence scientifique, qui plus est dans un contexte international et interdisciplinaire, est l'occasion de repenser nos parcours pédagogiques et de mettre en œuvre des actions de formation originales. Interbio peut servir de plateforme de dialogue entre l'enseignement, la recherche et le monde de l'entreprise. »

Pierre-Emmanuel Gaultier

## Transformer le savoir en innovation

Le troisième objectif du projet est d'organiser un rapprochement entre le monde académique et les entreprises, afin de faciliter le transfert de technologies. Côté chercheurs, le réseau Interbio est un vecteur d'opportunités pour valoriser des technologies innovantes qui n'auraient pas trouvé preneur à l'échelle régionale ou nationale. Pour les entreprises, l'intérêt du réseau est également de dépasser l'offre locale, afin d'accéder à de nouvelles technologies ou à des équipements non disponibles sur le territoire régional. Dans le cadre d'Interbio, les entreprises bénéficient également d'un soutien à la mobilité. Damià Tormo, directeur de la startup BiOncoTech Thérapeutics basée à Valence, revient sur son expérience: « Nous avons un composé anti-tumoral et cherchions des nanotechnologies pour sa délivrance. En Espagne, nos contacts étaient assez limités. Par le biais d'Interbio, nous avons pu choisir, parmi une quinzaine de projets, celui qui nous convenait le mieux. Et ce dans un périmètre assez restreint, ce qui facilite les échanges par la suite. » Le premier événement Interbio consacré au transfert de technologie s'est déroulé en juillet 2010 à Montpellier. Le prochain, co-organisé par l'IECB, se déroulera à Valence en novembre 2011.

Au-delà des actions mises en œuvre depuis le début du projet, Interbio affiche un bilan immatériel positif : « Pour nous, les Français, il est intéressant d'observer que les centres de recherche d'Europe du sud fonctionnent sur les mêmes

*principes que les meilleurs instituts mondiaux et conduisent des recherches de très bonne qualité. De plus, nous avons beaucoup à apprendre de nos voisins espagnols et portugais en matière de transfert de technologies », conclut Alain-Michel Boudet.*

Pierre-Emmanuel Gaultier



© Bioncotech Therapeutics

› Le Dr Damià Tormo, directeur de la startup BiOncoTech Therapeutics à Valence.

## SEMAINE INTERBIO À L'IECB



© Pierre-Emmanuel Gaultier

250 chercheurs et entrepreneurs du sud-ouest européen sont attendus pour l'Interbio week, qui se tiendra à l'IECB du 26 au 30 juin 2011. Au programme, trois événements scientifiques d'envergure internationale, ouverts et gratuits pour les étudiants, les personnels des centres de recherche et les entreprises d'Aquitaine.

Une conférence internationale sur les nouvelles approches thérapeutiques à l'interface chimie-biologie, intitulée « Rethinking targets for therapeutic intervention », occupera les trois premiers jours. Le 29 juin, une soixantaine de chercheurs, ingénieurs et entrepreneurs intéressés par les principes et les applications possibles de la microfluidique se réuniront à l'IECB pour un atelier technologique. L'Interbio week s'achèvera le 30 juin avec l'atelier du Club ARN de Bordeaux, animé par quatre conférenciers de renommée internationale, venus des Etats-Unis, d'Allemagne et de Suisse. Plus d'informations sur le site internet de l'Interbio week : [www.iecb.u-bordeaux.fr/interbioweek](http://www.iecb.u-bordeaux.fr/interbioweek).

Un mois après les Journées jeunes chercheurs de l'IECB (p. 36), cette semaine d'échanges interdisciplinaires sera l'occasion d'initier de nouveaux projets collaboratifs dans cadre d'Interbio. Elle donnera également à l'IECB l'opportunité de démontrer à ses partenaires la qualité de ses expertises scientifiques et techniques.

