

SCIENCES DE LA VIE

Alain BUCHETON

Jacques Bara

Jacques Barbet

Hervé Barre

Alain Berthoz

Chantal Damais

Alice Dautry-Varsat

Jean Delabar

Étienne Delain

Arnaud Ducruix

Patrick Duncan

Nicole El Massioui

Christine Guillemin

Martine Hauseberger

Annie Jacq

Roger Lahana

Jean-Claude Lozano

Marc Moreau

Henry Neel

Philippe Normand

Pere Puigdomenech Rosell

Catherine Sapin

Daniel Thomas

Jean-Marie Van der Winden

1 – L'ESSOR DES SCIENCES DE LA VIE : UN FAIT MARQUANT DE LA SCIENCE DU DÉBUT DU XXI^e SIÈCLE

Depuis plus d'un siècle, avec la reconnaissance de la théorie de l'évolution et la prise de conscience de l'universalité des mécanismes fondamentaux et de l'unité de la vie, la biologie a sans doute été l'une des sciences qui a le plus fasciné l'homme en changeant radicalement sa vision du monde et sa façon de se situer dans la nature. Au cours des dernières décennies, cette tendance n'a fait que s'accroître, et les développements de cette science ont modifié plus que jamais la vie et la pensée des hommes : des progrès de la santé à ceux de l'agriculture en passant par le contrôle des naissances, c'est la vie quotidienne qui est profondément marquée par l'essor sans cesse croissant des sciences du vivant. Si l'on a parlé, à la fin des années soixante-dix, d'une révolution biologique avec l'avènement de la génétique moléculaire et le clonage des gènes, le développement actuel de la génomique, et l'utilisation de techniques de plus en plus performantes, permettant d'explorer de façon de plus en plus intime et de plus en plus systématique les phénomènes au cœur du vivant, font aujourd'hui parler de seconde révolution biologique. Cette révolution

s'est aussi faite grâce aux apports des autres sciences et aux approches interdisciplinaires qu'il est maintenant de plus en plus possible d'intégrer. Les mécanismes de la vie peuvent être disséqués. Ils sont mieux compris. On peut manipuler le vivant, et cela n'est pas sans poser d'immenses questions aux hommes du XXI^e siècle, auxquelles ils n'auraient même pas imaginé être confrontés. Les neurosciences sont maintenant en plein développement, et les immenses progrès récents des différents domaines de la biologie en interaction avec d'autres sciences permettent d'aborder en détail et avec rigueur le fonctionnement d'un organe aussi complexe que le cerveau humain.

Un des grands défis des sciences de la vie va être précisément la mise en relation des mécanismes finement disséqués avec le fonctionnement de l'individu dans son environnement : relations génome-comportement-cerveau, mais aussi génome-évolution, marquant l'intégration de différents niveaux d'approche.

Enfin, ces dernières années ont vu un développement remarquable de la bioinformatique qui irrigue maintenant l'ensemble des sciences de la vie.

Mais l'avancée des connaissances, comme souvent, est révélatrice de notre ignorance. Ces toutes dernières années ont été marquées par des découvertes majeures, comme le « RNA silencing », révélant tout un champ de régulations insoupçonnées impliquées dans nombre de processus biologiques. Cette découverte était inattendue. Elle a été réalisée en dehors des grandes voies programmatiques. Il s'agit non seulement de la mise en évidence de processus universels de régulation, mais ces phénomènes sont déjà utilisés massivement comme moyen d'investigation et pour des applications biomédicales. Cet exemple suffit à montrer que ce serait une grave erreur de vouloir trop orienter ou borner la recherche biologique fondamentale. Les vraies découvertes sont rarement programmées. Le développement des sciences du vivant et de leur potentiel d'innovation ne peut que prendre appui sur une recherche fondamentale de qualité. Plusieurs organismes de recherche ont

pour objet les sciences biologiques (CNRS, INSERM, INRA, IRD, CIRAD, CEA, etc.), mais c'est au CNRS avant tout que revient le rôle de développer et d'être aux avant-postes de la recherche fondamentale. C'est celle-ci qui marque sa spécificité. Il est souhaitable qu'il ait les moyens de mener à bien cette mission décisive, comme cela a été bien compris dans les grandes nations scientifiques. Ce n'est qu'à ce prix que les nécessaires applications pourront être développées dans notre pays. On ne peut imaginer, par exemple, le développement d'une industrie pharmaceutique en France (industrie d'avenir créatrice d'emplois dans le monde) qui ne prendrait pas appui sur une recherche fondamentale digne de ce nom. Comme on peut le remarquer pour les sciences de la vie aux États-Unis, l'innovation et les moyens privés de recherche se concentrent autour des grands pôles de la recherche fondamentale financés par les fonds publics. L'ignorer reviendrait à remettre en cause pour très longtemps l'avenir de notre pays dans tous les domaines.

L'essor de la génomique autour de grands plateaux techniques permet déjà d'imaginer qu'une partie de la recherche en biologie s'effectuera dans des centres dont la fonction est comparable à celle des grands instruments de la physique. La même remarque vaut à propos de la biologie structurale. On peut d'ailleurs remarquer qu'une part de plus en plus grande de la recherche biologique se fait autour de grands plateaux techniques. Leur création et leur développement doivent faire l'objet d'une attention tout à fait particulière pour qu'ils jouent pleinement leur rôle. Le fonctionnement de ces centres et de ces plateformes oblige également à repenser le rôle des ingénieurs et techniciens dans le domaine des sciences de la vie. Il est de plus en plus évident que ces centres doivent disposer d'ingénieurs hautement qualifiés.

La biologie est en essor extrêmement rapide. L'essentiel des connaissances transmises aux étudiants dans ce domaine n'ont été acquises qu'au cours des 20 dernières années. Il n'est pas possible dans cette brève introduction sur les sciences de la vie, de

présenter l'ensemble des avancées récentes, ni l'ensemble des perspectives. Cela est fait dans les rapports des sections du Comité National. Dans cette première partie ne seront soulignés que les points paraissant les plus saillants.

2 – LE GÉNOME ET LES MÉCANISMES FONDAMENTAUX DU VIVANT

2.1 L'ORGANISATION, LES RÉGULATIONS ET L'ÉVOLUTION DU GÉNOME

Les séquences des génomes, et l'avènement des méthodes globales d'analyse

Alors qu'il y a quelques années, aucun génome n'était séquencé, les séquences disponibles se sont accumulées récemment. Après le séquençage de la levure *Saccharomyces cerevisiae* (dans lequel les équipes françaises ont joué un rôle pionnier), plusieurs autres génomes eucaryotes, dont celui de l'homme, ont été séquencés, ainsi que celui d'un nombre sans cesse croissant de procaryotes. Notre pays a tenu une place significative dans cette accumulation des connaissances. La connaissance des séquences constitue désormais une source d'information inestimable qui bouleverse l'ensemble des disciplines biologiques.

Il faut néanmoins noter que les séquences des grands génomes ne sont pas terminées et que certaines régions particulièrement difficiles n'ont pas encore été séquencées. De plus le déchiffrement est loin d'être fini que ce soit pour l'identification de nouveaux gènes, l'identification des séquences régulatrices ou des différentes formes d'épissage.

Parallèlement au séquençage et à l'analyse des génomes, notamment grâce au développement prodigieux de la bioinformatique, d'autres méthodes d'approche globale se sont développées. La connaissance des séquences et les progrès technologiques permettant notamment l'analyse du transcriptome et du protéome, entraînent une augmentation fantastique des informations. Il devient possible par exemple de déterminer l'ensemble des gènes exprimés à un stade du développement dans un tissu particulier, ceux associés à une pathologie, ou encore ceux exprimés en réponse à un traitement particulier. L'un des facteurs limitants dans ce genre d'étude est la capacité à extraire l'information pertinente du foisonnement des données obtenues. D'autres facteurs limitants existent. En effet, si les variations survenant au cours du développement sont souvent fortes, celles permettant de caractériser la variabilité biologique normale pouvant être la cause de sensibilités particulières aux traitements (pharmaco-génomique) sont souvent des variations faibles. Progresser dans ces domaines implique d'être capable de mesurer des variations faibles du transcriptome ou du protéome. On retrouve cette problématique de mesure de variations faibles dans des pathologies d'origine génétique.

