

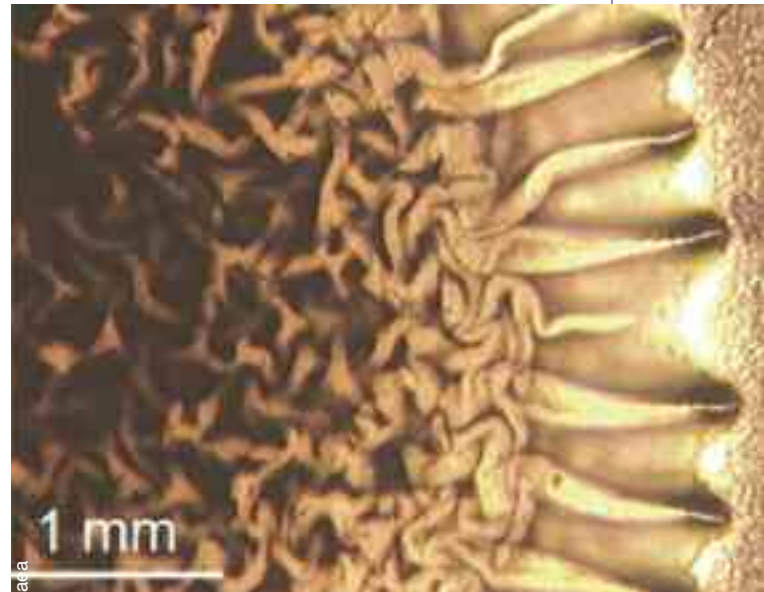


Et demain ?

Mulhouse structure sa recherche sur les matériaux

Depuis une dizaine d'années, les laboratoires mulhousiens tournés vers les matériaux étaient associés au sein d'une fédération de recherche. Début 2009, soutenus par le CNRS et l'université de Haute-Alsace (UHA), ils ont sauté le pas vers plus de synergie en créant l'Institut de science des matériaux de Mulhouse (IS2M). Physico-chimiste et directeur de recherche CNRS, Cathie Vix dirige cette nouvelle structure. « Nous avons réuni nos forces, explique-t-elle. La création d'un institut permet d'augmenter notre visibilité, de mieux répondre aux évolutions du paysage national et européen de la recherche et d'avoir plus de poids pour déposer des projets ou répondre aux appels d'offres ».

L'IS2M résulte de la fusion de l'Institut de chimie des surfaces et interfaces (ICSI)¹, du Laboratoire de



Structures de mouillage produites par gonflement d'un film mince d'alginate

matériaux à porosité contrôlée (LMPC)², et du Laboratoire de physique et de spectroscopie électronique (LPSE)³. L'Institut présente ainsi deux expertises fortes : l'étude de la chimie et de la physique des surfaces et des interfaces des matériaux et l'étude des matériaux poreux. Les échanges scientifiques entre les laboratoires existaient déjà au sein de la fédération. L'IS2M va les renforcer. L'enjeu réside véritablement dans la mise en commun des savoirs et des idées et dans la mutualisation des services communs, des plateformes techniques et de l'instrumentation. « Le projet a pu voir le jour car la base a adhéré, raconte Cathie Vix. Chercheurs, enseignants-chercheurs, ITA et IATOS étaient favorables à la fusion ».

L'une des originalités du nouvel institut est de posséder l'intégralité de la chaîne des compétences depuis la synthèse des matériaux jusqu'à leur valorisation industrielle. « Nous avons en outre l'expertise nécessaire pour la caractérisation des matériaux en surface ou en film mince et celle



© CNRS Alsace - L. Josien

Les zéolithes sont des aluminosilicates microporeuses ; largement utilisées comme catalyseurs dans l'industrie, elles interviennent de plus en plus dans les procédés de séparation. (Grossissement 5000x ; largeur de l'image 22,8microns).

pour la caractérisation dite massique», explique Cathie Vix.

L'IS2M travaille sur de nombreux projets académiques et met également en œuvre une recherche partenariale forte dans le cadre de collaborations industrielles. « Nous travaillons étroitement avec une quarantaine d'entreprises, aussi bien des PME que des grands groupes industriels, au niveau local, national ou international », souligne la directrice.

Pour Cathie Vix, l'un des grands avantages de la fusion est de rendre possible la promotion et le soutien de projets exploratoires. « Nous avons mis en place un axe de recherche associant l'étude

des matériaux aux sciences du vivant » explique-t-elle. Des chercheurs de l'IS2M s'intéressent ainsi aux biomatériaux et aux interactions entre les matériaux et les objets biologiques. « Nous encourageons la pluridisciplinarité, explique la scientifique. Le laboratoire peut s'appuyer aussi bien sur des chimistes que des physiciens et des biologistes. Nous souhaitons utiliser cette diversité de compétences ».

Aurélie Angot

1 CNRS

2 CNRS-UHA

3 CNRS-UHA

L'industrie et l'IS2M : des relations pérennes

L'IS2M entretient avec l'industrie des rapports de longue date. Protechnic, Timcal, IFP, Chanel, Pierre Fabre, PSA, SNPE, Lanxess ou encore Total Petrochemicals sont quelques exemples de la liste des presque 40 partenaires industriels que compte aujourd'hui l'institut mulhousien. Les relations qui le lient aux entreprises locales, nationales ou internationales, se traduisent en général par un contrat de collaboration. Souvent d'une durée de trois ans, ce contrat permet de financer une thèse de doctorat et donc de travailler sur des projets de long terme. Par exemple, l'IS2M travaille avec la société Tefal sur l'optimisation de revêtements des articles culinaires anti-adhésifs. La société Goodyear collabore avec les scientifiques de l'institut pour optimiser les performances des pneumatiques qui nécessitent aujourd'hui des modifi-

cations de fabrication pour répondre aux exigences environnementales. Avec l'entreprise locale Messier-Bugatti le laboratoire est impliqué, depuis plus de cinq ans, sur des recherches d'optimisation de l'élaboration du composite qui constitue les freins d'avion, en vue d'améliorer leur performance. Certaines des recherches de l'institut sont susceptibles de conduire à la création de start-up, telle Zéphir-Alsace, née en 2009 à Mulhouse et dont les activités concernent l'industrialisation d'une zéolithe très hydrophobe performante pour la dépollution de l'air et de l'eau. Enfin, grâce à des plateaux techniques innovants, l'IS2M est en mesure de répondre à des sollicitations industrielles ponctuelles et ainsi faire profiter les entreprises de l'expertise de ses chercheurs et personnels techniques pour des réalisations ciblées.

