

SCIENCES DU VIVANT

Directeur du département (par intérim)
Frédéric DARDEL

Président du Conseil scientifique de département
Giuseppe BALDACCI

Membres du Conseil scientifique de département

Mireille BESSON
Jean-Louis BIRRIEN
Daniel BRETHERS
Bruno CANARD
Didier CHATENAY
Dominique CROIX
Barbara DEMENEIX
Michèle FERRER
Bernard HOFACK
Anne HOUDUSSE
Geneviève INCHAUSPE
Catherine JESSUS
Peter MAGILL
Christian MARENDAZ
Hélène MONE
Marc MOREAU
Françoise MUSCATELLI-BOSSY
Gérard PEHAU-ARNAUDET
Pere PUIGDOMENECH ROSELL
Philippe ROCH
Christophe TIFOUCHE
Ariane TOUSSAINT
Francis-André WOLLMAN

L'essor de la biologie moderne est caractérisé par des phases plus ou moins longues d'accumulation de données expérimentales, et par des grandes avancées qui ont redéfini sans cesse les thèmes de recherche. Parfois ces avancées ont été permises par le développement d'instruments et de méthodes d'analyse nouveaux qui ont ouvert des champs entièrement inaccessibles jusqu'à là comme ce fut le cas pour la microscopie électronique et pour le séquençage de l'ADN. Les progrès des autres disciplines qui traitent de la matière dans ses différentes formes, ont rapidement convaincu les biologistes d'analyser les phénomènes du vivant en faisant appel aux méthodes et aux résultats de la physique et de la chimie. La profusion des possibles objets d'étude en biologie a conduit à l'identification de systèmes modèles, permettant d'isoler les questions et d'effectuer les recherches dans les conditions de laboratoire avant d'essayer de les étendre à des systèmes et à des situations plus complexes. Un grand succès de l'approche réductionniste et des interactions fructueuses avec la chimie et la physique a été l'identification du matériel génétique et de son mode de transmission, qui ont ouvert la voie à la génétique moléculaire fondamentale et appliquée. Actuellement, de nombreux biologistes essaient d'intégrer les résultats obtenus par les approches réductionnistes dans une vision globale des structures et des fonctions des êtres vivants. Cette stratégie scientifique, rendue possible par le développement de méthodes qui permettent d'obtenir et d'analyser rapidement un grand nombre de données expérimentales,

devrait fournir une meilleure compréhension du fonctionnement des systèmes biologiques complexes.

Le désir de connaître les causes et les mécanismes des phénomènes biologiques présents sur notre planète reste probablement la motivation personnelle principale des chercheurs dans ce domaine. Cependant, les retombées socio-économiques des connaissances sur notre espèce et sur ses pathologies constituent un élément fondamental de l'importance accordée à la biologie. De plus, les applications déjà nombreuses des études des autres espèces animales, végétales et microscopiques incitent de nombreuses structures publiques et privées à financer les recherches en biologie. Dans tous les pays comparables à la France, le pourcentage des crédits cumulés attribués à la recherche en biologie ne cesse d'augmenter.

La prévision des découvertes reste évidemment une illusion. Rendre compte précisément de l'ensemble des recherches en biologie menées actuellement dans le monde est une mission pratiquement impossible. De plus, chaque section du Comité National dans son rapport de conjoncture décrit la situation actuelle de la recherche en France et à l'étranger sur les thèmes qui lui sont propres, en s'efforçant d'en identifier les perspectives. La mise en œuvre des recommandations élaborées par les Sections est essentielle pour assurer le développement disciplinaire indispensable à l'avancée de la biologie. Dans ce contexte, le Conseil Scientifique du Département des Sciences du Vivant du CNRS a mené une réflexion de synthèse sur les thèmes qui semblent les plus prometteurs de résultats à moyen terme, en particulier sur ceux qui se situent à l'interface des disciplines traditionnelles. Ceci ne constitue pas une échelle de valeurs, parce que le soutien aux disciplines reste indispensable pour accroître nos connaissances et parce que personne ne peut prévoir d'où viendront les nouvelles découvertes. Finalement, pour concrétiser notre analyse dans la réalité du CNRS, nous souhaitons aussi exprimer notre avis sur le positionnement du Département des Sciences du Vivant du CNRS dans le cadre de la recherche française en biologie.