La découverte des nouveaux gènes, l'organisation de l'information génétique

L'une des surprises apportée par les premiers génomes séquencés, systématiquement retrouvée par la suite, fut l'importance du nombre de gènes de fonction inconnue, qui avaient échappé aux généticiens dans des modèles pourtant bien étudiés. L'étude de la fonction de ces gènes se révèle difficile, mais des programmes sont réalisés dans le monde pour élucider la fonction des gènes, le plus souvent en combinant les analyses systématiques (expression, inactivation, etc.) et les approches génétiques plus classiques qui, seules, permettront d'analyser finement cette fonction. Des moyens considérables, aussi bien publics que privés, sont consacrés aux États-Unis à cette question.

Une autre surprise fut que les différentes espèces, même éloignées sur le plan évolutif, ne se distinguent pas par le nombre de leurs gènes. Ce n'est donc pas là qu'il faut rechercher les différences entre l'homme, la levure, le colibacille, la mouche ou l'arabette. Nous avons aussi appris qu'il est difficile de comparer ainsi simplement le nombre de gènes dans des espèces différentes. Comment, en effet, comparer un organisme dans lequel trois gènes ayant récemment divergé synthétisent trois protéines et un autre dans lequel une seule séquence génomique code trois protéines différentes à la suite d'épissages alternatifs ? Pour le génome humain par exemple, l'épissage alternatif fait probablement passer de 30 000 ou 40 000 gènes à 200 000 ou 500 000 protéines différentes. Beaucoup de données doivent encore être acquises sur l'organisation des génomes, et bien des progrès devront être accomplis dans leur analyse pour que l'on saisisse ce qui fait, par exemple, la différence entre un homme et un chimpanzé. Les différences significatives pourraient bien se trouver plus dans l'organisation elle-même du génome que dans les séquences codantes qui sont très proches. Inversement chez les procaryotes pour lesquels le nombre de séquences connues approche 200 et la taille va de 0,5 à 9 mégabases, on commence à distinguer les grandes lois d'organisation, en particulier l'augmentation de la proportion de gènes régulateurs avec l'augmentation de la taille des génomes.

À la recherche d'un rôle pour l'immense masse de l'ADN constituant les grands génomes

La troisième surprise concerne la masse des séquences non codantes, notamment dans les grands génomes comme le génome humain dont près de la moitié résulte de l'activité d'éléments transposables, en particulier de rétrotransposons. Les questions restent entières sur le rôle éventuel, et en tout cas sur les conséquences de la présence de cette masse d'ADN auquel aucune fonction ne peut être attribuée pour le moment. Cette partie du

génome est importante aussi pour une autre raison : elle contient la plus grande partie des signaux de régulation et des séquences impliquées dans l'architecture du chromosome. Des questions comme l'organisation fonctionnelle des chromosomes et la compartimentation du noyau, la stabilité et les variations du génome, la localisation chez les mammifères des points chauds de recombinaison et des origines de réplication, la régulation de l'expression des gènes, les régulations épigénétiques, sont déterminantes. Elles font d'ailleurs l'objet d'activités très intenses dans le monde.

Les régulations épigénétiques : un rendez-vous à ne pas manquer

Une attention particulière doit être portée à l'évolution très rapide de l'étude des régulations épigénétiques, aussi bien au niveau transcriptionnel (« transcriptional gene silencing » ou TGS) que post-transcriptionnel (« post-transcriptional gene silencing » ou PTGS). Concernant le TGS, des progrès considérables ont été faits concernant la régulation de l'activité génique en fonction de la structure et des états chromatinien, et les approches combinées de la génétique moléculaire et de la biologie cellulaire permettent de commencer à pouvoir relier cette activité avec la localisation des gènes dans le noyau. Comme nous l'avons vu plus haut, l'une des avancées majeures des dernières années a été la mise en évidence du rôle des ARN dans le PTGS. Ces dernières années ont été également marquées par la découverte dans les génomes de séquences codant des ARN à fonction régulatrice, qui semblent être très nombreux. Un effort particulier devra être fait afin de préciser leur structure et leur fonction. Enfin, des connexions sont maintenant établies, au moins chez les plantes, entre TGS et PTGS. Le CNRS serait dans son rôle de pilote de la recherche d'avant-garde s'il soutenait et participait à la structuration de la communauté s'intéressant aux ARN non codants sous leurs différents aspects, dont l'étude constitue un véritable défi pour la biologie. Cela est d'autant plus important que la France compte nombre

d'équipes de valeur dans ces domaines. Les mécanismes fondamentaux de régulation épigénétique suscitent un grand enthousiasme, non seulement du fait de leur universalité et de leur importance, mais aussi par les applications de certains de ces mécanismes.

Les grands espoirs suscités par les avancées de la génétique humaine

Le décryptage du génome humain, la détermination de la fonction des gènes, notamment grâce à l'étude d'organismes modèles, et les progrès de la cartographie et des méthodes d'investigation des génomes, ont permis à la génétique humaine de faire un véritable bond en avant. On peut ainsi de plus en plus aisément caractériser les gènes responsables des pathologies d'origine génétique et ceux impliqués dans la susceptibilité à diverses maladies. Ces découvertes sont indispensables pour la recherche de nouveaux médicaments, ce qui explique l'intérêt croissant de l'industrie pharmaceutique pour la génétique et la génomique. D'immenses espoirs sont nés avec les perspectives offertes par la thérapie génique. Dans ce domaine, il faut toutefois noter qu'elle n'est applicable qu'à certaines maladies, et ne sera sans doute réellement applicable de façon notable que dans un avenir plus lointain. De nombreux obstacles restent à lever, notamment dans le domaine de la vectorologie puisque, comme l'ont révélé des échecs récents dans ce domaine, des vecteurs de gènes apportant une plus grande sécurité devront être mis au point.

Génomés et évolution

La théorie « neutraliste » formalisée il y a 30 ans disait que le polymorphisme moléculaire constitué pendant des milliers de générations pouvait renseigner sur l'origine des espèces. Une mise à jour théorique permettant d'interpréter l'immense réserve d'information du polymorphisme de l'ADN est la théorie de la

coalescence, proposée indépendamment par différents auteurs en 1982-1983. Elle prédit les perturbations de distribution des polymorphismes neutres sous l'effet conjoint des mutations délétères, de la fixation récente d'allèles avantageux, et de la dynamique des populations. Une nouvelle discipline qui devrait voir des développements importants dans les années qui viennent, la génomique des populations, étudie la signature moléculaire de l'histoire évolutive.

La biologie évolutive repose sur la distinction entre les causes prochaines (les mécanismes de développement qui produisent le phénotype d'un individu) et les causes ultimes (l'origine évolutive de ce phénotype). Aucune théorie n'existe encore à leur jonction pour expliquer l'évolution du phénotype, mais nous disposons peut-être enfin de moyens d'investigation dans ce domaine, la cartographie génétique assistée par marqueur.

Les génomes bactériens disponibles permettent aussi d'analyser finement les mécanismes (transfert latéral, duplication, délétion, amplification) par lesquels les différentes espèces bactériennes se sont adaptées aux différentes niches écologiques.

L'évolution du développement des organismes

Depuis quelques années, la biologie du développement et les sciences de l'évolution ont convergé vers un nouvel axe de recherche appelé évolution du développement. Ce domaine scientifique couvre l'étude des innovations apparues au cours de l'évolution avec les outils et concepts forgés par la biologie du développement. La réponse à ces questions nécessite l'étude sur un ensemble de groupes d'animaux plus importants que celle réalisée sur les modèles classiques. L'irruption de la génomique a des retombées très importantes dans ce domaine.