Aurélie Angot

Le pôle matériaux et nanosciences Alsace (PMNA)

Ce pôle a été créé fin 2006. Ses composantes sont les laboratoires alsaciens de l'université de Strasbourg (UdS), de l'université de Haute-Alsace (UHA), des organismes, les écoles et centres techniques dont la vocation est de concevoir, de réaliser et d'étudier des matériaux, nanomatériaux, nanoobjets et nanostructures à propriétés spécifiques (optiques, électroniques, magnétiques, catalytiques, biologiques...). Il a pour mission d'initier et de développer dans ce domaine la recherche, la formation et le transfert de technologie. Il doit, en particulier, structurer et coordonner les recherches de ses composantes, développer les relations régionales, interrégionales et interfrontalières en ce qui concerne les matériaux, les nanosciences et les nanotechnologies, amplifier le transfert de connaissances et de technologies via les centres régionaux d'innovation et de transfert de technologie (CRITT) notamment, favoriser la mutualisation des moyens constituant des plateformes techniques pour la recherche et la formation accessibles aux composantes et aux industriels régionaux concernés, et émettre des recommandations sur les projets soumis à la Région Alsace.

Ainsi, à titre d'exemple, en recherche, le PMNA permet de définir des priorités dans le cadre du contrat de plan Etat-Région (plateformes techniques et opérations scientifiques ciblées) ; pour cela il réalise un état des lieux des équipements et des besoins dans la perspective de la définition de priorités et de mutualisation des moyens. Il lance des appels à projets «jeunes chercheurs» et labellise des projets pour la Région Alsace dans des orientations prioritaires (Matériaux pour l'énergie et le développement durable en 2008, nanosciences et matériaux pour la santé en 2009). De même, il a lancé et soutient une opération transversale visant à développer la recherche à l'interface matériaux nanotechnologies/biologie-médecine en liaison avec la Lorraine (journées NanoSMS à Strasbourg (13/11/2008) et Nancy (05/06/2009). Enfin, les journées du PMNA organisées chaque année ont pour objectifs de faire connaître les résultats de la recherche du pôle et de faire émerger des projets collaboratifs et pluridisciplinaires.

La structure opérationnelle du PMNA est le Conseil du PMNA. Ce conseil est constitué d'un représentant de chacune des composantes ainsi que du président du COSMA (voir plus loin) ; il est présidé depuis sa création par l'un de ses membres nommé par les tutelles, M. Drillon. Le Conseil établit un programme d'activités et coordonne les actions de communication.

Pour aider le Conseil à réaliser les objectifs du Pôle, le Comité d'orientation stratégique matériaux Alsace (COSMA) propose en relation avec le Conseil des orientations stratégiques ; il définit et propose aux tutelles et aux collectivités des actions de recherche, de transfert, de formation et de communication. Il évalue les actions menées par le PMNA chaque année. Il comprend des membres de l'industrie, des chercheurs extérieurs au PMNA, des représentants du PMNA, et du C'Nano Grand Est et des membres invités représentant la Région Alsace, les organismes de tutelle (UdS, UHA, CNRS) et la DRRT.

Dans la perspective de l'amplification des relations industrielles et de la valorisation, la synergie entre les laboratoires matériaux de Strasbourg et le CRITT Matériaux à la charnière entre les laboratoires et l'industrie sera amplifiée par le déménagement de celui-ci sur le Campus de Cronenbourg où se regroupent désormais l'ensemble de l'activité strasbourgeoise du PMNA. Pour toute information concernant le PMNA on peut consulter le site web :

(<http://www.pmnalsace.fr/>) ou/et joindre le chargé de mission valorisation/animation PMNA (Diane Sali : diane.Sali@ipcms.u-strasbg.fr).



Inauguration du microscope

François Gautier

Paroles de chercheur

Catalyse, énergie et environnement

Tous deux chercheurs au Laboratoire des matériaux, surfaces et procédés pour la catalyse (LMSPC), Cuong Pham Huu et Valérie Keller travaillent au sein du département « Photocatalyse et nanostructures ». Les deux scientifiques expliquent leurs recherches à l'interface de la chimie, des nanosciences et des sciences du vivant et présentent les enjeux scientifiques, économiques et sociétaux auxquels ils essaient de répondre.

Sur quels domaines se concentrent vos travaux ?

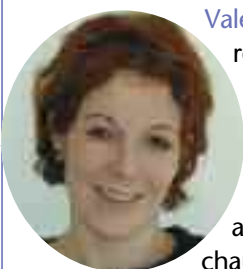
© CNRS / LMSPC



Cuong Pham Huu : Le pivot central du groupe est la catalyse. Pour bien comprendre de quoi il s'agit, il faut revenir à la définition d'une réaction chimique, qui consiste en la mise en présence de substances nommées réactifs, qui vont réagir entre eux, et

aboutir à la création de nouvelles substances : les produits. La catalyse est un procédé chimique qui va accélérer, et optimiser, la fabrication des produits à partir des réactifs, tout en réduisant les réactions secondaires néfastes pour l'environnement. Ce processus a lieu grâce à l'action d'un composant qui, lui, ne sera pas modifié par la réaction chimique : c'est le catalyseur.

© CNRS / LMSPC



Valérie Keller : L'un de nos axes de recherches est l'étude du procédé particulier appelé photocatalyse. En catalyse « classique », le catalyseur doit recevoir de l'énergie thermique pour être activé. Autrement dit, il doit être chauffé pour fonctionner. Dans le cas de la photocatalyse, cela n'est pas nécessaire : le catalyseur est activé par l'énergie lumineuse.

Cuong Pham Huu : Le groupe s'intéresse également aux nanomatériaux carbonés, aussi bien les nanofibres que les nanotubes de carbone. Il s'agit de recherches axées sur les propriétés intrinsèques des nanomatériaux carbonés ou d'études couplées à des travaux sur la catalyse. Et nous travaillons aussi, par

exemple, sur le carbure de silicium (SiC), une céramique utile, en l'occurrence, dans un processus catalytique qui permet de transformer le gaz naturel en hydrocarbures liquides utilisables dans les transports : la synthèse de Fischer-Tropsch.

