

Présentation des projets financés au titre de l'édition 2008 du
 Programme «Chaires d'excellences»

ACRONYME et titre du projet	Page
ABC : Genèse et étude de nouveaux modèles tumoraux créés par reprogrammation génétique quantitative de cellules saines.	3
Borane : Activation de liaisons B-H par les carbènes N-hétérocycliques.	4
CKM-WM : Modèles computationnels des mécanismes neuronaux de la mémoire de travail.	5
CLIM-ICE : Banquise et Variabilité Climatique Passée.	7
CMB.Isotropy : Le principe de Copernic et l'isotropie cosmique à l'épreuve Des mesures polarisées du rayonnement fossile.	9
Cordial : L'Organisation Nucléosomale de l'ADN : Analyse dynamique de sa régulation.	11
CyVieWilFac : Cycle de Vie du Complexe Facteur Willebrand/facteurVIII : contribution des galectines et des Ciglecs.	13
Démosthène : Identité et Essence Géométrique des Démonstrations.	15
DNP4 Nanocarac : Polarisation Dynamique Nucléaire : amélioration de la sensibilité en RMN solide haute résolution pour l'étude structurale 3D de nanotubes fonctionnalisés et autres nano-objets.	17
FAST : Conquérir le monde de la femto et attoseconde : une approche ab initio.	19
FemtoARPES : Dynamique femtoseconde des matériaux fortement corrélés sondés par photoémission résolue en temps.	21
GETOGA : Géométrie et Topologie via la Théorie de Jauge.	23
HPASSB-LORIA : Algorithme Haute-Performance pour la Biologie Structurale des Systèmes au LORIA.	25
MEMPOT : Bases Moléculaires de la fonction de Protéines Membranaires : Nouvelles Approches.	27

MOSYB : Mimiques organométalliques de systèmes biophotoniques.	29
NCHIR : Développement et Applications de Nouveaux Réactifs Chiraux de l'Iode Hypervalent.	31
NEURALSTEM : Le progéniteur neural : Définition moléculaire et rôle dans l'adaptation comportementale.	33
REP73 : Le rôle de p73 dans l'Inflammation des Voies Respiratoires.	35
SEGDEV : Analyse moléculaire de la différenciation de la colonne vertébrale.	37

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet	ABC : Genèse et étude de nouveaux modèles tumoraux créés par reprogrammation génétique quantitative de cellules saines
Résumé	<p>Les technologies génomiques, par exemple le séquençage d'ADN à haut débit et les puces d'ADN, ont permis d'identifier un grand nombre de cibles potentielles de médicaments anticancéreux. À l'exception du séquençage, ces technologies n'identifient que rarement un seul gène. Au contraire, ils ont plutôt tendance à identifier de grandes régions génomiques qui contiennent des centaines de gènes. L'objectif de ce projet est de développer des techniques qui permettront de manipuler ces grands fragments d'ADN au sein de cellules humaines saines en culture primaire, afin d'identifier les gènes responsables de la transformation maligne. Les progrès récents dans le domaine de la thérapie génique ont permis d'introduire des mutations ciblées dans le génome humain avec un de taux de réussite qui dépasse les 50%. Ces techniques seront adaptées pour permettre la création de mini-chromosomes doubles dans les cellules humaines en culture primaire. Ces travaux permettront de valoriser non seulement les découvertes faites à l'Institut Bergonié, mais aussi celles de mon propre laboratoire concernant les régions amplifiées dans les tumeurs du sein. Ils valoriseront également les techniques que j'ai développées permettant la transformation par reprogrammation génétique quantitative de cellules normales. Les cellules ainsi créées seront génétiquement stables et se prêteront à des campagnes de criblage fonctionnel à haut contenu visant à identifier de nouveaux candidats médicaments anticancéreux.</p>
Partenaires Coordinateur	Institut Bergonié, U916 Richard IGGO ri20@st-andrews.ac.uk
Aide de l'ANR	969 k€
Début et durée	Décembre 2008 - 48 mois
Référence	ANR-08-CEXC-016-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet	Borane : Activation de liaisons B-H par les carbènes N-hétérocycliques.
Résumé	Ce projet vise à utiliser de nouveaux composés borés comme médiateurs chimiques dans les réactions radicalaires, de manière à libérer la chimie radicalaire de l'emprise des trialkylstannanes. L'étude partira des bases physicochimiques des réactions mises en jeu (détermination des énergies de liaison, cinétiques, mécanismes) pour aller vers la détermination de l'étendue synthétique de la réduction radicalaire (influence des substituants, nature des fonctions tolérées, versions chirales et fluoreuses), puis être étendue à d'autres réactions, radicalaires (allylations, radicaux cétyles), comme mixtes radicalaires.ioniques (hydroboration radicalaire).
Partenaires	Université Pierre et marie Curie : Laboratoire de chimie organique, UMR 7611
Coordinateur	Dennis CURRAN dennis.curran@upmc.fr
Aide de l'ANR	553k€
Début et durée	Décembre 2008 - 28 mois
Référence	ANR-08-CEXC-011-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