2.2 LA MICROBIOLOGIE

L'extraordinaire diversité des microbes

La microbiologie connaît, avec l'avènement de la génomique, un regain d'intérêt. Les micro-organismes se prêtent souvent bien aux études systématiques et permettent d'aborder de nombreuses questions plus facilement que d'autres organismes. Des problèmes particuliers peuvent être posés grâce à l'étude des extrémophiles. Enfin, les progrès du séquençage permettent maintenant l'étude des micro-organismes non cultivables (dont l'étude n'était donc pas possible auparavant) qui représentent l'écrasante majorité des micro-organismes. C'est donc l'accès à une part considérable du monde vivant qui est désormais possible.

Il faut également tenir compte des demandes particulièrement fortes de la société comme la lutte contre les maladies infectieuses émergentes et re-émergentes et la protection de l'environnement. Il est essentiel de soutenir une recherche fondamentale en microbiologie en favorisant l'étude des mécanismes moléculaires sous-jacents au fonctionnement de la cellule et notamment la relation hôte-pathogène en relation avec les études des écosystèmes et celles sur les parasites. L'intégration de ces mécanismes dans la dynamique cellulaire doit être un axe de recherche privilégié.

Microbiologie, évolution et santé

L'essor de la bactériologie et de la génomique s'accompagne de la montée du problème de l'évolution des pathogènes. C'est un enjeu nouveau qui a certes des conséquences cruciales pour la santé, mais qui s'avère aussi d'un grand intérêt en recherche fondamentale, car les microorganismes sont pourvus d'un dynamisme évolutif incomparable.

Ces recherches interdisciplinaires sont prometteuses pour traiter de l'évolution de la résistance aux médicaments, de la virulence et de l'immunité face aux pathogènes. De même,

l'interprétation des symptômes pathologiques en tant que réponse à des pressions de sélection devrait permettre de mieux les traiter. L'application à la médecine des hypothèses de compromis qui constituent la base de la théorie de l'évolution peut aussi contribuer à gérer plus efficacement certains problèmes de santé comme le paludisme.

Biologie des virus, bactéries et parasites, relations hôte-pathogène

L'évolution récente de la virologie parallèlement à celle de la biologie cellulaire avec les études concernant les relations virus/cellules hôtes permet de comprendre comment les virus utilisent et détournent à leur profit les différentes voies de trafic intracellulaire. À titre d'exemple, les interactions spécifiques de certaines protéines virales (la protéine Nef du VIH ou la gp48 du cytomégalovirus murin entre autres) avec un ou plusieurs partenaires des complexes multiprotéiques impliqués dans l'endocytose peuvent entraîner une diminution de l'expression de molécules « d'alerte » au niveau de la membrane plasmique retardant ou même empêchant ainsi l'action du système immunitaire. De nombreux autres mécanismes d'échappement aux défenses de l'hôte ont été développés par les virus comme la synthèse de molécules anti-apoptotiques par exemple.

L'utilisation de protéines modèles comme HA, l'hémagglutinine du virus de la grippe, ou la protéine G du virus de la stomatite vésiculeuse a contribué à la caractérisation des voies spécifiques d'adressage dans les cellules épithéliales polarisées ; en retour, dans ces mêmes cellules, les avancées concernant la composition des membranes intracellulaires et les relations lipides/protéines au sein de ces membranes ainsi que la connaissance du trafic tubulo-vésiculaire a permis de préciser le lieu d'assemblage de nombreux virions tant chez les virus enveloppés (grippe, VHC, VIH, etc.) que chez les virus non enveloppés (rotavirus, réovirus).

Ces études devraient aider au développement de nouveaux médicaments anti-viraux parallèlement à la mise en place de nouvelles stratégies vaccinales.

L'étude des parasites est aussi une discipline transversale qui intéresse des domaines aussi divers que l'évolution, la taxonomie, la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, l'immunologie, l'écologie, la physiopathologie, l'épidémiologie et la pharmaco-chimie.

L'étude des interactions pathogène/cellule hôte, commune à plusieurs disciplines, devrait bénéficier aujourd'hui de la connaissance de la séquence complète des génomes de nombreux pathogènes, ainsi que du génome d'organismes hôtes pour la mise en œuvre d'approches globales de génomique fonctionnelle et de biologie structurale qui permettront de préciser les mécanismes moléculaires mis en jeu au cours de l'infection et les mécanismes d'échappement aux réponses de l'hôte.

Dans ces thématiques aussi, la notion de « biologie des systèmes intégrés » apparaît essentielle pour la découverte de nouveaux concepts concernant l'adaptation des micro-organismes chez l'hôte et l'expression de leur pouvoir pathogène.

Ces recherches, qui devront intégrer la dynamique des interactions, feront appel à la biologie cellulaire, l'immunologie, la génétique et la génomique fonctionnelle (facteurs de pathogénicité, facteurs de susceptibilité), et la physiopathologie (modèles expérimentaux). Elles devraient s'appliquer non seulement au niveau cellulaire, *in vitro* ou *ex vivo*, y compris au niveau de la cellule isolée, mais également de façon plus intégrée au niveau d'un tissu ou organisme entier, par le développement de modèles d'étude physiopathologique pertinents *in vitro* et *in vivo* et l'utilisation des nouvelles techniques d'imagerie *in vivo*.

2.3 LES BASES MOLÉCULAIRES, STRUCTURALES ET CELLULAIRES DES FONCTIONS DU VIVANT

L'étude des bases moléculaires et structurales des fonctions du vivant implique des approches pluridisciplinaires aux interfaces avec la physique, la chimie et l'informatique. Les projets de recherche dans ce domaine font intervenir plusieurs types d'approches, simultanément ou successivement :

- i) identification et étude biochimique des molécules et des systèmes moléculaires ;
- ii) caractérisation physico-chimique et structurale des objets moléculaires ;
- iii) analyse des interactions inter-moléculaires (dimensions spatiale, énergétique et thermodynamique) ;
- iv) analyse des interactions inter-moléculaires (dimensions dynamique, cinétique et catalytique) ;
- v) ingénierie des macromolécules biologiques ;
- vi) étude de l'intégration des systèmes moléculaires.

Si l'activité se poursuit dans des secteurs « traditionnels », tels que les bases structurales de la transcription/traduction du programme génétique, les métabolismes microbiens et l'enzymologie fondamentale, de nouveaux centres d'intérêt sont apparus au cours des dernières années, notamment dans les domaines de la génomique structurale, de la protéomique et de la bioinformatique.

La valorisation de la recherche liée à ces domaines ne doit pas faire oublier que la mission première du CNRS est la recherche fondamentale sans se couper des applications.

Les avancées de la biologie structurale

La biologie structurale a été marquée ces dernières années par des avancées remarquables, notamment dans le domaine

des protéines membranaires. Un des grands enjeux d'aujourd'hui est de caractériser des objets moléculaires de complexité de plus en plus grande. La complémentarité et la synergie entre RMN et diffraction des rayons X sont indispensables. De plus, le séquençage des génomes entiers indique qu'un grand nombre de protéines ne sont pas complètement repliées, voire pas du tout, et n'acquièrent leur structure qu'en présence de leur cible. Dans ces conditions, la RMN apparaît comme une méthode de choix capable d'extraire des informations sur l'état conformationnel de ces molécules. Si la description d'une structure à l'échelle atomique fournit en elle-même une moisson d'informations, un des enjeux de la biologie structurale est de l'envisager au sein d'assemblages multimoléculaires complexes. La combinaison de leur description à basse résolution avec une description atomique de leurs composants permet ainsi d'approcher une interprétation structurale de ces assemblages à haute résolution. Cette combinaison promet d'être particulièrement féconde avec la cryo-microscopie électronique et la diffusion des rayons X aux petits angles (DXPA).

