

iRTSV



énergie atomique • énergies alternatives

Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant
Fonctions intégrées des protéines - Du vivant aux nanotechnologies

Direction des Sciences du Vivant

L'iRTSV : un nouveau visage pour de nouveaux objectifs

Thématique n° 09

Hiver 2010 - 2011

Editorial

Jérôme Garin,
Chef de l'iRTSV
Page 1

BCI

Jean-Jacques Feige
Page 2

BGE

Xavier Gidrol
Page 3

CBM

Stéphane Ménage
Page 4

PCV

Norbert Rolland
Page 5

Éditorial

Je suis heureux d'avoir l'opportunité, par le biais de cette lettre scientifique, d'adresser à chacun de vous mes vœux les plus sincères. J'espère de tout cœur que l'année 2011 vous apportera beaucoup de bons et très beaux moments à partager avec vos collaborateurs et tous ceux qui vous sont proches.

Je ne vous cacherai pas que, à titre personnel, j'attendais cette année 2011 avec une certaine impatience... En effet, que l'on parle des évaluations par l'AERES ou des réponses aux différents appels d'offres de l'emprunt « Investissements d'Avenir », les chantiers ont été nombreux au cours des 18 derniers mois ; je sais que beaucoup d'entre vous aspiraient à pouvoir remettre la science au premier plan de leurs occupations ! Grâce à notre mobilisation, pas moins d'une douzaine de dossiers ont été déposés dans le cadre de l'emprunt. Même si la concurrence est extrêmement rude, la qualité des projets que nous avons proposés m'incite à attendre les résultats des expertises avec confiance. Aujourd'hui, je souhaite remercier tout particu-

lièrement mon adjoint, Jacques Joyard, ainsi que les directeurs des unités, en particulier celles et ceux qui viennent d'achever leurs mandats, pour le rôle essentiel qu'ils ont joué dans l'élaboration de ces projets, et plus globalement pour leur action au cours du contrat quadriennal qui vient de s'achever.

La réflexion qui a été menée a été particulièrement riche et intéressante. En nous incitant à nous projeter 10 ans en avant et à intégrer dans notre approche la vision stratégique de l'Université Joseph Fourier, stratégie qui se décline dans les projets de l'ensemble de nos partenaires grenoblois, cette réflexion nous a permis de tracer une « feuille de route » qui marque une évolution importante pour l'iRTSV. Tout en respectant profondément l'identité et les particularités de nos quatre Laboratoires de recherche, notre action pour les prochaines années doit conduire à renforcer l'identité de l'institut autour du projet scientifique fédérateur que nous avons élaboré ensemble : « *Fonctions intégrées des Protéines ; Du Vivant aux Nanotechnologies* ». Tout en nous incitant à nous ouvrir encore plus largement à l'ensemble des équipes susceptibles de renforcer les approches multidisciplinaires qui

font la force de l'institut, ce projet fait clairement de l'IBS et du DTBS des partenaires privilégiés. Ainsi, le rassemblement de l'iRTSV, de l'IBS et de l'UVHCI autour d'un projet de Laboratoire d'excellence qui vise à mener des études « multi-échelles » sur le Vivant participe à l'identification de Grenoble comme un site particulièrement légitime en France pour mener des études intégrées dans le domaine de la Biologie et la Santé. Ce projet se trouve d'ailleurs au cœur du volet Biologie-Santé de l'Initiative d'Excellence (IDEX) porté par le PRES « Grenoble Université de l'Innovation ». De même, les prochaines années doivent nous permettre de réaliser avec le DTBS des projets ambitieux qui sauront tirer partie de la complémentarité de nos approches et de nos expertises afin d'être fortement innovants. Améliorer la connaissance que nous avons du Vivant impose de continuellement lever des verrous technologiques ; l'iRTSV et le DTBS possèdent tous les atouts pour s'inscrire dans la logique d'une telle démarche.