Quels champs de la connaissance ces recherches permettent-elles de faire avancer ?

Cuong Pham Huu : Les études que nous menons sur le couple « catalyse et nanostructures » améliorent notre compréhension des réactions de catalyse en elles-mêmes. Un catalyseur est constitué d'une phase active et d'un support solide sur lequel la phase active est déposée. Nous utilisons les nanotubes ou les nanofibres de carbone en tant que support solide du catalyseur. En raison de leur taille, ils créent un effet de confinement qui modifie le résultat de la réaction chimique catalysée : les quantités respectives des différents produits obtenus varient. On dit qu'ils modifient la sélectivité des réactions catalytiques. Le but est de trouver, pour des réactions catalytiques existantes, les catalyseurs les plus sélectifs possibles afin de réduire le coût du procédé et l'impact sur l'environnement.

Valérie Keller : Nos travaux sur la photocatalyse visent, eux, à mieux comprendre les mécanismes spécifiquement mis en jeu dans les réactions photocatalytiques et à optimiser le matériau photocatalytique proprement dit. Celui utilisé pour la photocatalyse est le dioxyde de titane (TiO2). Il s'agit d'un matériau semi-conducteur qui constitue le catalyseur entier : il n'y a pas ici de phase active (ou alors très occasionnellement) et de support solide. Nos études cherchent à optimiser l'utilisation du TiO2 comme photocatalyseur. L'objectif est qu'il confère un meilleur rendement à la réaction, c'est-à-dire plus de produits, plus vite, et de manière plus sélective. Par ailleurs, nous cherchons à le rendre plus activable par la lumière solaire. Activé par les UVA, le TiO2 a un meilleur rendement que lorsqu'il est activé par la lumière solaire. En effet, la lumière solaire, majoritairement composée du spectre d'ondes de ce qu'on appelle le visible, ne contient que 4% d'UVA. Par conséquent, nous voulons réussir à modifier les propriétés

du TiO₂ de manière à ce qu'il absorbe plus efficacement les longueurs d'ondes du visible, ce qui permettrait d'utiliser directement la lumière solaire.

Quelles sont les enjeux de ces recherches sur le plan des applications pratiques ?

Valérie Keller : Nos activités sont largement orientées vers le développement durable et de nombreuses applications découlent des recherches sur la photocatalyse. Parmi elles, on peut citer en particulier la dépollution de l'air, de l'eau et des surfaces, par le biais de réactions d'oxydation photocatalytiques. Ces réactions permettent de détruire des polluants organiques ou inorganiques, tels les terpènes, les composés organiques volatiles (COV), ou le monoxyde de carbone (CO), mais aussi d'éliminer bactéries et virus, par exemple. Nous travaillons sur l'immobilisation du TiO₂ sur des surfaces comme le verre ou les tissus, et visons ainsi la production de textiles et autres substrats possédant des propriétés auto-nettoyantes et auto-décontaminantes. Des épurateurs d'air sont aussi en cours d'élaboration. Ces technologies seront utiles, en particulier, pour lutter contre les

virus grippaux, ou encore contre les maladies nosocomiales dans les hôpitaux ou autres environnements confinés. D'autres recherches portent sur la dissociation de l'eau¹ par photocatalyse, qui permet la production d'hydrogène, à partir d'eau, de TiO₂ et de lumière solaire. Si l'on arrive à optimiser la réaction, la production d'hydrogène par cette méthode pourrait constituer une source d'énergie propre inépuisable, limitant ainsi l'utilisation des ressources fossiles.

Cuong Pham Huu : L'un des enjeux majeurs de nos travaux sur l'utilisation du SiC dans la synthèse de Fischer-Tropsch est aussi de parvenir à une diminution de la dépendance au pétrole, dans la mesure où cette technique produit des hydrocarbures liquides à partir de gaz ou de charbon, dont les ressources sont nettement plus importantes que celles du pétrole. Toujours dans l'optique d'une chimie tournée vers le développement durable, la catalyse via nanostructures, elle, a pour but de limiter l'impact sur l'environnement de la catalyse à l'échelle industrielle, en diminuant les rejets nocifs par le biais de catalyseurs constitués de nanostructures qui permettront des réactions plus sélectives. Par ailleurs, nos travaux sur les caractéristiques intrinsèques des nanostructures trouvent des applications dans le renforcement de matériaux et l'augmentation de leur résistance au choc, mais aussi dans l'utilisation des nanostructures comme filtres. Ces derniers peuvent servir à la dépollution de l'eau souillée par des hydrocarbures ou pour enlever l'eau potentiellement présente dans le pétrole lors de l'extraction, afin d'améliorer la chaîne de traitement en aval, et donc d'en réduire le coût.

Propos recueillis par Aurélie Angot

¹ NDRL : $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2 + \text{O}_2$



© CNRS Photothèque / J. Chatin

Ce dispositif léger et très économique de photocatalyse permet de stériliser un flux d'air contaminé par des bactéries ou des virus. Activé par la lumière UV, le catalyseur devient fortement oxydant et détruit ces organismes qui traversent le réacteur : c'est un moyen pour inactiver les agents pathogènes qui se développent dans les systèmes d'aération ou dans les hôpitaux où ils sont responsables de la légionellose, de maladies nosocomiales, ou du Sras.



Université de Strasbourg, partenaire au long cours : entretien avec Alain Beretz



Au 1^{er} janvier 2009, les trois universités strasbourgeoises, Louis Pasteur, Marc Bloch et Robert Schuman, ont fusionné pour donner naissance à l'université de Strasbourg. Le professeur Alain Beretz, pharmacologiste et ancien président de l'université Louis Pasteur, a été élu à la présidence de l'université unique pour un mandat de quatre ans. Il revient sur les liens particuliers qui existent à Strasbourg entre le CNRS et l'université et envisage l'avenir de ces relations privilégiées.

Comment appréciez-vous les relations entre le CNRS et l'université de Strasbourg ?

Ces relations se caractérisent d'abord par l'ancienneté des relations. En effet, la toute première unité mixte de recherche (UMR) du CNRS est strasbourgeoise¹. D'autre part, il y a toujours eu à Strasbourg une très forte complémentarité entre le CNRS et l'université. Aujourd'hui, leurs apports respectifs à la recherche strasbourgeoise sont, pour ainsi dire, équivalents.