La connaissance de la séquence des génomes, avec l'aide de la bioinformatique, a un formidable impact dont l'une des retombées les plus immédiates est la « génomique structurale » visant à résoudre des structures à haut débit dans le cadre de thématiques a priori peu ciblées. À court terme, il faudra tout mettre en œuvre pour que les avancées technologiques issues des recherches de la génomique structurale (notamment en termes de clonage, expression, purification et cristallisation des protéines), irriguent l'ensemble de la communauté des biologistes structuraux. Le projet de synchrotron Soleil constitue une chance exceptionnelle de développer les technologies de dernière génération qui vont permettre d'aborder les problèmes complexes. C'est un enjeu soutenu par le 6^e PCRD dont le CNRS et la région Île-de-France doivent être partenaires.

L'enzymologie

L'enzymologie a considérablement évolué depuis 25 ans. Ainsi, cette discipline a désormais intégré dans ses champs d'étude des objets aussi importants que :

- les machines « processives » telles que les machineries de synthèse protéique ou de recombinaison génétique ;
- les complexes multi-enzymatiques ou membranaires en milieu structuré, naturel ou biomimétique (pompes à protons, ATPases membranaires) ;
- la dynamique d'assemblage des polymères du cytosquelette et sa régulation par des effecteurs, dans des systèmes biomimétiques reconstitués, modulaires, présentant un degré d'intégration croissant ;
- l'enzymologie en milieu confiné où l'efficacité enzymatique est associée étroitement à la notion de localisation (utilisation des nanotechnologies pour la conception du confinement).

Ces stratégies intégrées bénéficient de la possibilité récente d'observer la molécule enzymatique en tant qu'objet unique (molécule individuelle). Elles sont complémentaires d'une approche plus cellulaire du comportement des enzymes *in vivo* utilisant les méthodes optiques d'imagerie cellulaire (microscopie à deux photons, et suivi d'une molécule unique et de ses complexes avec ses cibles par spectroscopie de corrélation de fluorescence, FRET, ou temps de vie de fluorescence *in vivo*). Elles permettent de jeter les bases des études de modélisation des réseaux métaboliques.

Les modifications post-traductionnelles

L'étude des relations entre les modifications post-traductionnelles, en particulier la phosphorylation et la glycosylation, et les grandes fonctions biologiques requiert une approche globale que la protéomique permet, a priori, de résoudre. L'extrême complexité des modifications post-traductionnelles, en relation

directe avec la biodiversité, impose une étude structurale systématique indispensable à l'étude de leurs rôles, de leurs systèmes de biosynthèse et de leurs cibles moléculaires et cellulaires. Cette démarche nécessite d'optimiser les méthodes et les techniques d'analyse structurale mais aussi et surtout de mettre en commun les résultats obtenus par ces techniques. Elle implique de mobiliser et de coordonner les efforts et les moyens nécessaires, à la fois à l'échelle nationale et internationale. Elle se place résolument à l'interface de la biologie, de la chimie et de la physique.

Assemblages, interactions et dynamique moléculaire et cellulaire

De plus en plus d'efforts sont portés vers la compréhension des aspects dynamiques des phénomènes biologiques, qu'il s'agisse des interactions entre macromolécules, des processus catalytiques (métabolisme, polymérisations), de l'adsorption de molécules à des surfaces ou de leur incorporation à des membranes. L'échelle de temps de la dynamique moléculaire allant de la pico-seconde à plusieurs minutes suivant le processus étudié, les approches mises en œuvre afin de caractériser cette dynamique couvrent une grande gamme de compétences.

Grâce aux avancées importantes de la nano-biologie, les nouvelles techniques d'étude des molécules et complexes biologiques isolées (spectroscopie de fluctuation de fluorescence, réflexion interne totale, pinces optiques et microscopie à force atomique) donnent accès à des études de repliement des molécules uniques, d'assemblage des complexes individuels solubles ou membranaires, de dynamique des moteurs moléculaires et des enzymes individuelles en action.

La cellule se retrouve actuellement au centre des recherches sur le vivant. Les avancées considérables réalisées ces dernières années ainsi que le développement de nouvelles méthodes d'analyse vont permettre de comprendre les mécanismes par lesquels

la cellule répond ou communique avec son environnement immédiat, dans un contexte normal ou pathologique.

L'étude biochimique des récepteurs et des molécules de la signalisation intracellulaire a révélé la multiplicité de combinaisons moléculaires qui conditionne la survenue d'une réponse cellulaire. Chaque récepteur, métabotropique ou ionotropique existe sous plusieurs formes moléculaires (gènes paralogues, variants d'épissage ou d'édition) et chaque récepteur peut être associé à un ensemble de molécules de signalisation. La spécificité des réponses dépend de la manière dont les récepteurs membranaires et les protéines de signalisation s'assemblent à la synapse ou dans des microdomaines de la membrane des cellules, en partie grâce à des molécules d'échafaudage. Cette étude est l'un des axes forts des recherches futures.

Ces assemblées cellulaires confèrent un caractère dynamique, plastique aux réponses cellulaires. Les mécanismes appelés désensibilisation, séquestration, ou changement d'état font en réalité partie d'une régulation de la compartimentation qui conditionne une cellule. Les interactions entre le cytosquelette, les compartiments vésiculaires et les molécules de la signalisation cellulaire ne sont que les différentes facettes d'un trafic moléculaire très complexe. Il s'agit là de thématiques qui connaissent un essor considérable.

La mise en place des assemblées moléculaires et cellulaires

Les bases moléculaires et cellulaires de la différenciation ont été clarifiées avec l'identification des grands lignages cellulaires (lymphocytes Th1, Th2, Th3, etc.) et l'étude des systèmes de signalisation mis en jeu dans la morphogenèse et la différenciation des organes. La différenciation cellulaire dépend de la mise en œuvre de programmes génétiques impliquant des réseaux de gènes, régulés et coordonnés par des signaux extracellulaires faisant intervenir leurs récepteurs respectifs

et leurs systèmes de signalisation propre. Ces phénomènes doivent être coordonnés avec la sortie du cycle cellulaire et l'apoptose dont le rôle est majeur au cours de l'embryogenèse. La mise en jeu de combinaisons spécifiques de facteurs de transcription est au cœur des mécanismes de différenciation complexes tels que la régionalisation du système nerveux au cours du développement ou la migration des cellules immunitaires. L'établissement de frontières entre les segments du système nerveux et le « homing » des cellules immunitaires fait intervenir des combinaisons de signaux extracellulaires et la mise en jeu de programmes transcriptionnels spécifiques.

Des molécules de guidage sont indispensables à la morphogenèse d'un organe impliquant l'échange d'informations intercellulaires suivi par la « stabilisation » des interactions cellulaires, faisant intervenir les molécules de la matrice extracellulaire et les molécules d'adhérence. Cela implique la formation d'échafaudages moléculaires à l'interface entre la membrane plasmique et le cytoplasme. Des molécules, retrouvées dans les systèmes nerveux et immunitaire, contribuent aux mécanismes de reconnaissance entre cellules et à la formation des connexions (synapse immunologique et la synapse neuronale). Leur étude est prioritaire.

Métabolisme et libération des neurotransmetteurs

La manière dont l'arrivée d'un potentiel d'action aux terminaisons axonales est couplée à la libération des neurotransmetteurs et l'identification, l'analyse des étapes complexes de l'exocytose, restent des domaines importants de la neurobiologie cellulaire. La dynamique extrêmement rapide des phénomènes, la difficulté de travailler sur des préparations de synapses et la lourdeur des moyens techniques freinent les avancées. Malgré cela, on a pu étudier des mécanismes de recapture des neurotransmetteurs assurés par les transporteurs, dont la régulation dépend de la localisation, du couplage aux canaux ioniques, aux récepteurs et aux

voies de signalisation intracellulaires. Ces mécanismes sont impliqués dans les états délirants, la maladie de Parkinson, et la dépendance aux drogues. On comprend mieux comment les neurotransmetteurs ou leurs dérivés sont compartimentés entre le métabolisme cellulaire et les voies de neurotransmission. Il existe un ensemble de relations fonctionnelles entre le métabolisme des cellules gliales et celui des neurones, une balance entre la biosynthèse des neurotransmetteurs et le métabolisme énergétique qui gouverne l'efficacité de la neurotransmission. Ces phénomènes sont impliqués dans la physiopathologie de l'épilepsie et d'autres anomalies de l'excitabilité neuronale.