1 - ORGANISATION, EXPRESSION ET ÉVOLUTION DES GÉNOMES

La période très féconde d'accumulation de données sur la structure des génotypes et sur leur expression phénotypique n'est pas conclue. Cependant, deux grandes étapes centrales de cette aventure récente sont l'identification de l'ADN comme siège principal de l'information génétique et le séquençage complet du génome humain. Cette deuxième étape, amène parfois à croire que la génétique est arrivée à son terme, ce qui est clairement une erreur profonde démasquée par les progrès actuels dans ce domaine. Par exemple, les découvertes récentes en épigénétique soulignent l'importance de mécanismes transmissibles qui ne dépendent pas uniquement de l'information contenue dans la séquence primaire de l'ADN, mais font appel à son interaction avec des protéines spécifiques et à l'organisation spatiale du matériel génétique. Pour ce qui concerne les mécanismes de régulation de l'expression génétique, les résultats récents sur le rôle joué par les ARN non codants ouvrent une perspective de recherche nouvelle et complètement inattendue, qui constitue l'objet d'étude de nombreux groupes dans le monde. Finalement, la possibilité d'analyser la structure et l'expression de génomes entiers rendue possible par le développement de systèmes de séquençage à haut débit, les analyses des transcrits sur lames de verre et celles des protéines par spectrométrie de masse ont contribué à l'émergence de l'ambition centrale actuelle de la biologie de réintégrer les données obtenues par l'analyse de composants isolés dans une vision globale des objets et des fonctions du vivant. Des données accumulées par cette stratégie de recherche, il devrait s'en suivre une meilleure compréhension de la plasticité des génomes, mais aussi de façon plus générale de l'évolution, de l'adaptation et de la diversité des formes vivantes. Le monde microbien constitue un modèle et un outil particulièrement performant pour ces études. En effet, la grande diver-

sité des micro-organismes et leur adaptation aux conditions les plus extrêmes de la planète constituent à la fois une source colossale d'informations et d'applications. Ceci explique pourquoi les recherches en microbiologie fondamentale et appliquée sont activement soutenues par de nombreuses structures publiques et privées. Finalement, l'étude des mécanismes complexes de la régulation de l'expression génétique chez les mammifères ouvre la voie à la compréhension de phénomènes encore peu connus et de fort impact social, tels que les prédispositions familiales aux caractères complexes et aux pathologies multifactorielles comme les cancers ou la variabilité phénotypique provoquée par la même mutation dans un fond génétique identique.

2 – ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DES ÊTRES VIVANTS

L'identification des molécules impliquées dans les fonctions cellulaires fondamentales permet à l'heure actuelle, de poser des questions précises concernant le transport et la signalisation à l'intérieur des cellules et entre les cellules dans un organe. Les interactions avec la physique et la chimie sont essentielles dans ce domaine dont l'essor a été permis en partie par les outils nouveaux disponibles grâce aux résultats de ces disciplines. Les interfaces de la biologie avec la physique, la chimie et les mathématiques sont en pleine expansion et de nombreux laboratoires en France travaillent dans ce domaine. La détermination précise des forces mises en jeu, celle des concentrations intracellulaires des molécules et l'analyse des effets coordonnés du grand nombre de paramètres physiques et chimiques impliqués dans le développement des êtres vivants requièrent une démarche nécessairement interdisciplinaire. En effet, il est clair qu'une vision globale des êtres vivants ne pourra venir que de l'intégration coordonnée de méthodes

physiques, chimiques, mathématiques et informatiques, permettant la description et la modélisation des réseaux physico-chimiques cellulaires, en constante évolution dynamique dans l'espace et dans le temps. Les apports de la microscopie photonique, ionique et électronique ont permis des progrès rapides en biologie cellulaire et ceux de la biochimie structurale ont permis de commencer à comprendre les voies et les mécanismes de signalisation. La signalisation cellulaire recouvre l'ensemble des voies activées par la liaison d'un récepteur membranaire à son ligand, entraînant des changements des propriétés cellulaires. Les voies concernant les propriétés cellulaires générales telles que croissance, prolifération, différenciation, morphologie, mouvements et migration ont été particulièrement étudiées, et des progrès considérables ont été accomplis ces dernières années. La plupart des récepteurs membranaires ont été identifiés, et pour nombre d'entre eux, les études de signalisation ont permis de dégager les spécificités de réponse ainsi que des caractéristiques communes. Une constante dans l'initiation de la signalisation est l'activation de phosphorylations de protéines et de lipides, déclenchée par le récepteur lui-même ou par des protéines kinases activées secondairement. Les travaux en cours concernent l'impact des voies déjà identifiées dans des contextes physiologiques différents, par exemple le développement embryonnaire et la différenciation cellulaire. Un autre aspect important est celui du rôle et des modifications éventuelles des voies de signalisation au cours de phénomènes pathologiques. Ce dernier point a déjà permis la mise au point de produits capables, dans certains cas, de bloquer une voie de signalisation dans le but de réduire ou arrêter un processus pathologique.