CKM-WM : Modèles computationnels des mécanismes neuronaux de la mémoire de travail

Résumé

Humans and animals do not simply perceive and act on sensory information, but are also able to manipulate that information at will. The ability to freely work with information is arguably at the very center of our internal mental lives. A key role in this process is played by the working memory system. Here sensory information is stored over the short-term, retrieved from memory, and manipulated at will. How does this system work?

One of the simplest tasks that allows to study working memory is a "sequential discrimination task" in which a subject must first perceive a stimulus, hold it in short-term memory for a couple of seconds, and then make a decision by comparing it to a second stimulus. The neurophysiological basis of this task has been studied extensively in the laboratory of Ranulfo Romo, a long-term collaborator of ours. Thousands of single-cell recordings from frontal lobe areas of monkeys performing the task have yielded a rich and complex, yet quite puzzling picture of brain activity. No clearly separated systems have been found, and many neurons participate in both short-term memory and decision-making.

Due to their complexity, the recordings are not easily summarized, and the biophysical mechanisms and functional causes underlying the data have remained obscure. On the other hand, network models of working memory, while providing clear concepts, have largely failed to connect with the data. Furthermore, these models are often constrained to particular aspects of working memory (e.g. short-term memory OR decision-making), thus failing to explain the flexibility of information manipulation that is such an integral part of these systems.

We intend to solve these problems by combining state-of-the art data analysis with computational modeling. In particular, our aim is threefold.

First, we seek to develop new methods of summarizing the complex electrophysiological data using and developing dimensionality reduction techniques from statistical learning theory. Our aim is to generate a compact representation of the data recorded in the Romo lab to facilitate subsequent modeling

approaches. Second, using the electrophysiological data as a starting point, we intend to construct network models of the working memory system that reproduce and explain the full diversity of neural responses. Our long-term goal is to use this reverse-engineering approach to gain insights into the mechanisms that underlie working memory. Third, since mechanistic models of working memory need to be able to function without an external controller or homunculus, we intend to construct models that are able to reproduce the astounding flexibility of these systems by solely relying on their own internal dynamics. We believe that such models could provide an important step towards understanding the flexibility of our own internal mental life.

Moreover, we believe that our approach will also yield highly valuable tools for the general field of neuroscience. In many studies, the firing rates of thousands of neurons have been recorded. To make sense of these large data sets, (simple) network models that can reproduce the observed firing patterns will be quite useful since they provide first insights into the underlying network dynamics. Thereby, they allow to move beyond the conventional juxtaposition of single cell activities with observed behavior. In the long term, we hope to develop a systematic approach that allows to find and estimate the simplest neural architecture that is able to reproduce a given set of data.