## TROIS QUESTIONS À THIBAUT RICHEBOIS

DIRECTEUR DE LA RECHERCHE, DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET  
DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIE AU CONSEIL RÉGIONAL D'AQUITAINE



© Pierre-Emmanuel Gaultier

*En quoi consiste la politique du Conseil régional en matière d'innovation dans le secteur des biotechnologies et de la santé ?*

La stratégie de la Région est de travailler sur un rapprochement entre l'industrie et le monde académique, et d'insuffler une dynamique partenariale qui, lorsqu'une certaine masse critique est atteinte, peut aboutir à la formation de clusters ou pôles de compétitivité. C'est le cas par exemple dans le champ de l'informatique de santé, avec le pôle TIC-Santé, qui représente à lui seul 45 % du potentiel national dans ce domaine. A une échelle moindre, la filière pharmaceutique est en train de se structurer en Aquitaine, avec la création du GIE Bordeaux recherche clinique. Ce groupement d'intérêt économique associe la CCI de Bordeaux, des entreprises innovantes – Fluofarma, Alienor Farma, Galenix Innovations, etc. – soutenues dans leur création ou leur développement par le Conseil régional et des institutions clés dans le champ de la recherche clinique en Aquitaine : l'université Bordeaux Segalen, l'Institut Bergonié et le CHU de Bordeaux.

Dans d'autres domaines, comme les neurosciences, l'Aquitaine bénéficie d'un potentiel académique important, mais ne dispose pas encore du tissu industriel approprié. Les efforts du Conseil régional portent alors en premier lieu sur la structuration de la communauté scientifique, afin qu'elle soit plus lisible, par exemple avec la création du

*Neurocampus. Ces efforts s'accompagnent d'actions visant à favoriser la valorisation de la recherche et à attirer les entreprises du secteur en Aquitaine. Parmi les filières académiques que la Région soutient et qui sont susceptibles de nourrir le tissu économique local dans les années à venir, on peut citer l'imagerie médicale, avec le Bordeaux Imaging Center et le LabEx TRAIL. Il y a également la filière laser et optique, qui peut donner lieu à de nombreuses applications médicales. Mais aussi la cancérologie (nous venons de créer une chaire d'excellence à l'Institut Bergonié), la rythmologie cardiaque autour du Pr Haïssaguerre et son projet d'institut hospitalo-universitaire, et bien sûr l'interface chimie-biologie, avec l'IECB.*

*Quel est l'intérêt d'un projet comme Interbio ?*

L'Aquitaine mène une politique ambitieuse et offensive en matière de recherche et elle a besoin de partenaires. Interbio contribue à renforcer une dynamique de réseau qui a déjà été initiée avec nos voisins proches, comme la région Midi-Pyrénées et l'Euskadi. Ce type de partenariats privilégiés, entre des territoires et des acteurs proches et complémentaires, est source d'opportunités. La coopération transfrontalière suppose également une filière structurée et lisible au plan régional. Nous avons tout intérêt à ce que l'IECB suscite un effet d'entraînement auprès des acteurs aquitains de l'innovation à l'interface chimie-biologie.

*L'IECB a donc vocation à jouer un rôle de moteur à l'échelle régionale ?*

Depuis plus de 10 ans, Alain Rousset soutient le projet de l'IECB parce qu'il y voit un moyen de rester en avance et de gagner en compétitivité à l'interface chimie-biologie. Aujourd'hui, au plan scientifique, la pertinence de l'approche pluridisciplinaire développée à l'IECB est avérée. Nous nous réjouissons que l'institut se positionne désormais au plan régional et européen en entraînant dans son sillage les entreprises et les centres de recherche d'Aquitaine.

Pierre-Emmanuel Gaultier

# L'INVISIBLE À PORTÉE D'ATOME

*La plateforme de biologie structurale offre des outils de recherche uniques en Aquitaine. Cette mutualisation des moyens techniques assure un niveau de recherche indispensable pour rester dans le peloton de tête de la recherche mondiale.*

Au rez-de-chaussée de l'Institut européen de chimie et biologie de Bordeaux règne la transparence ! On y trouve la plateforme de biologie structurale dont la mission est de « voir l'invisible ». Une protéine se fixe sur un fragment d'ADN ou d'ARN : on la voit ! Un cristal croît : on le voit ! « *La biologie structurale, c'est une discipline qui permet d'observer et de modéliser la structure, l'assemblage et les interactions des molécules et des macromolécules biologiques, aussi bien en solution qu'aux interfaces, tant in vivo qu'in vitro* », explique Brice Kauffmann, coordinateur technique de la plateforme de biologie structurale de l'IECB. « *Aujourd'hui, nous sommes dans l'ère de la biologie intégrative complète Sébastien Fribourg, le directeur scientifique. Nous devons répondre à de nombreuses questions grâce à différentes méthodes d'analyse, et surtout en confrontant les expertises de biologistes, de chimistes, de physiciens et de mathématiciens. Cette nouvelle approche moderne et pluridisciplinaire de la biologie cherche à décrire le plus précisément possible les nombreux mécanismes élémentaires du vivant, dans un contexte spatio-temporel. Et ce en répondant à la question : pourquoi et comment cette réaction, à cet endroit et à cet instant ?* » Pour ce faire, les chercheurs empruntent des