Finalement, un effort de recherche sans précédents concerne les neurosciences et cette dynamique est destinée à s'intensifier. En effet, les progrès actuels de la biologie expérimentale permettent de commencer à comprendre le fonctionnement du système nerveux et font espérer de pouvoir, un jour, décrire les mécanismes moléculaires de la pensée. Au-delà de la fascination que l'étude de la pensée humaine exerce depuis des siècles, de nombreuses

pathologies dégénératives du système nerveux affligent un grand nombre de personnes âgées et l'étude des neurosciences est devenue ainsi un enjeu social très important.

3 – DÉVELOPPEMENT DES ÊTRES VIVANTS

Plusieurs grands laboratoires dans le monde étudient le développement des êtres vivants. Leurs recherches visent à comprendre comment le programme du développement est déterminé génétiquement, comment les cellules prolifèrent, comment elles acquièrent et maintiennent leur identité, comment sont organisés les plans des organes et finalement comment ces derniers sont construits dans le temps et dans l'espace, jusqu'à l'organisme final. Pour ces études, il est donc nécessaire d'intégrer les données génétiques avec celles de la biologie moléculaire et cellulaire, de la morphologie, de la physiologie générale, de l'embryologie expérimentale. Cette approche interdisciplinaire a conduit à une accélération importante des résultats obtenus dans ce domaine et son rythme devrait encore augmenter au cours des prochaines années.

Les retombées des découvertes en biologie du développement sont tout aussi importantes. La fécondation *in vitro* est pratiquée dans certains cas pour l'espèce humaine, et pour de nombreuses espèces animales. Les bases génétiques de certaines anomalies du développement ont été identifiées ainsi que celles qui sont déterminées par des facteurs de l'environnement, ouvrant la possibilité à des réponses adéquates. De même, de nombreux gènes impliqués dans le développement normal sont mutés dans de nombreux cancers. Actuellement, des nouveaux aspects biologiques du développement sont activement étudiés, comme les mécanismes épigénétiques et le rôle des microARN.

Un aspect de la biologie du développement qui connaît actuellement un fort impact

conceptuel et social est celui des cellules souches. Une cellule souche peut se renouveler indéfiniment, souvent pendant toute la vie d'un organisme, et a la propriété de générer des cellules filles plus spécialisées. On peut distinguer les cellules souches selon leurs capacités de différenciation ou selon leur origine : cellules souches adultes et cellules souches embryonnaires.

Les premières lignées de cellules souches embryonnaires humaines sont apparues en 1998. Elles devaient donner une impulsion à la biologie cellulaire, mais soulevaient aussi des problèmes éthiques que le législateur essaie encore de résoudre. En général, ces cellules expriment des facteurs qui les rendent pluripotentes. Elles demeurent non spécialisées malgré les nombreuses divisions cellulaires. Le défi est de comprendre comment les cellules souches continuent à proliférer tout en restant pluripotentes. La culture des cellules souches pose un certain nombre de problèmes, en particulier au niveau de la différenciation cellulaire et des anomalies génétiques qui peuvent apparaître dans des lignées de cellules embryonnaires humaines cultivées de façon prolongée.

Les cellules souches adultes sont localisées soit dans des tissus à renouvellement rapide (épiderme, intestin, moelle osseuse) soit dans des tissus à renouvellement plus lent. Il est difficile d'identifier et de caractériser les cellules souches adultes car elles ne semblent porter aucun marqueur spécifique. Une des principales difficultés est l'identification des « vraies » cellules souches, c'est-à-dire celles qui n'ont pas encore commencé à s'engager dans une voie de différenciation. On ne connaît pas les facteurs qui garantissent le maintien des propriétés de ces cellules. Actuellement, on n'a pas pu déterminer l'empreinte génétique spécifique du caractère « souche » de ces cellules. Le problème de la plasticité des cellules souches adultes demeure donc un sujet de controverses. Compte tenu des considérables enjeux scientifiques, sociaux et économiques, les recherches sur les cellules souches sont destinées à connaître une très forte expansion.