suite des vœux du chef d'institut en dernière page

Biologie du Cancer et de l'Infection

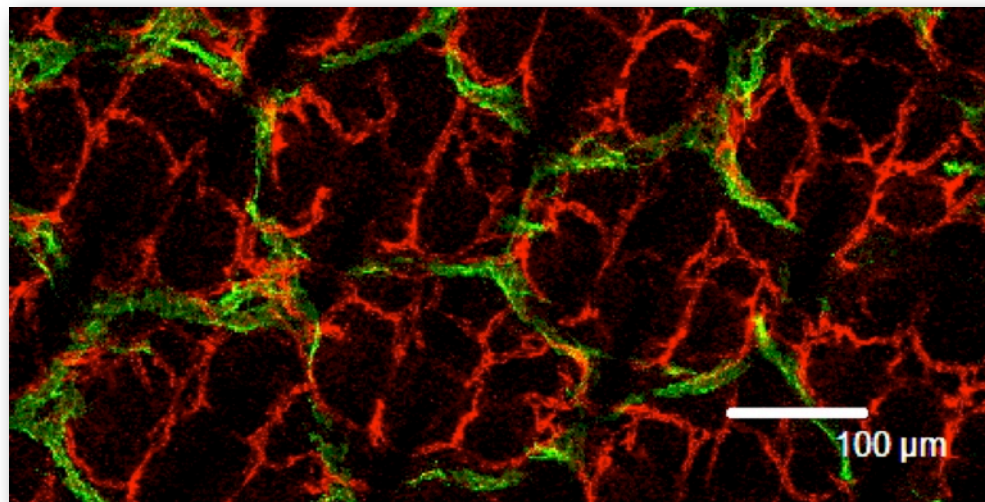
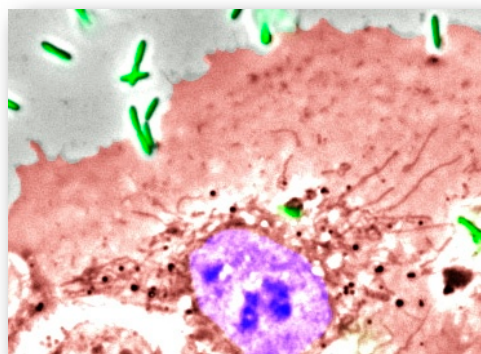
Le Laboratoire Biologie du Cancer et de l'Infection (UMR_S 1036 CEA/Inserm/UJF) est née de la réunion de plusieurs équipes de recherche de l'iRTSV qui ont souhaité s'associer pour relever ensemble quelques défis majeurs de biologie cellulaire et moléculaire dans le domaine de la santé. Ces domaines de recherche concernent d'une part les infections bactériennes et d'autre part le cancer. Nos approches méthodologiques vont de l'étude de systèmes protéiques isolés et en complexe macromoléculaire à l'étude physiopathologique de modèles animaux (essentiellement murins) de surexpression ou d'inactivation des gènes étudiés.

Nos objectifs majeurs pour les cinq prochaines années sont à la fois d'**accroître notre compréhension des mécanismes de l'infection et du cancer** au niveau moléculaire et de **développer des applications d'intérêt médical** en terme de diagnostic et de thérapeutique. Le potentiel technologique remarquable de l'iRTSV (criblage de chimiothèques, de banques de siRNAs, protéomique quantitative, nouvelles microscopies) sera un atout déterminant dans la réalisation compétitive de nos objectifs.

De façon plus détaillée, nos activités se déclinent autour des questions suivantes :

Infection

L'émergence de souches bactériennes multi-résistantes aux antibiotiques est devenue un véritable problème de santé publique. Plusieurs bactéries à Gram-négatif responsables d'infections graves comme des pneumopathies, des diarrhées ou la peste, sont concernées par ce phénomène. Une des stratégies pour combattre ce fléau est d'étudier les mécanismes moléculaires de la virulence dans le but d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de stimuler la découverte de nouveaux médicaments. BCI s'intéresse aux mécanismes moléculaires de la pathogénie bactérienne et aux réponses de la cellule à l'infection. Nous étudions au niveau fonctionnel et structural les systèmes de sécrétion impliqués dans l'export des toxines, notamment chez le pathogène modèle *Pseudomonas aeruginosa*. Les voies de signalisation, côté pathogène et côté



Les réseaux vasculaires sanguin (rouge) et lymphatique (vert) du derme de queue de souris. Les cellules endothéliales qui tapissent ces vaisseaux sont les sujets d'études du laboratoire BCI.
Confocal de l'iRTSV, grossissement x20

cellules-eucaryotes cibles ainsi que les cibles des toxines sont étudiées dans différents modèles cellulaires. Dans ce contexte, une collaboration avec l'équipe BGE/BioMics a été initiée pour cribler le kinome humain par l'approche siRNA lors d'interaction hôte-pathogène. Nous participons au programme de la DSV dans le domaine de la biosécurité en étudiant des cibles potentielles anti-infectieuses et des candidats vaccinaux de pathogènes majeurs. Les outils moléculaires issus de notre travail seront appliqués, d'une part, à la caractérisation des souches cliniques hyper-virulentes (collaboration avec le CHU de Grenoble) et d'autre part, au criblage de chimiothèques pour de nouveaux antibiotiques. Ceci implique notre collaboration de longue date avec l'IBS pour établir une connaissance complète des cibles au niveau atomique.