chemins technologiques dignes de scénarii de science-fiction : résonance magnétique nucléaire (RMN), résonance plasmonique de surface (SPR), cryo-tomographie, etc. Au total, 7 grandes catégories de techniques réunies à l'IECB dans le seul but de scruter la molécule, l'atome, leurs assemblages, leurs mouvements... dans les moindres recoins cellulaires. Cette infrastructure bénéficie du label IBISA émergent (Infrastructures en biologie santé et agronomie), qui garantit une démarche de qualité aux yeux des financeurs et des utilisateurs. La structure est une composante du centre de Génomique fonctionnelle Bordeaux (voir p. 47). A ce titre, elle offre ses services à l'ensemble de la communauté scientifique pour faciliter l'accès à une technologie de pointe. « *C'est l'un des principaux objectifs du concept des plateformes technologiques*, précise Sébastien Fribourg. *Elles permettent d'amortir des investissements extrêmement coûteux, le prix des appareils atteignant souvent des sommets : 8 millions d'euros pour la RMN, 1 million pour les montages de diffraction des rayons X. Nous offrons des prestations uniques en Aquitaine.* » Quatre-vingt-cinq pour cent des utilisateurs appartiennent à des laboratoires de recherche publique. Les autres clients sont issus de l'industrie (pharmaceutique, agroalimentaire, etc.). La recherche est désormais une compétition scientifique. Pour rester dans la course internationale, les chercheurs doivent utiliser du matériel de plus en plus performant. « *Ces techniques font partie d'un continuum de caractérisation classique, incontournable pour publier dans des revues internationales telles que Nature ou Science* », explique Brice Kauffmann. « *La course à la bécane* », comme l'appellent certains scientifiques, révolutionne la recherche.



© Yves Théobald

► Cécile Courrèges et Axelle Grelard, ingénieures RMN, devant le spectromètre RMN 800MHz (Bruker®) de l'IECB.

Au même étage se trouve un des instruments phare de la plateforme de biologie structurale : un aimant de 4 mètres de haut qui génère un champ magnétique 400 000 fois plus puissant que celui de la terre. « Nous disposons de 7 spectromètres RMN à l'IECB, expliquent en chœur Cécile Courrèges et Axelle Grelard, les deux ingénieures responsables des instruments. Et elles précisent : le spectromètre 800MHz, en plus d'être plus puissant que nos autres appareils, est équipé d'une cryosonde permettant un gain en sensibilité important. Avec cette résolution et cette sensibilité, il est possible de travailler sur des quantités de matière faible et des structures chimiques ou biologiques de grande taille ». Cet appareil hors norme est intégré au réseau des Très grands instruments de recherche en RMN du CNRS (TGIR RMN). Géré conjointement par l'IECB et CBMN (UMR5248), il est mis à la disposition de la communauté scientifique pour 30 % de son temps opérationnel. Erick Dufourc, directeur de CBMN, ancien chef de projet à l'IECB et spécialiste de la RMN des solides, explique : « Nous comptons parmi les 6 sites français de très haut champs magnétiques. L'ouverture de l'appareil aux équipes nationales, internationales et à l'industrie, ainsi que la sélection des projets de recherche par un comité externe, nous assurent un rayonnement scientifique important. »

Didier Dubrana & Pierre-Emmanuel Gaultier

## ELICE UN NOUVEAU PROJET D'AVENIR

Le projet ELICE (pour *Electron imaging center*) vise à mettre à la disposition de la communauté scientifique bordelaise des techniques d'investigation encore plus performantes : la cryo-tomographie électronique (cryo-TEM) et la diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS). Brice Kauffmann explique : « Nous montons ce projet qui demande un financement de 8 millions d'euros afin de mener des études structurales de nano-complexes biologiques ou synthétiques dans les domaines des sciences de la santé et des matériaux. » Cela permettra d'accéder à un niveau de détail subatomique inaccessible jusqu'alors par ces techniques (situé entre 5 et 15 Angströms). La biologie structurale vise en effet à intégrer les connaissances des structures à différents niveaux de résolution. Ce matériel pourrait donc permettre d'établir un continuum d'imagerie sur le campus universitaire de Bordeaux, allant de la molécule au petit animal. Le projet sera soumis à l'appel à projets « Equipements d'excellence ». Doté au total d'un milliard d'euros, cet appel, conduit par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, permettra aux laboratoires français d'acquérir des équipements scientifiques de pointe pour réaliser des travaux de recherche au meilleur niveau mondial. A suivre...