**Partenaires
Coordinateur**

ENS ; Département d'études Cognitives
Christian MACHENS
christian.machens@ens.fr

Aide de l'ANR

438 k€

Début et durée

Décembre 2008 - 48 mois

Référence

ANR-08-CEXC-006-01

Label pôle

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet	CLIM-ICE : Banquise et Variabilité Climatique Passée.
Résumé	<p>La banquise joue un rôle déterminant dans le fonctionnement de la machine climatique. En effet, elle reflète une grande partie des radiations solaires (albédo) et modifie les échanges de chaleur, d'eau et de gaz entre océan et atmosphère. De plus, la production d'eaux denses au cours de sa formation, influence la convection profonde et donc le climat. Cependant, malgré ce rôle fondamental, la banquise reste un facteur mal contraint dans les modèles climatiques. Cela est principalement dû au manque d'information sur ses variations historiques. En effet, les mesures satellitaires, bien que permettant d'obtenir des informations à très haute résolution ne sont disponibles que pour des périodes remontant jusqu'à la fin des années 1970. L'analyse des sources historiques telles que les journaux de bord des baleiniers permet d'étendre cette période d'étude jusqu'au début du siècle dernier pour certaines régions. Cependant l'interprétation de ces données reste sujette à controverse. Il est donc essentiel de développer des nouveaux proxy permettant des reconstructions à haute résolution du couvert de la banquise sur des périodes relativement longues afin de pouvoir faire progresser nos connaissances sur le couplage océan/glace de mer dans les modèles.</p> <p>Ce projet propose l'utilisation de biomarqueurs (HBIs) synthétisés par certaines espèces de microalgues comme indicateurs de la banquise Antarctique. L'analyse des niveaux de concentration des HBIs au sein des sédiments récents et leur comparaison avec les abondances de glace déterminées à partir des données satellitaires permettra l'obtention de calibrations régionales. L'analyse de séries sédimentaires plus longues permettra la reconstruction à très haute résolution des variations historiques de la banquise dans des zones clés de l'Antarctique permettant à terme d'affiner les modèles de prédiction climatique.</p>
Partenaires	CNRS DR2 ; Laboratoire d'Océanographie et du Climat : Expérimentations et Approches Numériques, UMR 7159
Coordinateur	Guillaume MASSE G.Masse@plymouth.ac.uk
Aide de l'ANR	465k€
Début et durée	Décembre 2008 - 48 mois

Référence ANR-08-CEXC-012-01

Label pôle

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

CMB.Isotropy : Le principe de Copernic et l'isotropie cosmique à l'épreuve des mesures polarisées du rayonnement fossile.

Résumé

Deux des principes les plus fondamentaux qui ont toujours guidé les cosmologistes sont celui de l'homogénéité (Le principe de Copernic qui suppose que les propriétés de l'Univers sont les mêmes en tout lieu) et celui de l'isotropie (l'Univers apparaît le même dans toutes les directions). Ce programme de recherche vise à confronter ces deux hypothèses aux mesures du Fond de Rayonnement Cosmologique (FRC). Nous proposons en particulier de rechercher la preuve de l'existence éventuelle d'une direction privilégiée dans le fond du ciel polarisé.

Un nombre croissant d'analyses des mesures du satellite WMAP (NASA) montre que le principe d'isotropie pourrait être violé pour les échelles angulaires plus grandes que 10 degrés. Si c'était confirmé par les observations à venir, alors cela aurait un impact considérable sur notre compréhension des mécanismes physiques qui ont prévalu au moment du Big-Bang. Toutefois, avant de pouvoir répondre à ces questions cruciales, force est de reconnaître que le ciel micro-onde observé depuis la Terre nous montre une direction privilégiée qui est tout simplement celle de notre Galaxie. Il y a en particulier trois processus d'émission qui entrent en jeu : l'émission synchrotron des électrons énergétiques qui spiralent autour des lignes du champ magnétique galactique ; l'émission libre-libre des régions ionisées ; l'émission thermique des poussières interstellaires. De plus, les observations récentes ont démontré la présence d'une composante supplémentaire ayant un spectre qui remonte entre 60 et 20 GHz et dont la distribution spatiale ressemble à celle de l'émission des poussières interstellaires. Cette émission est très probablement produite par l'émission de rotation des grains interstellaires. Dans le cas des émissions polarisées, c'est l'émission synchrotron qui domine à basses fréquences et l'émission thermique des poussières qui domine à hautes fréquences. De plus, il est important de remarquer que les émissions polarisées reflètent l'influence du champ magnétique galactique et sa cohérence à grande échelle. L'ambition de ce programme de recherche est de tester les principes cosmologiques d'homogénéité et d'isotropie, ou au moins de placer une limite supérieure très basse sur les déviations observées au modèle de "concordance" bâti sur l'hypothèse d'un Big-bang avec "inflation". Nous avons l'intention de réaliser ce test à partir des mesures du satellite Planck dont le