Redécouverte de l'immunité innée et des cellules régulatrices

La re-découverte de l'immunité naturelle, bien ancrée dans le domaine des interactions cellulaires, a permis de repositionner l'ensemble de la discipline conceptuellement (théorie Soi/non-Soi versus Danger/Innocuité) et opérationnellement (nouveaux protocoles de vaccination ou de tolérisation notamment dans le domaine de la cancérologie et des maladies infectieuses). La notion de suppression dans le contrôle des pathologies autoimmunes (identification de gènes (hors HLA) de prédisposition aux pathologies autoimmunes ou infectieuses) a constitué une avancée importante.

3 – DE LA CELLULE AU COMPORTEMENT : VERS DES APPROCHES INTÉGRÉES

Le fonctionnement d'un être vivant nécessite l'intégration des nombreuses fonctions qui assurent son développement, sa survie, sa croissance et sa reproduction ainsi que la régulation des fonctions face aux contraintes du

milieu. Des résultats majeurs ont été obtenus grâce à l'étude d'organismes modèles (colibacille, levure, drosophile, nématode, souris, arabette, etc.), mais ils ne sauraient suffire à représenter la diversité et la complexité du vivant. Il est donc essentiel, avec la poursuite de l'étude de ces organismes modèles « classiques », d'entreprendre ou de développer les projets concernant d'autres organismes choisis en fonction de leur position phylogénétique ou de leurs particularités propres.

3.1 LA PHYSIOLOGIE

La volonté de dépasser l'analyse du fonctionnement cellulaire ou subcellulaire pour s'attacher à l'intégration des fonctions et à leur régulation est la caractéristique majeure des recherches menées aujourd'hui en physiologie, et ce pour l'ensemble des fonctions de l'organisme (nutrition, métabolisme, système nerveux périphérique et central, système neuroendocrinien, fonctions musculo-squelettiques, fonction cardio-vasculaire, systèmes épithéliaux). Les différentes sous-disciplines de la physiologie sont habituellement structurées par une fragmentation des études par organe ou par tissu, proposant ainsi des modèles simplifiés (cultures cellulaires, préparations *in vitro*, etc.). Succède maintenant à cette tradition une véritable physiologie intégrée, étayée par les théories de la communication cellulaire. La démarche essentielle est de toujours considérer la signification d'un mécanisme ou d'une régulation en relation avec l'intégrité de l'organisme et son interaction avec le milieu.

Les grandes thématiques couvertes par la physiologie incluent :

- la nutrition : cette discipline intègre de nombreux champs de recherche depuis la biochimie métabolique jusqu'aux processus modulant la prise alimentaire. Les avancées majeures sont l'identification de nouvelles hormones et de nouveaux récepteurs contrôlant la prise alimentaire et le poids corporel (leptine, ghréline, etc.) ;

- le système cardiovasculaire, la physiologie rénale et les épithéliums : un nouvel essor est apparu dans les années 90 avec le développement des techniques d'exploration fonctionnelle au niveau subcellulaire (patch clamp, etc.) et des techniques de biochimie et biologie moléculaire. Le fait marquant est la diversité des protéines et la découverte de l'association spécifique des sous-unités ou complexes macromoléculaires pour générer une fonction donnée dans un tissu cardiaque. Le rein est devenu indissociable du système cardiovasculaire. Rein et système cardiovasculaire interagissent de façon synergique dans la régulation de différentes fonctions ;

- les rythmes biologiques : ils constituent des réponses adaptatives à la périodicité des facteurs environnementaux. Tout dysfonctionnement associé à une déstructuration des rythmes biologiques entraîne des troubles graves. Le grand défi est maintenant de parvenir à l'intégration des outils génétiques et moléculaires pour l'étude des rythmes, tout en tirant parti de la diversité des modèles explorés ;

- les neurosciences : la physiologie permet de faire le pont entre la biologie moléculaire et cellulaire et les études des fonctions cognitives et comportementales. Ainsi sont prises en compte les connaissances sur les canaux ioniques, les sous-unités des récepteurs membranaires neuronaux, leur dynamique et migration intracellulaire, la neurogenèse, etc., mais aussi l'organisation en circuits neuronaux et la dynamique de fonctionnement d'ensembles neuronaux dans des conditions physiologiques (animal dans son milieu). Enfin, la neuroendocrinologie s'inscrit dans la mouvance la plus actuelle des neurosciences.

3.2 LA BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT

La biologie du développement, en constatant essor depuis une quinzaine d'années, est devenue un centre de convergence entre

l'embryologie classique et les approches de la biologie moléculaire, de la génétique et de la biologie cellulaire.

L'apport de la génétique, d'abord chez la drosophile, puis chez d'autres organismes et plus récemment chez les vertébrés (poisson zèbre, xénope) permet de commencer à comprendre le développement d'un organisme au niveau moléculaire.

Depuis les années 90 de grandes avancées ont été réalisées dans la compréhension de la spécification des axes, la segmentation et la neurogenèse chez l'embryon. On a ainsi mis en évidence des molécules servant de déterminants cytoplasmiques et des facteurs de transcription responsables du destin des cellules embryonnaires. On a aussi montré que des ligands extracellulaires pouvaient aussi jouer le rôle de morphogènes. De plus il semble qu'un petit nombre de voies de signalisation contrôlent les décisions cruciales du développement, ce faible nombre permettant cependant la diversité des réponses cellulaires. Ainsi, les mêmes voies de signalisation peuvent être utilisées à des moments différents et pour des tâches différentes lors du développement de l'embryon.

Le développement de nouvelles techniques (imagerie cellulaire à haute résolution, microscopie confocale, transgenèse, etc.) a permis de mieux appréhender les mécanismes moléculaires, en temps réel, dans un embryon vivant. Les séquences complètes de génomes d'organismes modèles sont maintenant disponibles. L'utilisation de protéines fluorescentes comme la *green fluorescent protein* (GFP), permet de mettre en évidence *in vivo* l'expression spatio-temporelle d'un gène dans un organisme entier.

Il semble que la plus grande avancée depuis la dernière décennie ait été la compréhension du développement des vertébrés. Les nouvelles approches réalisées chez le xénope, le poisson zèbre et la souris ont permis d'identifier les voies de signalisation intra et intercellulaires et conduit à l'interprétation de l'action de ces signaux dans des contextes différents.

3.3 L'APPORT DES CELLULES SOUCHES

La biologie du développement doit prendre en considération la recherche sur les cellules souches car elle permet de comprendre comment un organisme peut se développer à partir d'une cellule unique. Les cellules souches se distinguent des autres cellules de l'organisme : elles ne sont pas spécialisées, elles peuvent proliférer sur des temps très longs sans se différencier ; sous l'action de stimuli ou dans des conditions physiologiques particulières elles sont induites dans des voies de différenciation bien précises. Il existe deux sources de cellules souches. Les unes se trouvent au sein d'organes adultes. Leur rôle est de maintenir et de réparer le tissu où elles se trouvent. Les autres sont des cellules embryonnaires des mammifères (principalement souris et humain).

Les cellules souches embryonnaires (ES) ont révolutionné les approches de génétique fonctionnelle, et ce dans tous les domaines de la biologie de la souris mais aussi dans le domaine de la biologie du développement. En effet, l'étude des conséquences phénotypiques des mutations en tout genre que l'on peut introduire chez la souris de manière programmée (grâce à la recombinaison homologue dans les cellules ES) a fait avancer de manière extraordinaire nos connaissances sur la fonction des gènes. Il faut ajouter à cela les possibilités que leur existence ouvre pour la création de modèles de maladies humaines.