D'autres recherches innovantes récentes dans ce domaine incluent les démonstrations que certains signaux perçus pendant le développement peuvent induire des modifications épigénétiques au niveau des régions régulatrices de gènes clefs. De plus, certaines modifications peuvent être maintenues pendant la vie de l'organisme, voire d'affecter les générations suivantes. La compréhension de ces phénomènes et l'appréciation de l'étendue de telles régulations ouvrent un nouveau regard sur les problèmes de l'impact de l'environnement sur le développement et le génome, ainsi que sur l'adaptation de l'organisme à l'environnement.

4 – INTERACTIONS DES ESPÈCES AVEC L'ENVIRONNEMENT

L'étude de l'intégration des espèces dans leur environnement comprend l'observation dans la nature et l'étude d'interactions biologiques modèles dans des écosystèmes définis et soumis à des changements contrôlés. Cependant, depuis quelques années une attention particulière s'est développée dans les opinions publiques de nombreux pays pour les facteurs anthropiques qui modifient notre planète, en d'autres termes pour l'interaction de notre espèce avec la Terre. Les réponses à cette demande impliquent des réflexions et des actions de la part des disciplines biologiques pour contribuer au développement durable de notre planète qui respecte l'environnement. Cette thématique concerne particulièrement la mise en place de biotechnologies qui soient acceptées par nos concitoyens, avec une connaissance précise des risques et des bénéfices.

La nécessité d'interagir avec les collègues des Sciences humaines et sociales est ici particulièrement évidente. De manière générale, toutes les questions éthiques soulevées par la

recherche en biologie expérimentale doivent aussi être examinées par les chercheurs eux-mêmes avec rigueur, dans un dialogue serein avec les autres composantes de notre société.

5 – INSTRUMENTS ET MÉTHODES NOUVEAUX EN BIOLOGIE EXPÉRIMENTALE : ÉVOLUTION ET COÛTS

Pour être performante, la biologie expérimentale ne peut se passer des nouveaux instruments et méthodes qui sont en constante évolution. Ces derniers ouvrent, en effet, de champs d'investigation inexplorés jusqu'alors et permettent la génération de données à haut débit. Ces nouveaux outils permettront dans un futur proche de faire le lien en imagerie entre un niveau cellulaire et un niveau moléculaire.

La robotisation de l'expression, la purification et la cristallisation de protéines permettent par exemple de réaliser un gain de temps important, mais elle permet surtout la miniaturisation des essais, ce qui est essentiel pour la plupart des projets dont le facteur limitant est la quantité de protéines pures produites. De même, la description fine de l'organisation et du fonctionnement cellulaire est extrêmement dépendante des progrès technologiques, notamment en matière d'imagerie. Plus particulièrement, ces dernières années ont vu émerger les techniques de microscopie à force atomique, la cryomicroscopie électronique ainsi que la tomographie à haute résolution.

Plus que par le passé, les équipements deviennent rapidement obsolètes en raison de la révolution technologique en cours. Le CNRS doit donc impérativement trouver des moyens financiers spécifiques pour soutenir l'équipement de plates-formes performantes en protéomique, imagerie cellulaire, bioinformatique et biologie structurale. Pour rejoindre

le niveau des meilleurs laboratoires internationaux, le CNRS doit, de plus, favoriser l'émergence de nouvelles plates-formes de très haute technicité notamment dans le haut débit. En imagerie, il nous faut faire un effort important pour favoriser le développement de techniques comme la cryomicroscopie et la cryotomographie électronique à haute résolution, techniques qui vont permettre de revisiter l'ultrastructure cellulaire et de faire le lien entre microscopie confocale et structure 3D des protéines. Un effort particulier doit être également fait en ce qui concerne les études structurales des protéines membranaires et des complexes de grande taille pour lesquels existent des « gaps » techniques considérables. Ceci nécessite des équipements mi-lourds importants adossés à des équipes de recherche performantes dans ces domaines. Le fonctionnement de ces plateaux techniques nécessite, de plus, de disposer de postes d'ingénieurs hautement qualifiés. Le fort lien entre ces plates-formes et les laboratoires de pointe doit être maintenu. Un effort particulier doit être fait pour que les groupes travaillant avec ces plates-formes disposent d'une masse critique suffisante pour assurer également le développement de nouveaux outils ou méthodes ainsi que des actions de formation des personnels.