lancement est prévu pour la fin de l'année 2008. Dans ce but nous avons besoin d'étudier en détail les questions reliées à la fois à la nature des émissions galactiques ainsi qu'aux propriétés statistiques du Fond de Rayonnement Cosmologique.

La première partie du programme de recherche concernera le développement de méthodes permettant de séparer le FRC des émissions galactiques. Nous tenterons de caractériser par des modèles physiques et statistiques la nature du rayonnement Galactique et nous développerons donc des méthodes de séparation sophistiquées. La deuxième partie du programme proposé consistera à développer des outils pour mesurer la statistique des anisotropies du FRC, avec l'objectif de détecter (ou poser une limite basse sur) une direction privilégiée dans les fluctuations en température et en polarisation.

Notre programme apportera un support direct à la mission Planck, et tout particulièrement pour les deux projets scientifiques clefs dont nous sommes responsable : "Le champ magnétique galactique" et "La géométrie et la topologie de l'Univers".

Partenaires	Université de Toulouse III ; Centre d'étude spatiale des rayonnements (UMR 5187)
Coordinateur	Anthony John BANDAY banday@mpa-garching.mpg.de
Aide de l'ANR	480 k€
Début et durée	Décembre 2008 - 48 mois
Référence	ANR-08-CEXC-002-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

Cordial : L'Organisation Nucléosomale de l'ADN : Analyse dynamique de sa régulation.

Résumé

Dans une cellule, la topologie joue un rôle essentiel dans la condensation de l'ADN et donc dans son accessibilité en particulier aux protéines, et est un facteur clé dans les processus de réplication, transcription et réparation. Néanmoins l'organisation topologique du nucléosome, principal acteur de la condensation de l'ADN, reste mal caractérisée. Une molécule d'ADN est une double hélice présentant une certaine flexibilité qui lui permet d'adopter différentes structures spécifiques. Deux sont prédominantes ; l'ADN de forme A et l'ADN de forme B ; la différence principale entre les deux est la position relative des paires de bases par rapport à l'axe centrale de l'hélice, et en termes simples, une transition de la forme B en une forme A est accompagnée par une augmentation du diamètre de l'hélice. La chromatine est l'organisation de cette double hélice d'ADN avec les histones du nucléosomes. D'une manière similaire on considère que, au premier niveau de condensation, la structure de la fibre à 30nm de la chromatine est une double hélice qui se présente sous deux formes principales : une forme de 'helical ribbon' où la région "linker" du nucléosome est parallèle à l'axe de l'hélice et se trouve à sa périphérie, et une forme 'crossed-linker' où la région "linker" traverse et se situe perpendiculairement à la trajectoire de l'hélice. L'existence de ces deux formes suggère un modèle où la transition de l'une à l'autre découlerait d'un couplage topologique entre la longueur de l'ADN qui entoure l'octamère d'histones et l'amplitude de l'enroulement de la fibre. L'amplitude de l'enroulement se traduit par le degré de compaction de la fibre de 30 nm. Le premier but de ce projet est d'analyser le rôle de la longueur du linker sur le processus d'inter conversion de ces deux formes en utilisant des "linker" des longueurs variables. Le deuxième objectif est lié au rôle des protéines HMG, leur association avec les régions d'ADN très compactées, leur implication dans les modifications des histones et, finalement, leur rôle dans la conversion des formes plectonèmes en toroïdes, ce qui peut induire d'avantage de repliement des fibres de 30nm. Actuellement, peu d'études abordent ces questions difficiles et la force de ce projet réside à la fois dans la formulation claire des modèles de repliement et dans l'expérimentation directe proposée pour les tester.