L'utilisation de cellules ES apporte souvent des simplifications par rapport à l'approche *in vivo* pour la compréhension de phénomènes de détermination/différenciation. Dans le cas de l'embryon humain, où l'on ne peut évidemment pas procéder à de l'embryologie expérimentale, l'approche par les cellules ES *in vitro* est extrêmement précieuse pour ne pas dire la seule possible.

Les cellules ES humaines sont du plus grand intérêt pour résoudre certains problèmes de thérapie (bien que ce soit une visée à long terme). Cependant il y a débat autour de

l'opportunité de les utiliser dans la mesure où seraient accessibles des cellules souches de l'adulte. Dans l'état actuel de la question, il semble qu'il soit raisonnable de ne négliger aucune des deux voies.

Cela amène à des considérations éthiques. Certaines dispositions vont naître de la révision de la loi de 1996. La nouvelle loi devrait être votée définitivement d'ici l'automne 2004. Cette loi devrait permettre une autorisation d'utilisation des cellules ES avec un encadrement de durée déterminée (révision de ces dispositions après la période fixée).

Se pose aussi le problème du clonage thérapeutique qui vient de ressurgir à la suite d'expériences récemment publiées. La loi devra se prononcer clairement sur ce sujet.

3.4 CERVEAU, PENSÉE ET COMPORTEMENT

L'étape intégrative suivante consiste à appréhender l'organisme animal ou humain agissant dans son environnement. Il s'agit de relier le fonctionnement du cerveau à celui de la pensée et du comportement, en tenant compte des caractéristiques de l'environnement. Cette mission est accomplie grâce à l'action coordonnée des recherches dans plusieurs domaines : neurosciences intégratives, psychologie, éthologie, etc. Les travaux sont par essence interdisciplinaires et ont permis l'émergence de sous-disciplines en essor comme la neuropsychologie ou la neuroéthologie. Sont ainsi représentées les neurosciences comportementales et cognitives, les différentes disciplines de la psychologie (cognitive, développementale, sociale, psycholinguistique, neuropsychologie), l'éthologie, la psychiatrie et la psychopathologie, les neurosciences computationnelles et l'ergonomie cognitive.

Parmi mes thèmes abordés dans ce domaine se trouvent :

- développement et plasticité ;
- processus sensoriels et moteurs ;

- représentations, fonctions et processus cognitifs ;

- langage et raisonnement.

Ces aspects sont couverts pour l'homme et l'animal. Les espèces animales considérées sont très diverses.

Les interfaces communes avec d'autres disciplines sont multiples. Par exemple :

La psycholinguistique, consacrée à l'étude de l'activité langagière chez l'homme, comprend des thématiques comme l'acquisition du langage, les problèmes associés à des déficits sensoriels, les dysfonctionnements langagiers ou plus généraux. Les échanges avec la linguistique sont anciens et sont à maintenir. La psycholinguistique, dans ce contexte, fait le pont entre les disciplines avec lesquelles elle a des échanges forts, (autres branches de la psychologie, neurosciences, éthologie) et la linguistique, qui présente elle-même différentes approches dans les sciences humaines et sociales.

Les neurosciences computationnelles : la compréhension de la cognition naturelle et la compréhension de ses bases neuronales s'appuie sur des modèles mathématiques qui permettent d'intégrer les propriétés de larges ensembles neuronaux comme base des fonctions sensorimotrices et cognitives. Cette interaction, en essor rapide dans d'autres pays, est basée sur un petit nombre d'individus pionniers en France. Une action est donc urgente pour augmenter les effectifs dans le domaine.

- les neurosciences intégratives : la compréhension du fonctionnement du cerveau et de la genèse des grandes fonctions comportementales repose sur des approches combinant de nombreuses techniques. Les enjeux sont immenses, tant dans la compréhension de fonctions comme l'apprentissage et la mémoire ou la perception et la planification de l'action, que dans la compréhension de maladies mentales, des comportements addictifs... Ces approches sont complémentaires de celles de la physiologie, définie comme l'étude de l'émergence des fonctions d'un tissu à partir de sa complexité moléculaire et structurale.

– L'éthologie : elle correspond au champ de recherche dont l'objet d'étude est le comportement animal. L'approche comparée permet de caractériser les comportements individuels et sociaux, les mécanismes en jeu au cours du développement et leurs fonctions adaptatives. Il s'agit d'une approche pluridisciplinaire et intégrative du comportement (mécanismes, développement et fonctions du comportement individuel et social) en faisant l'interface avec l'écologie et l'évolution de par son intérêt aussi pour les fonctions et l'évolution du comportement. Comme précédemment, cette discipline est représentée par peu d'équipes et a besoin d'un renforcement d'effectif rapide.

4 – L'INDIVIDU DANS SON ENVIRONNEMENT – DU GÉNOME AUX ÉCOSYSTÈMES

L'expression biodiversité est un terme simple pour désigner un champ scientifique très large couvrant des échelles biologiques, spatiales et temporelles très différentes. Ces échelles s'étendent du génome à la biosphère en passant par l'individu, l'espèce, la population, le peuplement et les écosystèmes. Ces recherches émanent des sciences de la vie, mais ouvrent sur les sciences de l'univers, les sciences de l'homme et de la société, la chimie et l'ingénierie.

4.1 LES CHANGEMENTS GLOBAUX ET LA BIODIVERSITÉ

Les changements globaux qui affectent l'environnement combinent les effets des fluctuations climatiques naturelles et ceux de l'activité humaine. L'augmentation des gaz à effet de

serre, des polluants, et la destruction ou la fragmentation des milieux naturels ont des effets directs sur le fonctionnement des écosystèmes. Ces modifications d'origine naturelle mais surtout artificielle ont de graves conséquences sur la diversité génétique, spécifique, et fonctionnelle des organismes qui conditionnent le fonctionnement de la biosphère.

Une question majeure est celle des liens entre diversité spécifique et fonctionnement des écosystèmes, qui doivent fournir les connaissances nécessaires à l'évaluation des impacts sociaux et économiques à long terme. Les recherches sur le terrain et au laboratoire constituent la base incontournable de ces travaux. Des systèmes expérimentaux de grande envergure, des communautés reproduites en « écotrons », permettent d'aborder ces questions. Enfin la modélisation des écosystèmes actuels et passés doit accompagner les recherches en systématique, génétique, écologie, etc.

Il apparaît primordial de définir des méthodes qui permettront d'évaluer les conséquences des changements globaux sur les processus biologiques à différentes échelles d'espace et de temps. Les modèles du fonctionnement des écosystèmes doivent notamment inclure les changements d'utilisation des terres, les rétroactions végétation/atmosphère/sol, le rôle des organismes marins dans les échanges gazeux à l'interface océan-atmosphère, les effets du climat sur les cycles biogéochimiques et les processus de rétroaction.

4.2 UN OUTIL EXCEPTIONNEL POUR ÉTUDIER LA BIODIVERSITÉ ET L'ÉVOLUTION : LES SYSTÈMES MICROBIENS

Les recherches récentes sur la biologie et la génétique des microorganismes amènent à réévaluer leur rôle dans l'organisation, le fonctionnement et l'évolution des écosystèmes. Trois phénomènes motivent ces recherches :

– l'émergence de pathogènes remet en cause l'idée que l'homme pouvait les contenir ;

– les modifications des écosystèmes sont à l'origine d'évènements potentiellement nuisibles à l'homme (eutrophisation et blooms toxiques, déforestation et extinction) ;

– la biodiversité insoupçonnée de la microflore du sol et des océans représente un potentiel de valorisation, par exemple pour la production de nouvelles molécules bioactives. De même, les racines hébergent une microflore dont certains membres conditionnent la biologie de la plante et ont le potentiel de permettre une agriculture durable plus respectueuse de l'environnement. Les approches de génomique commencent aussi à être appliquées à ces écosystèmes d'où seulement une faible proportion des microorganismes sont isolés et caractérisés, permettant d'envisager une compréhension meilleure du fonctionnement de ces écosystèmes microbiens, ainsi que la découverte de métabolites et enzymes nouveaux.