6 – LA PLACE DES RECHERCHES EN BIOLOGIE AU CNRS

En France, en 2007 l'effort de recherche en Biologie se répartit entre plusieurs organismes, EPST et EPIC. Le CNRS intervient donc aux côtés de l'INSERM, de l'INRA, du CEA, du CIRAD et de l'IRD, auxquels il convient d'ajouter deux fondations, l'Institut Pasteur et l'Institut Curie. Les universités interviennent le plus souvent sous forme d'unités mixtes de recherche (UMR) avec les organismes. Le statut d'UMR permet aussi au CNRS de travailler en partenariat avec les autres organismes, ce qui

contribue à limiter la dispersion des efforts dès lors que l'on sait identifier les missions scientifiques relatives aux différentes tutelles. Le partenariat est bien établi avec l'INRA qui confie, par exemple, des missions agronomiques à des unités qui développent également des investigations fondamentales de biologie végétale sur des organismes modèles dont l'intérêt agronomique n'est pas immédiat. Il en est de même avec le CEA qui soutient avec le CNRS des unités mixtes qui étudient des mécanismes fondamentaux en bioénergétique, en enzymologie, en microbiologie, génotoxicologie, etc.

La plupart des organismes ont une mission de recherche en biologie qui est déterminée par un champ d'applications potentielles : l'INSERM pour la biologie humaine et la santé, l'INRA pour l'agronomie, le CEA dans le domaine de l'énergie et de ses interactions avec les êtres vivants, le couple CIRAD/IRD dans le domaine de la coopération pour le développement. Il convient donc de se demander s'il y a de bonnes raisons pour que le CNRS soutienne une recherche en biologie qui lui soit spécifique. La réponse à cette question est de deux ordres : l'une concerne l'identité du CNRS, l'autre une de ses propriétés potentielles majeures. Le CNRS est le lieu de développement de la recherche fondamentale « générale ». Cette définition de l'organisme trouve sa source dans le constat montrant que les résultats qui révolutionnent le savoir et les techniques dans un domaine ne proviennent pas nécessairement de recherches conduites spécifiquement dans ce domaine. Si les autres organismes développent également des recherches fondamentales, elles sont toujours sélectionnées comme « recherches en amont » de leur champ d'application potentiel. Seul le CNRS peut légitimement soutenir toute recherche en biologie dès lors qu'elle se situe au meilleur niveau international, et cela quelle que soit sa pertinence du point de vue d'une application potentielle à un instant donné. De plus, le CNRS est le lieu de l'interdisciplinarité. En effet, l'organisme soutient des recherches sur l'ensemble du front des connaissances et il est donc à même de soutenir les recherches qui étudient le Vivant par-delà la contribution des seuls biologistes. Il s'agit de recherches qui

mobilisent toutes les autres disciplines pour interroger le monde vivant et l'interpréter dans sa diversité.

Le rôle et l'importance des laboratoires du CNRS dans la recherche en biologie doivent être soutenus avec des financements adéquats et avec une organisation administrative capable d'augmenter la réactivité des formations de recherche. Pour cela, il est aussi important de rendre plus efficace la communication du département SdV, en définissant avec précision la structure et le périmètre d'action de la cellule de communication et en intensifiant son action en direction des décideurs.

7 – CONSIDÉRATIONS FINALES

En conclusion, le Conseil Scientifique du Département des Sciences du Vivant du CNRS estime que le département des Sciences du Vivant du CNRS a toute sa place dans le paysage scientifique français. En effet, même si plusieurs institutions et agences de moyens

contribuent à l'essor de recherches en biologie, souvent avec des perspectives finalisées, le CNRS reste le lieu privilégié pour une recherche fondamentale excellente et efficace car il dispose des compétences indispensables à la mise en place des interfaces de la Biologie avec les Mathématiques, la Physique, l'Ingénierie, la Chimie, le Développement Durable et les Sciences Humaines et Sociales. Par ses atouts, le CNRS constitue donc l'acteur central des recherches disciplinaires et interdisciplinaires dans tous les domaines de la recherche française. De plus, l'importance des recherches fondamentales en Sciences du Vivant est confirmée par les financements importants accordés dans ce domaine dans les pays scientifiquement avancés comparables à la France.

Le Conseil considère que le maintien au CNRS d'un département des Sciences du Vivant dynamique et doté des moyens nécessaires pour mener une réelle politique scientifique, constitue un élément fondamental dans le paysage de la recherche française. Le Conseil estime que tout projet de changement profond doit prendre en considération l'avis des acteurs de la recherche, afin de pouvoir continuer à mobiliser leur énergie et leur enthousiasme.