Cancer

Les progrès récents dans les thérapies anti-cancéreuses sont venus des thérapies ciblées. Malgré les progrès accomplis, beaucoup reste à faire dans l'identification de cibles moléculaires pertinentes et dans le développement d'inhibiteurs de ces cibles présentant un minimum d'effets secondaires. BCI a choisi de se focaliser sur deux types de cibles : les protéine-kinases dérégulées dans les cellules cancéreuses et les vaisseaux sanguins tumoraux dont la croissance est un pré-requis à la croissance et à la dissémination métastatique des tumeurs cancéreuses. Notre approche est double : comprendre les mécanismes et développer des outils diagnostiques et/ou thérapeutiques.

En collaboration avec le CHU de Grenoble et l'équipe BGE/BioMics, un criblage par siRNAs de l'ensemble des kinases du génome humain sera entrepris sur des modèles miniaturisés de cultures tridimensionnelles de cellules tumorales rénales humaines afin de déterminer la combinaison de kinases indispensables à la croissance de ces tumeurs.

Cellule endothéliale en cours d'infection par *Pseudomonas aeruginosa* (vert). En bleu le noyau de la cellule endothéliale.

Les mécanismes de l'angiogenèse sont étudiés dans le contexte physiologique tel que le développement du placenta au cours de la grossesse et le contexte pathologique, en particulier lors de l'angiogenèse tumorale. Nous focalisons nos études sur le facteur de croissance EG-VEGF et ses récepteurs PKR, le récepteur endothélial ALK1 et son ligand BMP9 et sur la VE-cadhérine, protéine constitutive des jonctions adhérentes inter-endothéliales. Le dosage sérique d'EG-VEGF, de BMP9, ainsi que des formes solubles de VE-cadhérine et d'ALK1 font l'objet de plusieurs études cliniques où leur intérêt comme marqueur diagnostique est évalué.

Par ailleurs, une nouvelle stratégie thérapeutique multi-cibles faisant appel aux propriétés biologiques anti-angiogéniques de la protéine TIS11b a été validée récemment sur un modèle de tumeurs cancéreuses murines sous-cutanées. Un modèle orthotopique de progression tumorale corticosurrénalienne développé dans notre laboratoire sera mis à profit pour affiner ce nouveau traitement anti-tumoral.

BCI est membre fondateur de deux Structures Fédératives de Recherche de l'UJF : l'iRTSV et le GIRC (Grenoble Institut de Recherche sur le Cancer). Son ambition est de continuer à progresser dans l'excellence de ses recherches, en interaction avec ses partenaires scientifiques grenoblois du CEA-G et de l'UJF et, plus largement, avec ses collaborateurs français et internationaux.

UMR_S 1036 CEA/Inserm/UJF



Jean-Jacques Feige

Directeur



Ina Attrée

Directrice adjointe

Biologie à Grande Échelle

Le Laboratoire « Biologie à Grande Echelle » (UMR_S 1038 CEA/Inserm/UJF) est une structure de recherche de l'iRTSV dont le périmètre est complètement nouveau. Ce Laboratoire réunit quatre équipes (EDyP, Biomix, Gen&Chem et OdyCell) qui ont décidé de mettre en œuvre des stratégies à grande échelle (Protéomique, interférence ARN, génétique, chemogénomique) afin de décrypter les mécanismes qui gouvernent les grandes fonctions cellulaires.

Après avoir « disséqué » les cellules pendant plusieurs décennies, les biologistes ressentent aujourd'hui le besoin d'intégrer les connaissances acquises afin d'analyser dans leur intégralité les propriétés des systèmes étudiés. Dans le cadre de travaux de recherche qui seront menés sans *a priori*, ou en intégrant des hypothèses peu contraignantes, la démarche du Laboratoire « Biologie à Grande Echelle » (BGE) consistera à caractériser finement les systèmes biologiques en accumulant des données quantitatives et temporelles, puis à perturber ces systèmes par des variations génétiques, des ligands chimiques, des stress, afin d'étudier les conséquences pour la cellule. Ainsi, le Laboratoire BGE se positionne-t-il clairement dans le domaine de la Biologie intégrative et systémique.

L'identité du Laboratoire reposera sur son activité à la pointe de l'innovation dans la conception, le développement, et la mise en œuvre d'approches à grande échelle. Une importance particulière sera donnée à la réalisation des développements qui permettront de lever les verrous technologiques susceptibles de limiter l'impact des travaux qui seront menés. Les défis identifiés concernent en particulier la miniaturisation et la parallélisation des approches, la nature et la qualité des données générées, la fouille et l'exploitation de ces données. Du fait des interactions de plus en plus fortes qui existent entre l'iRTSV et le DTBS (Département des Technologies pour la Biologie et la Santé de la DRT), le Laboratoire BGE aura un positionnement particulièrement favorable pour mener à bien ce type de projet.