Didier Dubrana

# TROIS QUESTIONS À JEAN-YVES LALLEMAND

*En 1997, Jean-Yves Lallemand, professeur à l'école Polytechnique et directeur de recherche au CNRS, fonde l'Institut européen de chimie et biologie. Il porte le projet jusqu'en 2000, avant de prendre la direction de l'Institut de chimie des substances naturelles, le plus grand laboratoire de chimie en France, situé à Gif-sur-Yvette. Aujourd'hui directeur de recherche émérite au CNRS et membre de l'Académie des sciences, il continue à s'investir dans l'IECB en tant que membre du conseil scientifique international.*



© B. Eymann - Académie des sciences

## **Comment un projet atypique tel que l'IECB a-t-il émergé ?**

Lorsqu'on m'a proposé le projet, on m'a donné carte blanche sur les conditions de fonctionnement de l'institut. C'était l'opportunité de créer quelque chose de différent, en s'appuyant sur des modèles qui avaient déjà fait leurs preuves à l'étranger : le Scripps Research Institute aux Etats-Unis, l'EMBL en Europe et le Riken Institute au Japon.

Le premier principe que j'ai retenu, c'est la mobilité. Je suis convaincu qu'il est difficile de rester un bon chercheur de 25 à 65 ans, surtout en restant dans le même laboratoire. L'idée de départ était donc d'offrir des contrats à durée limitée, favorisant ainsi le lancement de jeunes équipes. Les deux ou trois premières années, l'institut fournirait des moyens importants, tant en équipement qu'en ressources humaines. Les équipes devraient ensuite trouver progressivement leurs financements propres et quitter l'institut au bout de dix ans.

L'interdisciplinarité et l'excellence étaient également des notions centrales dans le projet de l'IECB. Le Scripps a lui-même été fondé sur cette idée simple : on rassemble les meilleurs dans des domaines différents et on laisse faire ! En France, dans les années 90, la chimie et la biologie semblaient séparées par des frontières quasi infranchissables. L'IECB devait établir une interface entre ces deux disciplines. Pour garantir un recrutement interdisciplinaire de haut niveau, nous avons constitué avec Léon Ghosez un conseil scientifique international réunissant des grands noms de la chimie et de la biologie, venus du Scripps, d'Oxford, de Cambridge... L'idée était de se donner les moyens d'attirer les gens les plus brillants.

## **Quel regard portez-vous sur l'évolution de l'IECB depuis sa création ?**

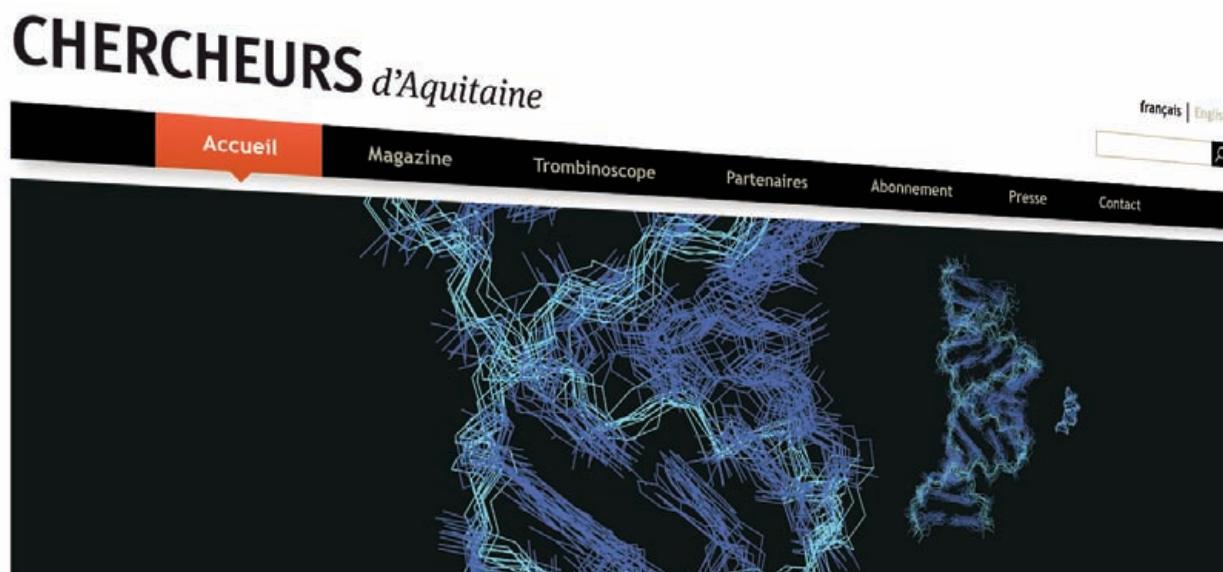
Le démarrage a été laborieux. Le manque de moyens rendait les recrutements difficiles. Mais les choses se sont améliorées d'année en année, et les derniers recrutements sont très satisfaisants. Jusqu'en 2008, je m'inquiétais de savoir si la règle des dix ans allait être respectée. Sans le roulement des équipes, l'institut perdait tout son sens. Mais sous la conduite de Jean-Jacques Toulmé, l'IECB a tenu bon. Et les anciennes équipes sortent au fur et à mesure pour laisser place à de nouveaux projets. La reconnaissance internationale est également au rendez-vous. J'ai de très bons échos de personnes qui sont venues à l'institut et ont été impressionnées par la qualité de la recherche qui s'y conduit.