Partenaires	ENS Cachan ; Laboratoire de biotechnologie et pharmacologie génétique appliquée, UMR 8113
Coordinateur	Andrew TRAVERS aat@mrc-lmb.cam.ac.uk
Aide de l'ANR	339k€
Début et durée	Décembre 2008 - 24 mois
Référence	ANR-08-CEXC-015-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

CyVieWilFac : Cycle de Vie du Complexe Facteur Willebrand/facteurVIII : contribution des galectines et des Siglecs

Résumé

Le facteur VIII (FVIII) de la coagulation et le facteur Willebrand (VWF) jouent un rôle crucial en hémostase. Leur absence entraîne des maladies hémorragiques graves, connues respectivement sous le nom d'hémophilie A et de maladie de Willebrand (VWD). A l'opposé, des taux élevés de VWF et/ou de FVIII conduisent à une prédisposition aux complications thrombotiques, telles que la thrombose veineuse ou les accidents vasculaires cérébraux. Le FVIII et le VWF circulent dans le plasma sous forme d'un complexe non-covalent. Ce complexe a une importance physiologique majeure, démontrée par les taux fortement réduits de FVIII plasmatique mesurés chez les patients n'ayant pas de VWF détectable. Ce lien étroit entre le VWF et le FVIII a augmenté la difficulté d'étude de ces deux protéines. Toutefois, une meilleure connaissance des aspects physiopathologiques de la biologie du FVIII et du VWF est nécessaire pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de traiter les pathologies qui leur sont associées. Nos études précédentes se sont concentrées sur la manière dont les fonctions et les taux plasmatiques du complexe FVIII-VWF sont régulés. Nous avons identifié, non seulement les récepteurs et protéines plasmatiques importantes à cet égard mais aussi les régions des molécules de FVIII et de VWF qui sont capitales pour l'interaction avec ces récepteurs et protéines plasmatiques. Nos données, ainsi que celles publiées par d'autres groupes montrent que les carbohydrates présents sur le VWF et le FVIII ont une importance majeure dans la fonction et la survie dans la circulation de ces deux protéines. Il apparaît donc possible que des protéines se liant à ces carbohydrates puissent participer aux cycles de vie du FVIII et du VWF. Le projet présenté ici a pour but d'étudier la contribution de deux familles de protéines se liant aux carbohydrates : les galectines et les Siglecs. La famille des galectines comprend plus d'une douzaine de membres, reconnaissant les structures beta-galactoside. Nos études préliminaires montrent que les galectines peuvent se lier au VWF avec une forte affinité. De plus, ces protéines semblent être impliquées dans l'assemblage de multimères fonctionnels de VWF à la surface endothéliale, suggérant un rôle totalement nouveau dans la régulation de la fonction du VWF. Concernant les Siglecs (ie. Acronyme pour Sialic Acid-binding Ig-superfamily Lectins), nous avons observé

que plusieurs membres de cette famille se lient de façon efficace au VWF et au FVIII, également quand ces Siglecs sont exprimés à la surface de cellules. Au regard de leur capacité d'endocytose, nous pensons que les Siglecs peuvent agir en tant que récepteurs dans la clairance du complexe FVIII/VWF, contribuant ainsi à la régulation des taux plasmatiques de ces deux protéines. Prises dans leur ensemble, nos données préliminaires ont entrouvert un domaine jusqu'alors inexploré de la recherche sur le complexe FVIII/VWF. Ces données sont prometteuses et nécessitent des études plus poussées qui ont le potentiel de conduire à de nouvelles options thérapeutiques concernant les complications hémorragiques ou thrombotiques associées au VWF et au FVIII.