Les relations sont en train d'évoluer. Mais cette transformation tient plus à l'évolution des missions du CNRS et de son organisation qu'à la naissance de l'université unique. En effet, la fusion n'est pas, à mon sens, un facteur de nature à modifier les liens de manière significative. Il s'agit surtout d'établir des relations avec les nouveaux instituts du CNRS et de gérer l'évolution des modes de financement des unités. Certaines unités sont financées par l'opérateur CNRS. D'autres sont financées par l'agence de moyen CNRS. La gestion est alors assurée par l'université et le pilotage scientifique est partagé. Ces différences soulèvent des questions en terme de statut des personnels et de visibilité, mais ce ne sont pas des questions spécifiques à l'université de Strasbourg.

Quels sont les partenariats actuels entre les deux établissements ?

En ce début de plan quadriennal, l'université de Strasbourg compte près de trente structures en commun avec le CNRS, dont une vingtaine d'unités mixtes de recherche (UMR). Ce sont toutes des partenariats. A nos yeux, le statut d'UMR est le meilleur que l'on puisse avoir. Le rôle d'opérateur national du CNRS, qui propose une stratégie nationale de recherche, est précieux pour l'université. Mais le CNRS reconnaît aussi le rôle d'opérateur local de cette dernière. Et c'est, entre autre, à travers les UMR que nous réalisons la structure optimale de fonctionnement pour cette complémentarité.

Les UMR représentent le cœur de notre collaboration avec le CNRS, mais il existe d'autres collaborations, moins visibles et toutefois importantes. En particulier, les unités propres de recherche du CNRS (UPR) sont une forme de collaboration, même si elle est moins symbiotique. En effet, l'université place des moyens financiers dans les UPR avec lesquelles elle est conventionnée : on y trouve des enseignants-chercheurs qui y travaillent et publient. L'université collabore aussi avec le CNRS dans des structures d'appui à la recherche. Je citerai deux exemples. Le premier est la valorisation de la recherche pour laquelle l'université est associée avec le CNRS à travers le réseau Conectus. Il s'agit d'une structure mutualisée de valorisation qui agit comme une interface avec le monde industriel. Le deuxième exemple est « l'opération campus ». L'université pilote le dispositif mais le CNRS en est indirectement bénéficiaire car plusieurs bâtiments qui vont être rénovés, complétés ou mis aux normes abritent des unités mixtes.

Comment voyez-vous l'avenir des relations entre l'université de Strasbourg, le CNRS et le milieu économique alsacien ?

Le CNRS et l'université sont associés sur la majorité des grands projets. De ce fait, il est évident qu'en ce qui concerne les relations avec le monde économique une cohérence doit être recherchée entre les deux entités. Il y a la nécessité d'une part, d'une mise en commun des stratégies, et d'autre part, d'une délégation de gestion permettant d'éviter les alourdissements d'une gestion à deux. C'est ce vers quoi nous évoluons en ce moment. Conectus est le reflet de la mise en commun des stratégies. Les délégations de gestion, quant à

elles, ne concernent pas seulement les relations avec les entreprises, mais ces dernières feront partie des éléments qui seront délégués. Ainsi, pour chaque UMR, il sera décidé que soit le CNRS, soit l'université, sera amené à gérer l'ensemble des dossiers. Nous établissons cette liste avec les directeurs de laboratoires sur des bases partagées entre l'université et le CNRS. Elle sera finalisée pour la fin de l'année 2009.

Une université a pour ambition d'offrir aux étudiants une palette de disciplines la plus vaste possible. A l'inverse, une recherche d'excellence, telle celle visée par le CNRS, impose souvent aux régions, spécialisation et regroupements thématiques. Quel est votre regard sur cette situation ?

La force de l'université réside dans le contact entre les disciplines et la capacité à générer de l'innovation non programmée. Je crois qu'il y a un véritable risque à vouloir trop spécialiser un site : celui de tuer des pans entiers de la connaissance.

La spécificité de l'université de Strasbourg est sa pluridisciplinarité associée à son origine. En effet, elle est issue de la fusion de trois universités dont la performance « recherche » était loin d'être négligeable. L'université de Strasbourg est ainsi porteuse d'une exi-

gence sur le plan de la recherche et d'une volonté de rayonnement particulière. Il faut arriver à exploiter cette spécificité et c'est là où le CNRS intervient. Outre l'enseignement, la qualité future de l'université de Strasbourg sera aussi basée sur la capacité à rebondir en recherche et à avoir de belles performances dans toutes les disciplines.

On peut comprendre que le CNRS souhaite s'appuyer sur des zones d'excellence et avoir une politique d'aménagement du territoire assez stricte. Mais il faut aussi accepter le fait que l'université a besoin d'assurer un volume et une qualité de recherche maximale dans l'ensemble des champs du savoir. Nous recherchons l'excellence dans une grande variété de domaines. Nous espérons que le CNRS saura la reconnaître sans trop céder à la tentation d'une hyperspécialisation du site et que cela se traduira par des UMR nombreuses et variées..

Propos recueillis par Aurélie Angot

¹ NDLR : Institut de recherche mathématique avancée (Irma). Voir page 28.

Des particules en accélération à Cronembourg

Un projet de près de cinq ans vient d'aboutir : l'Institut pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC) va se doter d'un cyclotron pour la recherche. L'accord de financement a été conclu. Cet accélérateur circulaire de particules sera situé sur le campus de Cronembourg, dans un bâtiment de l'IPHC qui abritait autrefois l'un de ses ancêtres aujourd'hui démantelé. Il faudra attendre environ deux ans pour voir fonctionner le nouvel appareil. Il servira, entre autre, à la fabrication de radioéléments pour la production de marqueurs biologiques. Un cyclotron accélère des protons, qui, après une réaction nucléaire sur des atomes, génèrent des éléments radioactifs. Ces radioéléments sont ensuite « collés » sur des sucres ou des protéines. Ces molécules constituent alors des sondes utiles, par exemple, pour repérer des cellules cancéreuses. Le nouvel appareil de Cronembourg produira principalement du carbone 11, du fluor 18 et du cuivre 64. Ces radioéléments permettront de générer des marqueurs biologiques qui seront dédiés à la recherche en imagerie sur le petit animal, tels les rats et les souris. Ils serviront aux chercheurs de l'IPHC et d'autres laboratoires alsaciens de recherche publique. Le cyclotron sera aussi impliqué dans des travaux sur la résistance des matériaux aux irradiations. Recherches qui permettront, en particulier, de tester des matériaux utilisés en aéronautique, soumis au rayonnement radioactif en altitude, ou encore des matériaux employés dans les centrales nucléaires. Cette acquisition aura également un impact sur le plan de l'enseignement supérieur car le nouveau cyclotron servira pour la formation d'ingénieurs en radiochimie.