Le **protéome** comme l'ensemble des protéines codées par un génome. La Protéomique étudie les protéomes ; elle fait appel à un ensemble de méthodes qui visent à définir l'identité et l'abondance des protéines présentes dans un échantillon biologique. Les protéines sont les acteurs essentiels des mécanismes moléculaires sur lesquels reposent les grandes fonctions cellulaires. L'analyse de ces grandes fonctions passe nécessairement par l'identification des protéines impliquées ; la protéomique apporte les moyens de dresser ces inventaires. Elle peut être utilisée tant au niveau fondamental qu'au niveau d'études appliquées en biologie, médecine et agriculture.

L'**ARN interférent** est une "gomme à gène". En se liant spécifiquement avec l'ARN messager (ARNm) cible, l'ARN interférent endogène ou exogène conduit à la dégradation de celui-ci et par conséquent à la disparition de la protéine correspondante.

Du fait d'un manque de moyens dans les domaines de l'informatique et de la bioinformatique, les données générées par les approches à grande échelle sont aujourd'hui largement sous-exploitées, ce qui en limite. La montée en puissance de ces disciplines constituera un objectif clair du Laboratoire BGE, objectif qui sera facilité par l'existence en interne de forces significatives dans ces disciplines, et par une collaboration étroite avec l'Inria.

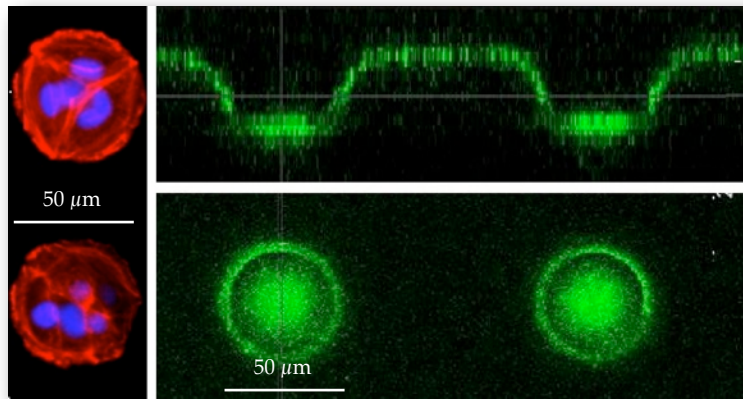
Les thématiques de recherche du Laboratoire BGE seront abordées dans le but d'accroître la connaissance des mécanismes cellulaires fondamentaux, avec une volonté forte d'accompagner ces projets de manière à permettre l'éclosion d'applications, en particulier dans le domaine de la biologie et la santé :

☑ Cancérogénèse

Les fonctions cellulaires sont influencées par le programme génétique de la cellule, mais aussi par les *stimuli* de l'environnement. Pour distinguer la part respective des déterminants génétiques et micro-environnementaux sur le devenir cellulaire, il est nécessaire de contrôler ces paramètres à l'échelle de la cellule unique. Les microtechnologies nous ouvrent ce champ d'exploration. L'équipe Biomix utilise le potentiel de la microfluidique, de la micro-fabrication et des MEMS (*MicroElectroMechanical Systems*) pour répondre à la question suivante : Quelle est la part respective des déterminants génétiques et micro-environnementaux dans la cancérogénèse ? Dans ce but, l'équipe déploiera une stratégie basée sur l'analyse systématique des effets de perturbations génétiques (**ARN interférence**) ou du microenvironnement (« *micropatterns* » de matrice extracellulaire) sur la cellule.

☑ Endocytose et compartimentation cellulaire

Les cellules eucaryotes contiennent plusieurs types de compartiments de compositions protéiques très différentes. Ces compartiments jouent des rôles



L'équipe Biomix développera son expertise et sa spécificité autour de l'espace de la biologie cellulaire qui est consacré à l'étude d'un nombre très réduit de cellules en culture 2 dimensions, 3 dimensions, ou organotypique.

essentiels dans le fonctionnement de la cellule. La voie endocyttaire correspond à un ensemble de compartiments qui permettent l'internalisation de matériel extracellulaire. Les équipes EDyP et OdyCell utiliseront la **Protéomique** pour étudier la dynamique de la voie endocyttaire. La connaissance des mécanismes moléculaires qui sous-tendent cette dynamique représente un enjeu majeur ; en effet, des dysfonctionnements endocytaires sont à l'origine de pathologies comme les maladies de surcharge lysosomale et certains cancers.

☑ Signalisation intracellulaire

Les cellules sont capables de réagir à leur environnement en mettant en jeu des réseaux de protéines ; on parle de signalisation cellulaire. L'équipe Gen&Chem utilise des approches génétiques par ARN interférence, ou de transgénèse chez la drosophile, pour identifier les protéines impliquées dans la régulation de la signalisation cellulaire. Les protéases d'ubiquitine font partie de ces protéines régulatrices. Un des objectifs de l'équipe Gen&Chem est d'apporter des connaissances fondamentales sur le rôle de ces protéases dans la signalisation pro-inflammatoire et oncogénique. La plate-forme de criblage pour des molécules bioactives (CMBA) est une composante de l'équipe Gen&Chem qui permettra de cribler des bibliothèques de petites molécules chimiques afin de rechercher celles qui sont capables d'agir sur la signalisation cellulaire en modifiant l'activité des protéases d'ubiquitine.