Partenaires INSERM ; ADR1 Paris 11 ; Dynamique Cellulaire Vasculaire, U 770

Coordinateur Peter LENTING
p_lenting@yahoo.com

Aide de l'ANR 463k€

Début et durée Mars 2009 - 36 mois

Référence ANR-08-CEXC-018-01

Label pôle

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

Démosthène : Identité et Essence Géométrique des Démonstrations

Résumé

La question fondamentale suivante, que nous appelons le "problème de l'identité des démonstrations" est toujours ouverte.

Quand peut-on dire que deux démonstrations formelles "sont la même" ?

Cette question a été formulée en premier par Hilbert, qui a envisagé son inclusion dans sa célèbre liste de problèmes ouverts. De fait, ce problème est souvent nommé "le 24ème problème de Hilbert". Naturellement il s'agit d'un problème qui pourrait avoir plusieurs solutions satisfaisantes à la fois, selon différents critères d'identification valides qu'on pourrait potentiellement formuler. Une réponse à la question de Hilbert est en fait une théorie des démonstrations, en d'autres termes un formalisme dans lequel on exprime les démonstrations, doté de techniques pour les manipuler, en particulier des procédures de normalisation. Nous devons dépouiller les démonstrations de la fameuse bureaucratie syntaxique, qui provient des tensions apparemment inévitables entre le sens d'une démonstration et sa formalisation syntaxique. La base pour l'établissement de l'identité des démonstrations est toujours la normalisation, en d'autres termes la transformation d'une démonstration en une forme standardisée, amenable à la comparaison. La théorie de la démonstration traditionnelle ne fournit pas une technologie adéquate pour le problème de l'identité parce que les formalismes qu'elle utilise sont intrinsèquement bureaucratiques et parce que les méthodes de normalisation qu'elle propose ne respectent pas certaines des propriétés les plus fondamentales des démonstrations, comme leur taille. Le but de ce projet est de concevoir le premier formalisme sans bureaucratie, pourvu de concepts et de techniques de normalisations originales, qui respectent les propriétés essentielles des démonstrations. Le projet comprend une méthodologie précise pour définir la bureaucratie elle-même, qui tient compte de façon essentielle des problèmes de complexité. Ceci nous fournira les premières réponses convaincantes et non-triviales au problème de l'identité. Le projet est basé sur les trois idées qui suivent, qui serviront constamment de guides pour l'intuition : 1) Les démonstrations formelles sont des objets essentiellement géométriques. 2) Leur "forme" (en un sens topologique naïf) est leur "essence débureaucratisée". 3) la normalisation manipule la forme des démonstrations sous des invariants géométriques.

Notre point d'accès à la géométrie des démonstrations est donné par la méthodologie relativement récente de l'inférence profonde, que nous avons créée. En inférence profonde, les étapes élémentaires d'une démonstration ont une taille qui est constante et très petite. Ces caractéristiques, qui ne se retrouvent dans aucun autre formalisme, sont le point technique crucial qui nous permet de traiter les démonstrations comme des objets géométriques.

Partenaires

LORIA Campus scientifique (UMR 7503), INRIA Nancy-Grand-Est

Coordinateur

Alessio GUGLIELMI
alessio.guglielmi@gmail.com

Aide de l'ANR

355 k€

Début et durée

Octobre 2008 - 36 mois

Référence

ANR-08-CEXC-004-01

Label pôle

Titre du projet

DNP4Nanocarac : Polarisation Dynamique Nucléaire : amélioration de la sensibilité en RMN solide haute résolution pour l'étude structurale 3D de nanotubes fonctionnalisés et autres nano-objets.

Résumé

Ce projet vise à développer l'instrumentation et la méthodologie nécessaires pour réaliser des études structurales à l'échelle nanométrique par résonance magnétique nucléaire (RMN). Au cours de ces dernières décennies, la RMN a notamment démontré son potentiel à sonder la structure et la dynamique de composés à l'état solide, mais sa faible sensibilité a jusqu'à présent limité la portée de ses applications en Chimie et en Biologie.