Aurélie Angot

Paroles de chercheur

Des gènes rendus muets : entretien avec Olivier Voinnet

© CNRS / P. Disdier



Olivier Voinnet, 36 ans, est directeur de recherche CNRS à l'Institut de biologie moléculaire des plantes de Strasbourg (IBMP) et encadre une équipe de près de trente personnes. Généticien et biologiste moléculaire, il était, en 2007, l'un des tout premiers lauréats d'une ERC¹ Starting Grants. Double médaillé du CNRS, il vient de recevoir la médaille d'or de l'Organisation européenne de biologie moléculaire (EMBO). Olivier Voinnet a commencé son parcours fulgurant en 1996, au Sainsbury laboratory, à Norwich en Angleterre. Dans le laboratoire de David Baulcombe, en thèse, puis en post-doc, il travaillait alors sur un sujet d'étude tout neuf : le RNA silencing. Il ne l'a plus quitté depuis. Il explique ce phénomène biologique complexe et raconte les perspectives de recherches qu'il dessine, avec son équipe, autour d'une thématique aujourd'hui en pleine effervescence.

Qu'est-ce que le RNA silencing ?

Il s'agit d'un processus de régulation génétique, c'est-à-dire un mécanisme qui altère l'expression des gènes. Le RNA silencing est un cas particulier du phénomène plus global appelé « extinction de gènes ». Ce terme recouvre tous les types de régulation génétique au cours desquels un gène est inactivé, non pas par une modification de sa séquence d'ADN, mais par une machinerie particulière qui le rend muet. Dans le cas spécifique du RNA silencing, les pièces maîtresses de la machinerie sont de courtes séquences d'acides ribonucléiques (RNA) : des petits RNA.

Le RNA silencing est un mécanisme très conservé au cours de l'évolution : tous les organismes eucaryotes utilisent ce système de régulation génétique, les humains comme les organismes unicellulaires, tels que les algues et certains champignons. On sait aujourd'hui que les petits RNA jouent un rôle clé dans de nombreux phénomènes biologiques, que ce soit chez les plantes, les invertébrés ou les mammifères.

Comment fonctionne la machinerie de ce mécanisme de régulation génétique ?

La machinerie du RNA silencing met en jeu des petits RNA, ainsi que deux enzymes principales : Dicer et Argonaute.

Pour bien comprendre ce système de régulation génétique, il faut savoir qu'un gène est d'abord transcrit en ARN messager (ARNm), qui est ensuite traduit en protéine. Et c'est la protéine qui aura une action biologique dans la cellule. L'ARNm est donc ce qui permet à un gène d'être traduit en protéine, et finalement de s'exprimer. Si l'on détériore l'ARNm d'un gène, on le rend muet. De manière simplifiée, c'est exactement ce qui se passe dans le RNA silencing.

La séquence des petits RNA fabriqués par l'enzyme Dicer correspond à des portions de séquence de l'ARNm du gène à « éteindre ». Les petits RNA s'incorporent dans une protéine appelée Argonaute à laquelle ils servent de guides pour reconnaître l'ARNm du gène ciblé. Une fois positionnés sur l'ARNm, les petits RNA forment donc des duplex hybrides qui sont coupés en leur milieu par l'activité enzymatique d'Argonaute. L'ARNm du gène est ainsi dégradé, la protéine correspondant au gène n'est pas produite et le gène est rendu muet. Dans certains cas, Argonaute ne va pas cliver l'ARNm mais empêcher la fabrication de la protéine, ce qui aboutit au même résultat : l'activité biologique du gène est invalidée.

Quelle est la première fonction biologique du RNA silencing mise en évidence ?

La mise en évidence, en 1998, d'un type particulier de RNA silencing, l'« interférence par RNA » (RNAi), a été récompensée par le prix Nobel de physiologie et médecine en 2006². En 2001, lorsque je travaillais dans le laboratoire de David Baulcombe, nous avons découvert que le RNAi constitue un mécanisme de défense des plantes contre les virus.

Lorsqu'un virus attaque un organisme, les gènes de son génome s'expriment dans la cellule infectée pour que le virus puisse se multiplier. Le RNAi



© IBMP/P. Donoyer

Plante dans laquelle le *RNA silencing* d'un gène important pour la synthèse de pigments a été induit, mais uniquement dans une seule assise cellulaire de la plante, qui correspond aux nervures. La perte de pigments dans les tissus tout autour des nervures (et pas seulement dans l'assise cellulaire employée) démontre le mouvement physique du *RNA silencing* dans les feuilles.

est un processus sophistiqué par lequel des petits RNA générés au cours de la réplication virale et correspondant donc aux séquences des gènes du virus, entraînent la dégradation des RNA viraux par les enzymes Dicer et Argonaute de la plante. Cela bloque la réplication du virus et le développement de la maladie est freiné.

Nous avons aussi montré que les petits RNA ont une action préventive : ils conservent une mémoire de l'attaque par le virus car leur stabilité est accrue par leur incorporation dans Argonaute. Lors d'une nouvelle attaque par le même virus, les tissus seront ainsi plus à même de combattre l'infection secondaire. Les petits RNA peuvent aussi « voyager » à travers la plante, et ainsi immuniser, ou « vacciner », les cellules en amont du front d'infection. Ainsi, pour les plantes, le RNAi qui se met en place contre une attaque par un virus s'apparente en quelque sorte à notre système immunitaire.

Quelles problématiques cherche-t-on aujourd'hui à résoudre ?