Petite taille, cycle de génération court, grande productivité, génome entièrement connu font de *Drosophila melanogaster* l'un des organismes modèles les plus étudiés en recherche biologique, en particulier pour le décryptage de processus physiologiques ou pathologiques conservés de la drosophile à l'Homme.

UMR_S 1038 CEA/Inserm/UJF



Jérôme Garin
Directeur



Xavier Gidrol
Directeur adjoint

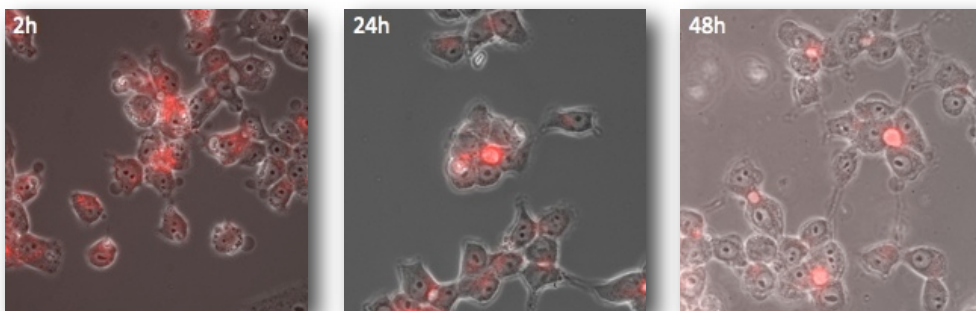
Chimie et Biologie des Métaux

Pour ce nouveau plan quinquennal, le défi scientifique du laboratoire reste les questions liées au rôle physiologique, à la structure, à la réactivité chimique et à la régulation de systèmes biologiques utilisant et transportant des ions métalliques. Le laboratoire Chimie et Biologie des Métaux aborde ces recherches par une multitude d'approches allant de la biologie moléculaire à la chimie biomimétique, approches basées sur une très grande variété de modèles biologiques (levures, eucaryotes, procaryotes). Les domaines abordés sont l'homéostasie des métaux, la biocatalyse et la catalyse bio-inspirée, domaines offrant des applications vers la santé, l'environnement et l'énergie.

Pour la prochaine période quadriennale nous proposons également d'ouvrir de nouvelles voies dans les domaines des nanotechnologies et de la « métalloprotéomique ». Ainsi, nos activités futures s'appuieront sur une **recherche fondamentale forte** dans la **chimie des métalloprotéines** (structure, activités, mécanismes), la **biologie cellulaire** et la **chimie verte** pour des développements technologiques à moyen terme. Elles se déclinent selon deux axes forts :

☑ Métaux et Santé

Il s'agit ici de *comprendre au niveau moléculaire le rôle des métaux* dans la régulation des gènes, leur trafic intracellulaire via des cascades de chaperons et de transporteurs membranaires ainsi que leur rôle dans des phénomènes d'agrégation de protéines. La démarche consiste principalement à identifier, isoler et étudier les protéines liées à ces phénomènes. Un aspect également développé insiste sur la réponse cellulaire au stress métallique. L'apport des techniques liées à la protéomique devrait être significatif dans ce travail où il s'agit par exemple d'appliquer les connaissances acquises à la recherche de cibles antibactériennes, au design de mimes chélateurs de métaux ou encore à l'étude de la toxicologie de nanoparticules.



Un chélateur du Cu(I) pour traiter les surcharges hépatiques en cuivre.

La molécule entre dans les hépatocytes, puis s'accumule dans le canalicule biliaire. Cette molécule, qui diminue effectivement la concentration de Cu(I) dans les hépatocytes en culture, pourrait servir à transférer l'excès de cuivre dans la bile.

☑ Métaux et Environnement

Au laboratoire cet axe se scinde en deux thèmes :