4.3 PERTURBATIONS ET RISQUES ÉCOLOGIQUES

C'est au cours des années 80-90 qu'on a réalisé que l'incidence du développement de l'humanité sur l'ensemble des écosystèmes ne pouvait plus être ignorée. L'environnement et le développement durable sont devenus des enjeux sociaux et politiques majeurs. Le développement des recherches est nécessaire à l'appréciation et à la prévision des conséquences de l'évolution du climat et de l'érosion de la biodiversité, à l'aide à la gestion concertée des milieux, c'est-à-dire à leur préservation qualitative et quantitative à long terme. On peut citer quelques exemples de risques biologiques :

– l'augmentation récente du nombre d'espèces marines cultivées et le passage à des élevages intensifs font de l'aquaculture un pollueur potentiel avec des conséquences

comme l'eutrophisation, les blooms d'algues toxiques, les rejets massifs d'antibiotiques, et la dispersion dans les océans d'individus sélectionnés ou transformés ;

– la transgénèse est désormais utilisée en routine pour améliorer les lignées domestiques ou créer des organismes producteurs de molécules d'intérêt thérapeutique ou biotechnologique. L'introduction au champ de tels organismes fait craindre à certains des perturbations des écosystèmes naturels et des nuisances pour l'homme qu'il importe d'analyser ;

– les introductions d'espèces animales et végétales sont la seconde cause d'appauvrissement de la biodiversité après la destruction des habitats. Elles induisent de profondes modifications du fonctionnement des écosystèmes.

4.4 PERSPECTIVES

La compréhension des liens complexes entre les organismes au sein des écosystèmes, du maintien de la biodiversité, de même que l'action de l'homme et son écosystème doit être basée sur des études multidisciplinaires. Les années qui viennent devraient ainsi voir émerger des travaux intégrant des approches chimiques, génétiques, physiologiques, mathématiques, et ce sur des programmes à grande échelle. La disponibilité de plus en plus grande de séquences de génomes et d'outils pour leur étude devraient aussi permettre d'avancer dans la compréhension des interactions des organismes et de leur environnement, à court terme (adaptation, régulation génique) et à long terme (approche génomique évolutive).

5 – LA PHARMACOLOGIE ET LES SCIENCES DE LA SANTÉ

L'avancée des connaissances sur l'ensemble du vivant a bien entendu des répercussions considérables dans le domaine de la santé.

L'objectif de la pharmacologie consiste à développer des méthodes conduisant à la mise au point de nouveaux médicaments. Atteindre cet objectif implique de trouver des cibles pharmacologiques nouvelles et de les reproduire dans des modèles expérimentaux de complexité croissante allant de la macromolécule purifiée à l'animal entier. La notion de « médicament » est désormais prise dans un sens très large : substances synthétiques ou naturelles, cellules ou organismes qui peuvent être utilisés dans un but thérapeutique.

De nouvelles méthodes d'étude sont mises en œuvre utilisant le développement de la bio-informatique, la modélisation moléculaire à partir de la structure cristallographique et la modélisation *in silico*, la biologie structurale, l'étude du transcriptome (puces à ADN), la protéomique (spectrométrie de masse). Elles complètent les méthodes classiques de la biochimie, de la biologie cellulaire, de la physiologie et de la pharmacologie qui restent à ce jour les méthodes essentielles à la recherche de nouveaux médicaments.

Dans les prochaines années, l'effort portera, au niveau des cellules, tissus et organes, sur la caractérisation du carrefour des voies de signalisation et sur l'analyse des effets induits sur ces voies de signalisation par les substances actives. Par voies de signalisation, on entendra l'ensemble des voies impliquées dans la transduction du signal depuis l'extérieur de la cellule (matrice extracellulaire) jusqu'au noyau, en incluant le cytosquelette. Cela permettra d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de mieux comprendre les effets souvent pléiotropes de certains médicaments.

Un effort particulier interdisciplinaire et coordonné devrait être fait dans les domaines suivants :

– la protéomique appliquée au médicament, avec des modèles animaux de pathologies sélectionnées, éventuellement créés par transgénèse, les modèles cellulaires correspondants (avec des stades pré et post-différenciés), et l'utilisation de modèles de cellules souches adultes ou embryonnaires, couplés à la modélisation de leur différenciation ;

– les biomatériaux (os, cartilage, peau, organes) pour développer des référentiels biologiques pour les biomatériaux sur des modèles identifiés, avec l'exploration de puces à ADN, des profils protéiques différentiels, des paramètres physico-chimiques, de l'imagerie et de la bio-cinématique non destructive, en intégrant la recherche sur les cellules souches adultes et embryonnaires, et sur le vieillissement physico-chimique et biologique ;

– la différenciation des cellules souches circulantes pour la régénération tissulaire. Un intérêt tout particulier est actuellement porté aux cellules souches circulantes et à leur rôle dans la régénération tissulaire. Une des composantes essentielles de ce processus est la différenciation correcte de ces cellules lorsqu'elles sont arrivées sur le site où elles doivent donner naissance à un tissu mature. Il existe actuellement très peu de données expérimentales dans ce domaine. Il serait donc justifié d'explorer l'ensemble des mécanismes impliqués pour mieux caractériser les interactions moléculaires mises en jeu ;

– l'imagerie.

L'imagerie médicale constitue le moyen le plus efficace de mesurer, de manière localisée dans le corps humain, plusieurs dizaines de paramètres avec une innocuité totale. Dans plusieurs disciplines, les chercheurs ont d'ores et déjà pris conscience de l'importance que prennent les outils de l'imagerie autrefois réservés au diagnostic médical mais désormais indispensables dans l'étude du cerveau et bientôt de la physiologie cardiaque et vasculaire. Il est difficilement imaginable de mettre au point de nouvelles méthodes de thérapie génique sans avoir les moyens, par l'imagerie, de suivre leurs effets longitudinalement chez l'animal et par la suite d'assurer un suivi théra-

peutique des patients tout en diminuant le nombre d'animaux sacrifiés pour les besoins de la recherche.

L'intérêt de développer des méthodes d'imagerie non destructrices d'objet opaques pour étudier *in vivo* l'expression des gènes est devenu évident. Les techniques de choix dans ce domaine sont la tomographie par émission de positons (TEP), l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) et, à un degré moindre, au moins pour le moment, les techniques ultrasonores, optiques et celles basées sur les rayonnements X et gamma. L'objectif principal de ce domaine de recherche est de réaliser une imagerie basée sur l'utilisation d'espèces moléculaires (ou particulières) – agents de contraste – possédant la propriété de modifier le signal détectable en réponse à une « activation locale ».

6 – QUELQUES RECOMMANDATIONS

Les grandes avancées et les perspectives ouvertes aujourd'hui dans l'étude de la vie donnent lieu à une compétition intense. Les moyens engagés dans le monde, aussi bien publics que privés, sont considérables, et en hausse constante et rapide. Le peloton de tête des pays engagés dans cette compétition est extrêmement réduit. Beaucoup de signes indiquent que la France est en train de « décrocher » de ce peloton. C'est pourtant là que se joue l'avenir d'une des composantes majeures de l'Union Européenne. Il n'est pas question de dresser ici une liste complète de recommandations, mais seulement de mettre en évidence quelques points essentiels qui ressortent de ce qui précède, et de l'examen des rapports des sections du comité national.

Il est maintenant évident que les grandes plateformes techniques jouent un rôle de plus en plus grand dans le développement

de la biologie. Il convient donc de veiller au développement de ces plateformes. Celles-ci doivent constamment évoluer, et elles doivent bénéficier du personnel qualifié et en nombre suffisant nécessaire à leur activité. Mais il faut souligner que ces plateformes ne suffisent pas à tout : les sciences du vivant sont diverses, et les compétences sont au niveau des équipes. Il est donc tout aussi important qu'à côté de ces plateformes, les laboratoires disposent des moyens techniques permettant l'analyse au plus près de la compétence qu'ils représentent.