Dicer et Argonaute, les deux enzymes de la machinerie du *RNA silencing*, sont conservées chez les organismes. Il est vite venu à l'idée des chercheurs que si la plupart des organismes eucaryotes possèdent ces enzymes, il est probable que le *RNA silencing* ne soit pas seulement un mécanisme de défense contre des gènes ayant une origine extérieure, comme les virus. Il devait sans doute exister des petits RNA endogènes. C'est-à-dire des petits RNA provenant du génome de l'organisme lui-même et destinés à réguler certains de ses propres gènes. De larges programmes de séquençage ont vu le jour et ont montré l'existence de ces petits RNA endogènes chez de nombreux invertébrés et vertébrés, y compris chez l'homme. Certains petits RNA endogènes sont impliqués dans le développement des organismes ou encore dans les réponses aux stress environnementaux. Par ailleurs, il existe différentes familles de petits RNA endogènes. Nous essayons de comprendre comment ils sont fabriqués, comment ils fonctionnent, et dans quels systèmes biologiques ils s'intègrent.

Quels sont vos modèles d'études ?

Au laboratoire, nous travaillons beaucoup sur les plantes car c'est un bon modèle pour étudier le *RNA silencing*. Les plantes utilisent beaucoup ce mécanisme de régulation génétique. Elles ont diversifié la machinerie de manière impressionnante. Ceci est probablement lié à la façon dont elles vivent : elles ne peuvent pas fuir face à des conditions difficiles et sont donc obligées de s'adapter. Nous pensons que les nombreux petits RNA et la diversité de leurs fonctions contribuent à la capacité d'adaptation de la plante dans son environnement. Nous utilisons principalement *Arabidopsis thaliana*, bon modèle génétique, mais ce n'est pas notre unique modèle d'étude végétal. En effet, nous étudions aussi comment le *RNA silencing* entre en jeu dans les interactions symbiotiques entre les légumineuses et certaines bactéries. Pour ces études, nous travaillons avec le lotier, légumineuse modèle.

Nous avons aussi comme modèle d'étude des cellules de mammifères en culture. Nous faisons de

ET DEMAIN ?

nombreux parallèles entre ce que nous caractérisons génétiquement chez *Arabidopsis thaliana* et ce que nous caractérisons par la biologie cellulaire chez l'homme. Et vice-versa : les études sur les cellules humaines nous permettent, par exemple, de comprendre des observations faites chez la plante. Actuellement, cela nous aide notamment à déterminer la localisation précise, à l'intérieur de la cellule, des protéines de la machinerie du *RNA silencing*, et d'Argonaute en particulier.

Quelles sont les autres perspectives de recherche de votre équipe ?

Nous sommes une grande équipe et la liste des projets est longue. En plus des thèmes évoqués précédemment, nous nous intéressons, par exemple, au rôle joué par le *RNA silencing* dans les interactions entre les plantes et les bactéries qui les attaquent. Nous avons découvert que le *RNA silencing* contribue à la défense des plantes contre les bactéries. Il est apparu égale-

ment que les bactéries, en retour, utilisent certaines de leurs protéines pour supprimer la réaction de *RNA silencing*. Par ailleurs, nous étudions l'implication de ce mécanisme de régulation génétique dans la différenciation cellulaire chez les mammifères. Et nous avons aussi un projet de longue haleine qui concerne le rôle du *RNA silencing* dans la variabilité naturelle des espèces.

Propos recueillis par Aurélie Angot

1 NDRL : European research council

Titre du projet financé : Rôle du *RNA silencing* dans l'immunité et le développement chez les eucaryotes

2 NDRL : le prix Nobel 2006 de physiologie ou médecine a été attribué aux chercheurs Andrew Fire et Craig C. Mello pour leurs travaux, publiés en 1998, sur l'interférence par ARN chez le ver nématode *C. elegans*.



La recherche sur les plantes a besoin d'espace

Le projet Végoia, du nom de la nymphe de la mythologie étrusque, est une initiative de l'Institut de biologie moléculaire des plantes (IBMP) de Strasbourg, un laboratoire propre du CNRS dont les recherches fondamentales de très haut niveau ont des retombées potentielles dans les secteurs agricole, agro-alimentaire, et même en santé humaine. L'enjeu de ce projet est de donner à l'institut une meilleure lisibilité quant à son organisation structurelle et d'amplifier encore sa dimension internationale. Ce projet, chiffré à 6 millions d'euros, s'appuie sur une extension du bâtiment existant de l'IBMP dans le cadre du Contrat de Projet État Région 2007-2013. Les nouveaux locaux permettront de rassembler l'ensemble des équipes sur un même site et d'offrir des espaces pour le développement de nouvelles thématiques en attirant les meilleurs talents dans plusieurs domaines : épigénétique, régulation du développement des plantes et métabolisme secondaire... Les nouvelles surfaces créées dans le cadre du projet Végoia favoriseront également la création de plates-formes technologiques qui sont aujourd'hui un élément crucial de l'attractivité et de la performance des équipes de recherche.

Patrick Stiegler

Entretien avec Adrien Zeller, Président du Conseil régional d'Alsace

Comment percevez-vous le CNRS en Alsace ?

La présence du CNRS en Alsace est forte et ancienne. Cela constitue un motif de satisfaction évident pour nous. Les relations entre la Région, qui a bien entendu en ligne de mire le développement économique, le rayonnement et l'attractivité de l'Alsace, et le CNRS sont de plus en plus étroites. Les échanges sont nombreux et pas seulement à propos d'opérations immobilières. Je l'observe : la Région n'est pas uniquement considérée comme une source de financement. La signature, en 2007, d'une convention de partenariat est la traduction d'un véritable état d'esprit coopératif sur des sujets variés comme la valorisation, les plateformes, l'attractivité, les thématiques émergentes, les pôles de compétences, Conectus Alsace Semia.

Je note par exemple, avec satisfaction, une évolution très nette : la valorisation des résultats de la recherche et la mise en œuvre de projets collaboratifs avec des entreprises, y compris des PME, sont maintenant beaucoup mieux considérés. Des équipes très orientées « recherche fondamentale » sont de plus en plus parties prenantes de projets collaboratifs entreprises - laboratoires, en particulier dans le cadre des pôles de compétitivité. Je citerai des équipes de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire (IBMC), de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), de l'Institut Charles Sadron, de l'Institut de physique et de chimie des matériaux de Strasbourg (IPCMS), ou encore de l'Institut de science des matériaux de Mulhouse (IS2M).

Autres motifs de satisfaction : 12 bourses de thèse cofinancées CNRS-Région en 2009, 6 bourses postdoctorales de valorisation en cours actuellement (cofinancées ou financées par la Région), présence active du CNRS dans Conectus Alsace...