Pour palier cette limitation, nous proposons de développer une technique, la Polarisation Dynamique Nucléaire (DNP), permettant d'hyperpolariser les spins nucléaires à haut champ magnétique. Le phénomène de DNP découvert et développé à bas champ magnétique (< 0.3 T) est loin d'être nouveau mais son application à haut champ magnétique est un défi plein de promesses. La DNP permet d'augmenter la sensibilité du signal RMN de 1 à 4 ordres de grandeur (en fonction des atomes) en transférant

l'aimantation de spins électroniques non appariés (agent polarisant) aux spins nucléaires (par exemple ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{29}Si , ^{31}P ...) de la molécule étudiée.

Grâce à l'utilisation de technologies émergentes dans le domaine des sources micro-ondes hautes fréquences, à l'optimisation des agents de polarisation et aux dernières avancées méthodologiques et instrumentales en RMN solide haute résolution, nous espérons développer une nouvelle approche expérimentale basée sur de nouveaux mécanismes de transfert d'aimantation et applicable à haut champ magnétique. Cette technique permettrait d'abaisser le seuil de détection RMN (concentration nano-molaire), d'étudier de plus grands édifices moléculaires (protéines >10 kDa) et de réaliser des expériences multidimensionnelles beaucoup plus rapidement. La RMN deviendrait donc une technique rapide et efficace en conservant son extraordinaire polyvalence pour sonder la structure atomique de la matière.

Au-delà du développement de l'instrumentation et de la méthodologie de la résonance magnétique, ce projet fédère des

compétences interdisciplinaires permettant d'envisager des applications innovantes. La DNP pourrait en effet devenir un outil de choix pour la caractérisation de nouveaux matériaux pour les nanotechnologies (nanotubes fonctionnalisés, fils moléculaires, etc.), de nouveaux polymères (membranes des piles à hydrogène) et pour la détermination structurale de biomolécules (protéines membranaires et paramagnétiques, etc.).

L'hyperpolarisation des spins nucléaires permettra d'aborder des systèmes très complexes (nanomolécules, protéines enrichies en ^{13}C et ^{15}N , etc.) et de détecter des quantités de matériaux de plusieurs ordres de grandeur plus petites, imposant la RMN comme une technique fondamentale pour les nanosciences.

Partenaires	CEA Saclay ; LABORATOIRE DE CHIMIE INORGANIQUE ET BIOLOGIQUE (UMR_E 3),
Coordinateur	Gaël DE PAEPE gdepaepe@MIT.EDU
Aide de l'ANR	500 k€
Début et durée	Octobre 2008 - 36 mois
Référence	ANR-08-CEXC-003-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

FAST : Conquérir le monde de la femto et attoseconde : une approche ab initio

Résumé

La description théorique de l'interaction d'un système moléculaire avec des lasers ultracourts, intenses et/ou à haute fréquence pose un grand défi. Plusieurs problèmes sont présents, de la nature non-perturbative des phénomènes physiques impliqués, à la description simultanée des degrés de liberté électroniques et nucléaires. En fait, la plupart des calculs en littérature sont soit effectués dans le régime de la réponse linéaire, soit à l'aide de modèles. Ces calculs sont, bien sûr, d'une importance primordiale comme point de départ pour comprendre les principes de l'interaction des lasers (ou plus généralement de la lumière) avec la matière. Malgré tout, ils sont encore loin de fournir une connexion directe avec les expériences, en particulier lorsque de molécules ou d'autres systèmes complexes sont concernés.