Parallèlement à la structuration des outils, il est nécessaire aussi de mieux structurer la communauté scientifique. Divers moyens existent. Les groupements de recherche (GDR) constituent un excellent moyen de structurer et de favoriser les interactions d'une ou de plusieurs communautés. Cette forme d'organisation est donc à renforcer, d'autant plus que c'est une excellente façon d'initier une structuration au niveau international, notamment au plan européen.

De nouveaux métiers de la biologie sont apparus, ou ont été fortement renouvelés, au cours des dernières années. Cette nécessaire adaptation au développement de la science s'est généralement bien passée compte tenu des moyens disponibles. Mais certaines compétences sont en voie de disparition (histologie, biochimie, etc.). D'autres besoins, après une phase de déclin, se font de nouveau sentir (anatomie par exemple). Il est donc très important, tout en développant les nouveaux métiers, de veiller au maintien des compétences.

En ce qui concerne les thématiques, l'attention doit être attirée sur un certain nombre de questions dont les plus importantes sont exposées ci-dessous.

Redonner à la génétique les moyens dont elle a besoin

Comme nous l'avons vu plus haut, l'étude des génomes constitue l'un des grands défis de la biologie moderne. Or, il faut remarquer que l'avènement de la génomique s'est

curieusement accompagné en France d'une réduction considérable (pour ne pas dire d'un abandon total) du financement de la recherche en génétique. Tous les programmes qui soutenaient la génétique sont arrêtés depuis plusieurs années, et la recherche dans ce domaine n'est plus financée que par quelques organisations caritatives. Cela est très dommageable. Un nombre important d'équipes françaises, souvent performantes et internationalement reconnues, s'intéressent à toutes les questions liées à l'organisation, l'expression et l'évolution du génome. Toutes celles qui n'abordent pas ces problèmes sous leur aspect global rencontrent des difficultés financières particulières et croissantes. Dans le cadre d'une compétition internationale de plus en plus vive, elles doivent trouver le soutien nécessaire au développement de leurs activités. Il n'est sans doute pas inutile de rappeler ici que des découvertes majeures récentes, comme les ARN interférents, sont le fruit de la génétique, et que des problèmes essentiels comme les régulations épigénétiques sont évidemment dans le champ de cette discipline. Le CNRS dont le rôle est de favoriser les recherches dans les domaines en évolution rapide, devrait promouvoir, comme cela a été fait dans les années soixante et soixante-dix, des initiatives structurantes pour le développement de la génétique.

Relancer la virologie

En France, suite à la priorité donnée au SIDA et plus récemment aux prions, la virologie s'est progressivement appauvrie. Le déplacement des moyens vers ces thématiques prioritaires ainsi que vers des recherches finalisées (vectorologie, thérapie génique) s'est traduit par un appauvrissement de la diversité des modèles viraux étudiés et la disparition de compétences. Ainsi, certains modèles viraux d'importance en santé publique ou vétérinaire (virus respiratoires, virus entériques, arbovirus) sont aujourd'hui peu ou pas étudiés sur le plan fondamental même si quelques bonnes équipes peuvent être identifiées. Il est crucial de remé-

dier à cette situation. L'outil rare et précieux que constitue le P4 de Lyon pourrait être mieux utilisé dans ce domaine.

Développer les études sur la reproduction

Les recherches dans le domaine de la reproduction sont assurées en France par des équipes des différents organismes de recherche fondamentale (CNRS, Universités) ou à visées plus finalisées (INSERM, INRA, IFREMER, Cemagref, CIRAD, etc.). À l'exception du laboratoire INRA-CNRS-Université de Tours, plus aucun laboratoire du CNRS n'a pour thématique principale la reproduction. Cette situation est rendue encore plus critique par la disparition progressive des enseignements universitaires et des compétences dans les domaines intégratifs tels que la physiologie et l'endocrinologie de la reproduction. Or les anomalies des gamètes et des organes reproducteurs peuvent se répercuter sur les générations futures. Paradoxalement, alors que l'axe « évolution du développement » se développe, les compétences fortes en biologie de la reproduction des espèces sauvages, nécessaires à la préservation de la biodiversité, vont manquer.

En raison de son importance économique et de l'incidence sur les problèmes de santé publique, l'enseignement et l'animation scientifique concernant la reproduction méritent d'être maintenus et développés. Il serait important de créer une synergie entre les organismes de recherche et de favoriser la création d'actions incitatives en biologie de la reproduction.

Maintenir et renforcer les connaissances sur la phylogénie et la systématique

Il existe encore au Muséum National d'Histoire Naturelle à Paris une grande richesse de connaissances en taxonomie et sur l'étude de l'évolution des espèces. Les collaborations

CNRS-Museum sont à intensifier. Surtout un effort de structuration est à faire pour assurer le devenir de cette communauté autour du thème de la phylogénie.

Promouvoir les neurosciences computationnelles

Les modèles de la cognition artificielle jouent un rôle important comme outils d'analyse de la cognition naturelle, elle-même source de pistes nouvelles. Cette interaction basée sur des simulations de modèles neuronaux et des implémentations sur robots interagissant avec le monde environnant, est en extension rapide dans d'autres pays européens, aux États-Unis et au Japon. La recherche interdisciplinaire en France dans ce domaine est basée sur un petit nombre d'individus pionniers, dont plusieurs partiront bientôt à la retraite. Il y a urgence à transmettre à de jeunes chercheurs un savoir faire unique et à augmenter les forces actives dans ce domaine.

Développer l'éthologie

À l'heure du post-séquençage, l'étude du comportement sera incontournable pour comprendre les relations génome-cerveau-organisme en fonctionnement dans l'environnement. Or, les effectifs de cette discipline ont considérablement baissé dans les dernières décennies, en particulier en raison d'un grand nombre de départs à la retraite. Actuellement, seulement trois structures associées au CNRS affichent l'éthologie comme discipline centrale. Les autres groupes correspondent à des équipes au sein d'UMR aux orientations plutôt écologiques ou neurosciences, ou à des équipes universitaires.

Il est urgent de renforcer les équipes labellisées existantes (où les départs à la retraite sont nombreux), d'étendre l'importance des autres groupes et de stimuler la formation de nouveaux groupes. Les compétences des éthologistes à observer et mesurer le comportement peuvent

également être précieuses dans la mise au point « d'outils » de mesure dans divers domaines, en particulier dans le post-génomique.

7 – EN GUISE DE CONCLUSION : LA DIVERSITÉ POUR ÉVOLUER

Le néo-darwinisme nous a appris l'importance de la diversité : c'est sur son existence que la sélection, moteur de l'évolution, prend prise. Il n'est peut-être pas inutile de rappeler ce vieil adage darwinien, « la diversité ou la mort », à l'heure où l'on veut de plus en plus programmer la recherche. La tentation est grande, avec la limitation des moyens, de concentrer l'essentiel de ceux-ci sur quelques grands programmes. Et il est encore plus tentant de financer les aspects de la recherche paraissant proches des applications. Cette vision est la plus stérilisante pour la science. C'est sans doute aussi, à long terme, la moins productive pour les vraies innovations et les applications qui feront l'économie de demain. Aider la recherche par des programmes, d'une manière bien comprise, ne devrait pas signifier tenter de l'orienter par la finance, mais plutôt accompagner ses grandes évolutions. De plus en plus, la recherche en France est orientée par quelques programmes nationaux, le plus souvent très ciblés, et par les financements privés et caritatifs eux aussi très ciblés (mais c'est leur fonction). Il serait temps que les financements publics soient accordés pour des programmes très larges, sur la base de l'excellence des projets plutôt que sur la thématique. Et si de grands programmes sont bien sûr nécessaires, il faut aussi veiller à ce que ceux qui ne sont pas sur les « grandes autoroutes » actuelles puissent développer convenablement leur activité pourvu que celle-ci soit de qualité. L'avenir des sciences de la vie dans notre pays dépend peut-être aussi, comme la vie elle-même, du maintien de la diversité.