Pour ce qui concerne l'attractivité de l'Alsace, la Région constate, encourage - et contribue à l'excellence scientifique reconnue de certaines unités. Je me réjouis que cela puisse attirer de brillants jeunes chercheurs. C'est le cas, par exemple de l'Institut de biologie moléculaire des plantes (IBMP), en pointe dans le domaine du

végétal, et qui développe des passerelles avec des problématiques de santé humaine. Ce laboratoire obtient de multiples distinctions très prestigieuses, en particulier grâce à un jeune chercheur, Olivier Voinnet, qu'il a su attirer.

Les équipements de pointe sont également un facteur d'attractivité pour de jeunes talents. Dans ce domaine aussi, une collaboration étroite avec le CNRS est payante. C'est ainsi que la convergence de vue et la défense commune, et tenace, de projets comme celui du Cyclotron « recherche » inscrit au Contrat de Projet Etat-Région (CPER), mais longtemps remis en cause par le Ministère de la recherche, a payé. Le résultat vient d'être obtenu en juin dernier, c'est le feu vert pour l'engagement du projet mais aussi la confirmation du financement du Ministère. Après plus de deux ans de discussions, la synergie collectivités - CNRS - Université a porté ses fruits.

Enfin, au niveau régional, et tout particulièrement sur le campus de Cronenbourg, le Pôle matériaux et nanosciences-Alsace est en train de s'affirmer progressivement. Il concerne de nombreuses équipes de recherche, du CNRS notamment, qui échangent et travaillent de plus en plus ensemble mais aussi avec les deux Centres régionaux d'innovation et de transfert de technologie (Critt) concernés : le Cetim-Cermat et le Critt Matériaux. L'arrivée très attendue de ce dernier sur le campus, voulue par la Région, fait l'objet d'un accord constructif du CNRS.

Pouvez-vous raconter votre expérience d'une action réussie avec la recherche scientifique ?

Un exemple remarquable que j'aimerais évoquer est celui de l'IBMC, et notamment de son laboratoire Immunologie et chimie thérapeutiques dirigé par Sylviane Muller. Cette unité de recherche, axée sur la recherche fondamentale, a su valoriser ses résultats et générer de l'activité économique régionale. Trois cadres de ce laboratoire ont participé, au milieu des années 80, à la création de l'entreprise Néosystem, devenue depuis NeoMPSO¹, présente en Alsace et aux Etats-Unis. L'unité s'est ensuite engagée, en 2002, dans la création de l'entreprise *Bio Delivery Systems*, devenue Immupharma, à Mulhouse.



Polypeptides

La Région a soutenu de façon volontariste le projet «Lupus» mené par cette équipe avec cette entreprise. Fin 2008, un accord de licence pour la commercialisation d'un traitement contre le lupus érythémateux a abouti avec la société américaine Cephalon.

Un autre exemple me vient à l'esprit. Il concerne Isis, l'institut de science et ingénierie supramoléculaire, créé par Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie. La venue d'un chercheur de très haut niveau, Andrew Griffiths, a donné, en 3 ans, des résultats exceptionnels : la création d'un nouveau laboratoire sur une technologie de criblage, d'une nouvelle équipe de recherche très dynamique et d'une filiale de la société américaine Raindance Technologies, ainsi que la participation à un projet collaboratif du Pôle Alsace Biovalley avec Sanofi-Aventis.

Quelles sont vos attentes en matière de développement utile de la connaissance en Alsace ?

La Région soutient la recherche, y compris fondamentale, pour plusieurs raisons : parce qu'il s'agit d'un élément d'attractivité internationale incontestable, parce que cela représente des investissements et un nombre d'emplois très significatifs, mais aussi parce que cela génère une capacité d'innovation potentielle pour les entreprises. C'est un élément déterminant dans une politique de développement économique dans laquelle la Région a un rôle central.

Notre attente est liée à cet objectif, à la valorisation des résultats de la recherche, mais aussi, d'une manière plus générale, à l'ouverture du monde de la recherche à l'environnement régional et à sa participation au développement économique. Ces dernières années, la Région a mis en place de nombreux dispositifs nouveaux pour stimuler la valorisation, la création de *start-up*, les relations entreprises-laboratoires. Nous sommes sur la bonne voie, mais il faut persévérer.

Du point de vue des équilibres territoriaux, la Région note avec satisfaction l'association récente entre le CNRS et l'Institut franco-allemand de recherches de Saint-Louis (ISL) et le renforcement des liens avec l'IS2M à Mulhouse, tout en regrettant l'absence de contribution du CNRS sur ce site dans l'actuel CPER. Nous serons par ailleurs attentifs au maintien de son engagement auprès des autres laboratoires mulhousiens, dans un esprit fédérateur. Dans le même ordre d'idée, je fais une suggestion : pourquoi pas une équipe de l'IBMP à Colmar dans le cadre du Biopôle sur la thématique de la vigne, avec l'Inra, l'université de Strasbourg et l'université de Haute-Alsace ?

Un dernier mot si vous le permettez. Je voudrais saluer l'engagement exemplaire d'un scientifique de haut niveau exerçant en Alsace, Yvon Le Maho, dans la préparation et le déroulement d'une démarche nationale, celle du Grenelle de l'environnement, s'agissant d'un thème qui lui est cher, mais qui est également cher aux Alsaciens, à savoir la préservation de la biodiversité.

¹ NDLR : NeoMPS est devue Polypeptide en janvier 2009

Propos recueillis par Michèle Bauer

Cette interview est un des derniers témoignages du Président Zeller avant sa disparition le 22 août dernier. Elle est à l'image de celui qui a été un ardent défenseur de l'attractivité et du développement de notre région. La communauté scientifique alsacienne a perdu en lui un partenaire, exigeant sur la qualité des projets, mais toujours à l'écoute de ses besoins et de ses préoccupations et sensible aux facteurs de progrès et d'innovation dont la science est porteuse !