## **Comment voyez-vous l'IECB dans les années à venir ?**

Mon souhait est que l'institut poursuive son développement en s'enrichissant de nouvelles compétences, comme la bioinformatique et la physique. Bien sûr, pour attirer les meilleurs, l'IECB devra être capable de proposer des contrats attractifs. Il y a quinze ans, il était inconvenant de dire que l'excellence a un prix. Aujourd'hui, les mentalités ont changé et la recherche publique s'aligne sur les standards internationaux. Je souhaite donc que les tutelles de l'IECB – les universités Bordeaux 1 et Bordeaux Segalen, le CNRS et l'Inserm – continuent à soutenir cette pépinière de jeunes talents et retiennent les meilleurs d'entre eux en Aquitaine.

Pierre-Emmanuel Gaultier

# WWW.CHERCHEURSDAQUITAINE.COM



*CHERCHEURS d'Aquitaine ce n'est pas seulement un magazine. C'est aussi un site internet : [www.chercheursdaquitaine.com](http://www.chercheursdaquitaine.com)*

Fidèle à la version papier, le site a pour objectif de faire découvrir le travail des chercheurs, souvent méconnu. Il aborde les grandes thématiques scientifiques en lien avec notre région : neurosciences, œnologie, aéropatiale, anthropologie, sociologie, ...

Vous retrouverez sur le site, l'intégralité des différentes revues déjà parues. Les numéros sont téléchargeables sous format PDF et tous les articles et dossiers sont accessibles dans les archives.

Mais c'est aussi un formidable outil pour favoriser les échanges entre laboratoires nationaux et internationaux. Le site devient ainsi une plateforme où chacun (thésards, post-docs ou chercheurs en poste, ...) peut déposer une offre ou une demande d'emploi.