✓ bioremédiation ou chimie durable

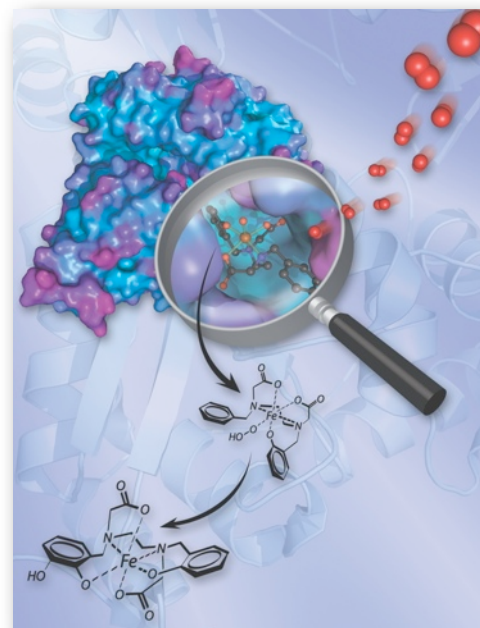
Ce domaine comprend d'une part la *recherche de solutions biochimiques pour la dépollution* de sites pollués par des métaux ou des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et, d'autre part, la mise au point de (bio)catalyseurs selon les principes de la chimie verte. Il est par exemple question de comprendre les mécanismes intimes de la spécificité de métalloenzymes de dégradation pour des HAP ou encore, de mieux comprendre au niveau moléculaire, le contrôle asymétrique de métalloenzymes existantes ou artificielles. Les applications biotechnologiques visées ici sont biodégradation des HAP et la conception de catalyseurs pour l'oxydation asymétrique.

✓ nouvelles énergies

La *compréhension des mécanismes d'activation de petites molécules* (H^+ , H_2 , O_2 , H_2O) par des métalloenzymes (hydrogénase, photosystème II, nitrogénase) est pour notre laboratoire, à la base de ce thème. Notre approche est double : d'une part, la mise au point de catalyseurs bio-inspirés ainsi que l'étude de leur fonctionnement et d'autre part, l'étude des mécanismes de métalloenzymes responsables de ce type d'activation. En particulier, l'étude de la maturation des hydrogénases nous semble primordiale pour envisager la biosynthèse d'hydrogène. Nous souhaitons appliquer les progrès acquis à la (bio)production et la photobioproduction d'hydrogène et la conception de catalyseurs pour oxydation de l'eau. Une évolution de ce thème est illustrée par la mise au point de nanofils conducteurs dans le domaine des nanosciences. Ces nano-objets sont construits selon les propriétés d'agrégation de protéines en fils ou tubes, sur lesquels sont fusionnés des métalloprotéines, assurant ainsi une chaîne de transfert d'électrons monodimensionnelle.

Couplage non covalent sur des nanotubes de carbone de complexes de nickel bisdiphosphine mimant la structure du site actif des hydrogénases. Ce matériau électrocatalytique qui ne contient pas de métaux noble à l'avantage d'être insensible au CO, polluant commun des piles à combustible.

Le laboratoire de [Chimie et Biologie des Métaux](#) a fait preuve de la pertinence de son projet depuis sa création en 2007. Il doit continuer d'évoluer pour rester un laboratoire thématique tout en améliorant sa visibilité. Enfin, le LCBM est un acteur majeur de l'Institut des Métaux en Biologie de Grenoble, contribuant ainsi à la notoriété de l'Université Joseph Fourier de Grenoble.



Un nouvel outil pour la chimie verte, une métalloenzyme artificielle combinant une protéine et un catalyseur pour donner une chimie sélective. Cet objet grâce à la cristallographie des rayons X des protéines permet de suivre une réaction chimique.

[UMR 5249 CEA/CNRS/UJF](#)



Stéphane Ménage

Directeur



Patrice Catty

Directeur adjoint

Physiologie Cellulaire & Végétale

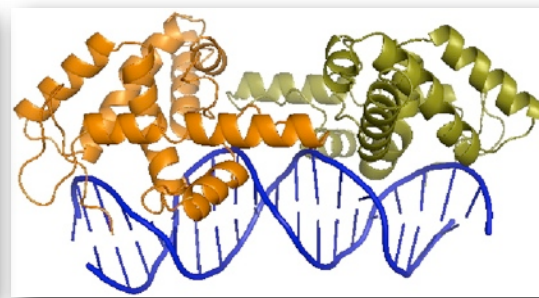
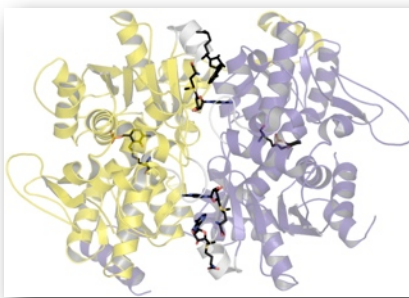
Avec plus de trente ans d'existence, le Laboratoire de Physiologie Cellulaire & Végétale persiste et signe : le cœur de métier reste « l'étude fonctionnelle des protéines à la base de la compréhension de systèmes biologiques complexes ». La structuration de la recherche au sein du laboratoire s'organise autour de deux grands axes de recherches.