Paroles de chercheur

Des enzymes aux médicaments :
entretien avec Myriam Seemann

© CNRS / P. Disdier



Myriam Seemann est chargée de recherche CNRS à l'Institut de chimie de Strasbourg. Chimiste, biochimiste et biologiste moléculaire, elle travaille dans le Laboratoire de synthèse, biosynthèse et activité de biomolécules, au sein de l'équipe « chimie et biochimie des microorganismes » que supervise Michel Rohmer, le directeur de l'institut. En 2004, Myriam Seemann a reçu la médaille de bronze du CNRS pour ses travaux. Elle les avait initiés en thèse à Mulhouse et les a repris en 1999 à Strasbourg, après des séjours post-doctoraux en Suisse et aux Etats-Unis. Elle raconte ses recherches et les espoirs thérapeutiques qu'elles soulèvent.

En quoi consistent vos recherches ?

Je travaille sur la biosynthèse d'une famille de substances naturelles, les isoprénoïdes. Ce sont des composés essentiels à tous les organismes vivants. Il en existe plus de 22 000. Parmi les plus connus on trouve le cholestérol, le menthol et tous les caroténoïdes, tels le β -carotène ou le lycopène. Toutes ces molécules sont produites à partir d'un précurseur biologique universel : le diphosphate d'isopentényle (IPP). Mes travaux sont consacrés à l'étude de la biosynthèse de ce précurseur.

Dans les années 50, une voie de biosynthèse de l'IPP avaient été découverte : « la voie du mévalonate ». Présente chez presque tous les organismes eucaryotes, elle a constitué un dogme pendant plusieurs décennies. Mais en 1995, j'ai découvert les deux premiers précurseurs d'une nouvelle voie de biosynthèse qui a été nommée « voie du méthylérythritol 4-phosphate » (MEP). Cette voie est présente chez de nombreuses bactéries et certains parasites. Elle existe également chez les plantes, au niveau des chloroplastes. Plus tard, j'ai travaillé sur la fin de la voie du MEP. J'en ai identifié les deux dernières étapes. J'ai montré qu'elles sont assurées par des métalloenzymes à centre fer/soufre. C'est-à-dire des enzymes qui contiennent, en leur centre, un cube présentant

un atome de fer ou un atome de soufre en alternance sur chaque sommet. Ces enzymes catalysent des réductions, c'est-à-dire qu'elles assurent des transferts d'électrons. A partir de ces informations, nous avons écrit un mécanisme réactionnel hypothétique que je suis aujourd'hui en train de vérifier.

Comment procédez-vous pour vérifier ce mécanisme réactionnel ?

Pour valider le modèle d'action, nous utilisons les outils de la chimie, de la biochimie et de la physique. Nous avons deux modèles d'étude : la bactérie *Escherichia coli* et la plante *Arabidopsis thaliana*. Nous travaillons avec des bactéries qui ont été modifiées pour produire massivement les enzymes de ces deux organismes modèles. Nous réalisons des études de spectroscopie de résonance paramagnétique électronique pour identifier les éventuels radicaux impliqués dans le mécanisme. De plus, comme les métalloenzymes de la voie du MEP contiennent un centre fer-soufre, je collabore avec des physiciens de l'université de Kaiserslautern en Allemagne pour des études de spectroscopie Mössbauer, une technique spécifique au fer.

Récemment, nous nous sommes engagés dans une voie complémentaire de validation du modèle d'action. Elle est basée sur la cristallisation des protéines, une technique qui permet d'avoir accès à la structure tridimensionnelle des molécules. Nous travaillons ainsi avec le laboratoire de cristallographie et cristallogénèse des protéines (LCCP) à Grenoble pour cristalliser les métalloenzymes de la voie du MEP. Les informations issues de l'analyse structurale des enzymes nous conduiront à l'élucidation de leur mécanisme d'action.

Ces travaux pourraient-ils avoir des applications pharmaceutiques ?

Oui, et c'est ce qui me plaît dans cette thématique. J'aime travailler à l'interface de la chimie et de la biologie et il est important pour moi que mes travaux puissent trouver une application dans la recherche médicale.

La voie du MEP n'existe pas chez l'homme. Par contre, c'est elle qui assure la synthèse des isoprénoides chez de nombreuses bactéries et certains parasites. Si l'on arrivait à concevoir des molécules capables de bloquer les métalloenzymes de cette voie, les molécules en question constitueraient des antibiotiques et actifs antiparasitaires. En effet, elles n'auraient pas d'effet néfaste chez l'homme mais, en leur présence, les agents pathogènes, eux, ne pourraient plus synthétiser les isoprénoides. Comme ces composés sont des éléments essentiels, les agents pathogènes seraient éliminés. Cela pourrait en particulier aider à traiter la tuberculose, la lèpre, le choléra et la malaria ainsi que de nombreuses maladies nosocomiales. En effet, les agents respectifs de ces maladies, à savoir *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Vibrio cholerae*, *Plasmodium falciparum* et les *Pseudomonas*, ne possèdent que la voie du MEP pour la biosynthèse des isoprénoides.

Comment identifiez-vous les molécules susceptibles de devenir des médicaments ?

Nous cherchons à synthétiser des molécules qui bloquent les enzymes de la voie du MEP. Nous avons mis au point un protocole pour tester l'action de molécules sur les métalloenzymes. C'est un simple calcul d'activité enzymatique mais il est assez fastidieux. En effet, les métalloenzymes de la voie du MEP fonctionnent en absence d'oxygène. Elles doivent donc être manipulées dans un dispositif spécial que j'ai développé. Il s'agit d'une boîte à gants, équipée pour la biochimie, munie d'un sas permettant de faire passer les instruments de l'extérieur vers l'intérieur. Des catalyseurs, de l'azote et une pompe à vide assurent la stabilisation de la quantité d'oxygène à un niveau très faible (2ppm* maximum).



© CNRS / P. Disdier

Boîte à gants sous atmosphère inerte dédiée à la purification et à la manipulation de métalloenzymes sensibles à l'oxygène.

Nous montrons d'abord *in vitro* qu'une molécule bloque la voie du MEP. Ensuite, nous réalisons les essais sur bactéries pour savoir si la molécule diminue la viabilité de ces dernières.

Je teste aussi des molécules envoyées par des laboratoires extérieurs. Nous avons actuellement en test une molécule synthétisée par un laboratoire américain. Les résultats sont prometteurs. Il se peut que la molécule, ou un analogue proche, soit un bon candidat pour un futur médicament. Si nos prochains résultats le confirment, les essais cliniques suivront, mais il faudra alors trouver d'autres partenaires.

Propos recueillis par Aurélie Angot

* NDRL : partie par million

© CNRS / E. Leininger