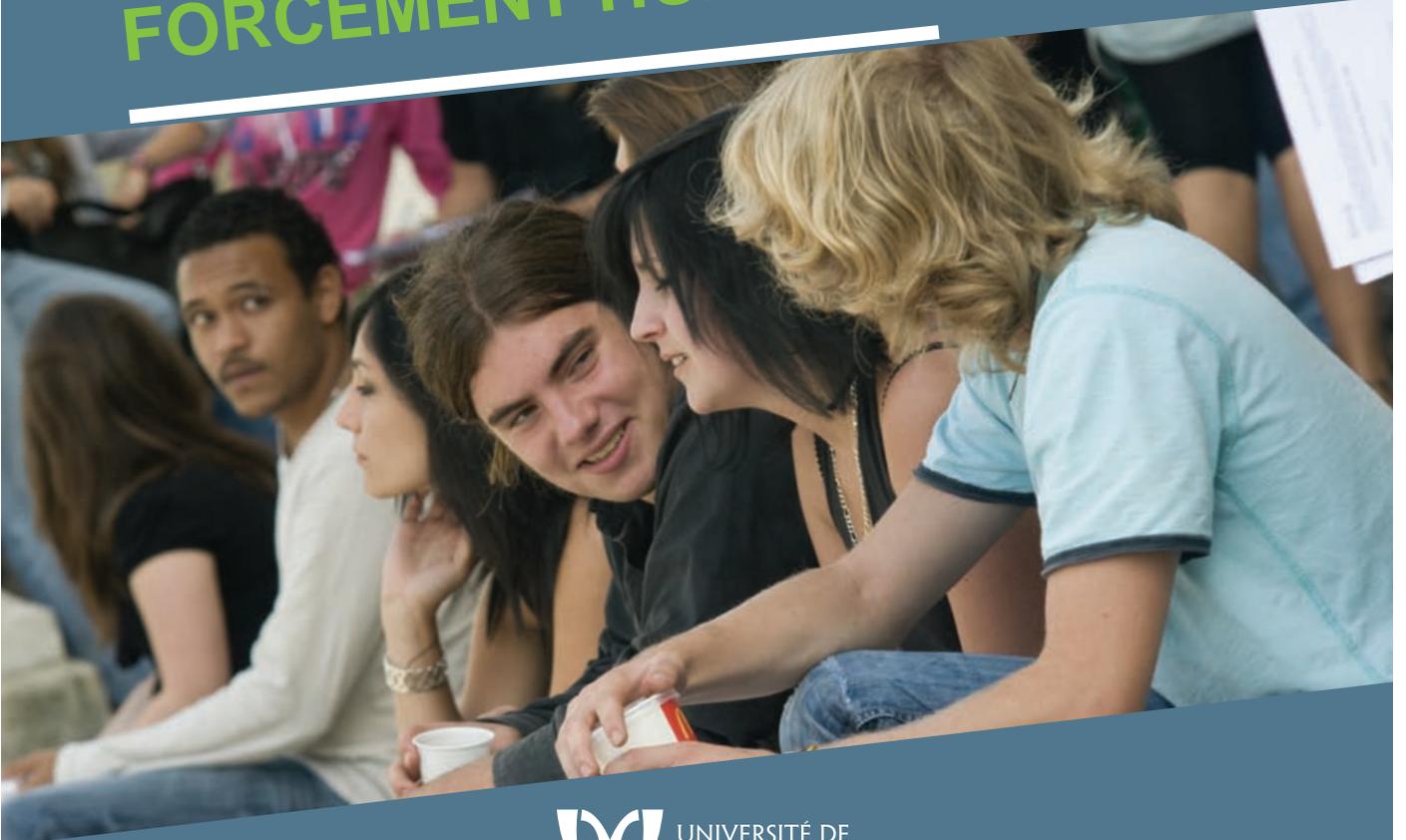
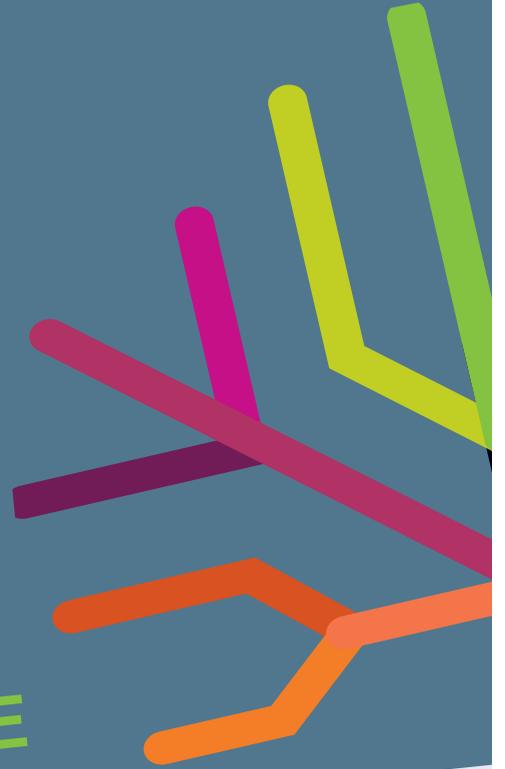
Enfin, le site vous fera découvrir les visages des hommes et femmes qui font la recherche en Aquitaine, grâce au trombinoscope complété numéro après numéro.

Et pour rester en lien avec le magazine entre deux éditions, vous pouvez vous abonner à la Newsletter.



UNIVERSITÉ  
BORDEAUX  
SEGALÉN

MÉDICALE...  
SCIENTIFIQUE...  
HUMANISTE...  
**FORCÉMENT HUMAINE**



UNIVERSITÉ DE  
BORDEAUX