L'axe « *Compartimentation cellulaire et dynamique du métabolisme* » cible la caractérisation des mécanismes qui contrôlent la biogenèse du chloroplaste et la physiologie de la cellule végétale (métabolisme monocarboné, métabolisme des lipides membranaires, adaptation de la plante aux contraintes environnementales abiotiques en particulier). L'axe « *Bases moléculaires de la morphogénèse* » intègre la compréhension des bases physiques qui contrôlent l'organisation du cytosquelette et la morphogénèse cellulaire et la caractérisation des acteurs moléculaires qui contrôlent le développement de la fleur ou l'expression du génome du plaste.

Ces projets de recherche fondamentale, visent aussi à produire des données génériques en amont de domaines applicatifs tels que :

- ▶ les « **Bioénergies** » dans le cadre des thématiques qui aspirent à caractériser la régulation du fonctionnement du chloroplaste, véritable usine énergétique de la cellule végétale et siège de la synthèse de lipides, polymères de sucres, hydrogène...
- ▶ la « **Biologie de synthèse** », domaine applicatif en émergence qui repose en particulier sur une grande connaissance du métabolisme cellulaire et sur la caractérisation fonctionnelle des protéines,
- ▶ la compréhension des mécanismes mis en place par les cellules et les organismes pour répondre aux « **Contraintes environnementales** » (polluants métalliques, radionucléides, contraintes climatiques, stress oxydant...),
- ▶ les « **Micro et nano-technologies** » dans le cadre de la description du vivant à l'échelle nanométrique.

Ces projets, en valorisant les grands équipements présents sur le polygone scientifique de Grenoble, valorisent aussi la stratégie technologique du site. En particulier, les axes de recherche du laboratoire



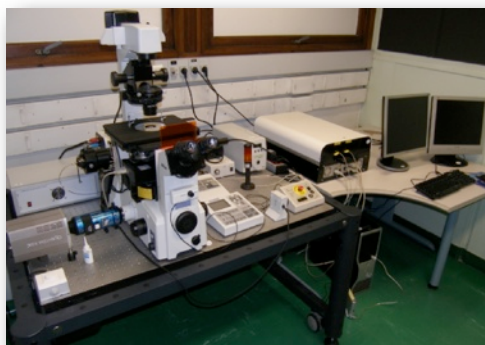
Les études structure/fonction des protéines sont systématiquement replacées dans le contexte de la compréhension de systèmes biologiques complexes.

PCV reposent majoritairement sur des interactions fortes avec des laboratoires et plate-formes présents à l'iRTSV ou plus généralement sur le polygone scientifique (imagerie moléculaire, protéomique, biochimie et biologie structurale, bioinformatique, chemogénomique et criblage à haut débit, micro et nanotechnologies...). En contrepartie, les recherches et développements méthodologiques réalisés au laboratoire PCV contribuent à l'excellence scientifique des instituts présents sur le polygone et à l'évolution de certaines des plate-formes qui leurs sont associées. Ainsi, les efforts déjà effectués vont être poursuivis, principalement dans quatre directions, pour renforcer l'effet structurant au sein de l'iRTSV et du campus ouest :

- ✓ le développement d'un plateau technique d'instrumentation pour la fluorescence, intégré depuis 2009 dans la plate-forme IBISA entre l'IBS et l'iRTSV (plate-forme « Biologie Structurale et Dynamique »). La force principale de ce plateau unique est l'imagerie moléculaire et s'appuie sur deux systèmes de microscopie à onde évanescente. Il est complété par un ensemble d'instruments permettant la détection de la fluorescence (et la polarisation de fluorescence) en microplaques, gels et membranes, ou organismes entiers,
- ✓ le développement méthodologique en protéomique réalisé en collaboration avec le laboratoire BGE. On citera en particulier la caractérisation du protéome hydrophobe de diverses membranes biologiques, la protéomique quantitative appliquée à la détoxification métallique, la création de nouvelles bases de données AMT, permettant l'analyse de la dynamique du protéome du chloroplaste à l'échelle d'un organelle entier,

- ✓ les études structure/fonction de protéines. Le laboratoire PCV bénéficie d'une situation unique en France dans le domaine végétal en combinant son expertise historique (en biochimie, enzymologie) avec les outils et compétences du polygone (*Partnership for Structural Biology*, IBS, EMBL, ESRE, ILL). La stratégie consiste à caractériser les propriétés biochimiques et structurales de protéines végétales afin de comprendre et modéliser les systèmes complexes au sein desquels agissent ces régulateurs. Ce type d'approche, qui a été conduit avec succès pour des enzymes allostériques ou un facteur de transcription, sera maintenu,

- ✓ la mise en place d'un plateau technique pour la Lipidomique Membranaire, en partenariat avec l'Institut Multidisciplinaire de Biochimie des Lipides (IMBL) de Lyon.

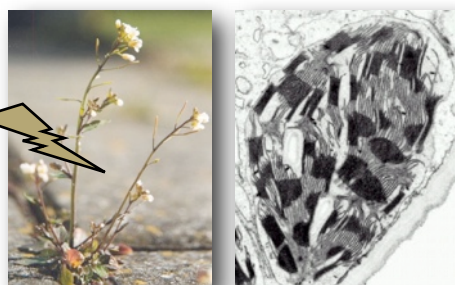


La compréhension des bases moléculaires de la morphogénèse cellulaire repose sur des approches pluridisciplinaires incluant biochimie des protéines, imagerie moléculaire et cellulaire, biophysique et modélisation.

Depuis sa création, le laboratoire PCV étudie la biosynthèse des glycérolipides en relation avec l'expansion membranaire et la biogenèse des organelles, en particulier le chloroplaste. Outre leur rôle de constituants membranaires, les glycérolipides sont aussi à l'origine des huiles qui, dans l'avenir, pourront se substituer aux hydrocarbures fossiles. L'expertise et le savoir faire acquis au laboratoire dans ce domaine ont permis de consolider un

premier plateau analytique et de s'engager vers des technologies de rupture en lipidomique à l'aide de la spectrométrie de masse. Ces moyens permettront d'accélérer l'acquisition de données lipidomiques de plantes et d'algues dans différents contextes physiologiques et fonds génétiques, et pour des objectifs fondamentaux et finalisés.

UMR 5168 CEA/CNRS/UJF/Inra

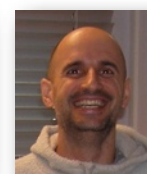


Plusieurs projets de recherche du laboratoire PCV visent à caractériser les mécanismes moléculaires mis en place par la plante pour répondre aux contraintes environnementales. Certaines études ciblent plus particulièrement le chloroplaste qui est un organelle spécifique des eucaryotes photosynthétiques (plantes, algues). Cet organelle, qui est le siège de la photosynthèse, joue aussi un rôle dans la fixation du carbone, de l'azote, du soufre ou encore de la biosynthèse des lipides.



Norbert Rolland

Directeur



Laurent Blanchoin

Directeur adjoint

En entamant cette nouvelle décennie, il est difficile de ne pas revenir sur l'évolution de l'organisation de la recherche en France. Plus qu'une évolution, c'est un véritable bouleversement qui a eu lieu au cours des dernières années. Certains d'entre vous peuvent parfois se sentir déroutés devant de tels changements qui ont bien souvent profondément modifié leur activité. J'espère que la nouvelle organisation de l'institut, ainsi que les projets qui se dessinent, permettront à chacun de trouver une place à la hauteur de ses aspirations.

Enfin, je ne voudrais pas terminer sans évoquer les projets immobiliers de l'ins-

titut. Notre éparpillement actuel sur six bâtiments constitue un réel handicap. Grâce au soutien de l'équipe de direction du Centre, un projet a vu le jour : celui de rassembler toutes les équipes qui travaillent dans les domaines de la Santé et du Vivant dans la zone « Nano-Bio ». Ce projet est enthousiasmant ; il permettrait le regroupement de 700 à 800 personnes dans une zone où cohabiteraient également plusieurs *start-ups* et PME, dont plusieurs sont issues des laboratoires de l'institut. Le budget d'un tel projet est évidemment très lourd, ce qui imposera une réalisation par étapes ; différentes pistes sont actuellement étu-

diées afin de trouver les financements nécessaires. Bien que le calendrier de ces futurs emménagements ne soit pas encore défini avec précision, sachez que la concrétisation de ce projet est pour moi une priorité.

Jérôme Garin,
Chef de l'iRTSV



Les laboratoires de l'iRTSV

BCI

*Biologie du Cancer
et de l'Infection*
UMR_S 1036
CEA/Inserm/UJF

CBM

*Chimie et Biologie
des Métaux*
UMR 5249
CEA/CNRS/UJF

GPC

*Groupe Physiopa-
thologie du Cytos-
quelette*
iRTSV et UMR_S 836
UJF/Inserm/CEA/CHU

BGE

*Biologie à Grande
Échelle*
UMR_S 1038
CEA/Inserm/UJF

PCV

*Physiologie Cellu-
laire & Végétale*
UMR 5168
CEA/CNRS/UJF/Inra

Directeur de la publication
Dr. Jérôme Garin

Éditeur et format électronique
Pascal Martinez - Pascal.Martinez@cea.fr

Comité de rédaction

Ina Attrée, Patrice Catty, Jean-Jacques Feige, Jérôme Garin, Laurent Blanchoin, Xavier Gidrol, Stéphane Ménage, Norbert Rolland.

Institut de Recherches en Technologies et
Sciences pour le Vivant

<http://www-dsv.cea.fr/irtsv>

<http://www-dsv.cea.fr/irtsv/lettres>

CEA Grenoble

17 rue des Martyrs

38 054 Grenoble cedex 09

Responsable : Jérôme Garin

Tel. : 04 38 78 45 01

Fax : 04 38 78 51 55