La nouveauté et le véritable enjeu de ce projet repose sur l'élaboration d'un outil complet qui peut être appliqué à la réponse des systèmes simples (atomes et molécules) et complexes (nanostructures, biochromophores, etc.) à des champs externes forts. En outre, notre méthodologie originale va nous permettre d'attaquer, pour la première fois d'une façon ab initio, l'interaction des matériaux réels avec des lasers à rayons-X, ouvrant ainsi la voie à une meilleure compréhension de la dynamique complexe des électrons de cœur. En effectuant des simulations en fonction du temps, comprenant à la fois les électrons de cœur et le laser dans un schéma de la fonctionnelle de la densité, nous serons en mesure d'étudier la fluorescence X, l'émission d'électrons Auger, etc. En particulier, des questions comme "Combien de temps un électron Auger prend pour échapper à l'atome ? ", ou "Quels sont les effets qu'on peut attendre de l'interaction d'un laser de rayons-X de 250 attoseconds avec une molécule complexe ?" peuvent avoir une réponse numérique. Nous allons utiliser certaines techniques innovatrices: i) la théorie fonctionnelle de la matrice densité dépendante du temps, la théorie de Kadanoff-Baym, et la plus standard théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps, pour traiter la corrélation des systèmes électroniques; ii) des pseudopotentiels relativistes de semi-cœur très efficaces pour prendre en compte les électrons de cœur; iii) des algorithmes numériques massivement parallèles pour attaquer le problème des excitations de cœur; ou iv) l'équation de Sterheimer pour inclure les effets de l'interaction électron-

phonon dans les spectres de photoabsorption. L'utilisation de ces techniques est complètement original dans ce contexte : il existe donc un risque. Toutefois, notre expérience (notamment dans l'application de ces méthodes dans le régime de la réponse linéaire) nous donne une certaine confiance que, grâce à ces nouveaux outils, nous serons en mesure de décrire toute une nouvelle gamme de phénomènes encore inaccessibles à nos « expériences » à l'ordinateur.

Ce projet ambitieux vient compléter certaines initiatives à l'échelle européenne et mondiale dans le domaine de la spectroscopie numérique (comme le European Theoretical Spectroscopy Facility), en essayant de repousser les limites des méthodes et des théories déjà établis, en s'appuyant sur l'impressionnant travail accompli par la communauté au cours des deux dernières décennies. Il va apporter d'importants progrès dans la recherche fondamentale. En outre, les résultats de ce projet auront un impact direct dans l'interprétation des expériences qui seront effectuées avec les futurs lasers à rayons-X. Dans ce contexte, c'est le moment idéal pour la mise en œuvre de ce projet.

Partenaires	Univ. Claude Bernard Lyon 1; Laboratoire de physique de la matière condensée et nanostructures (UMR 5586)
Coordinateur	Miguel Alexandre LOPEZ MARQUES marques@teor.fis.uc.pt
Aide de l'ANR	374 k€
Début et durée	Décembre 2008 - 48 mois
Référence	ANR-08-CEXC-005-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

FemtoARPES : Dynamique femtoseconde des matériaux fortement corrélés sondés par photoémission résolue en temps.

Résumé

L'interaction photon-matière condensée est un des plus anciens et plus riches domaines de la physique. Grâce notamment au rayonnement synchrotron, de nombreux outils spectroscopiques sont dédiés à l'investigation des structures de bande et des phénomènes collectifs tels que le magnétisme ou la supraconductivité. Alors que la plupart des expériences sont réalisées à l'équilibre, de nouveaux horizons en physique de la matière condensée peuvent être explorés quand une perturbation soudaine conduit le système dans un état fortement excité. Après l'absorption d'une impulsion ultra-brève, les forces interatomiques qui assurent la cohésion du solide peuvent être substantiellement modifiées, ce qui conduit à la propagation d'ondes de réseau ou à de soudaines modifications structurales. L'observation des étapes de transition vers ou à partir d'états hors équilibre constitue - compte-tenu de la résolution temporelle nécessaire - un véritable défi expérimental. L'optique ultrarapide a été utilisée avec succès pour l'étude de nombreux systèmes, mais ne fournit que des informations indirectes sur la structure du réseau et les états électroniques. Une compréhension plus détaillée de la dynamique hors équilibre requiert des outils de spectroscopie et de diffraction fonctionnant à des énergies de photons plus élevées. C'est pourquoi de nombreux centres de recherche se sont engagés dans le développement de sources ultra brèves dans les domaines ultraviolet et X, telles que le laser à électrons libres, la génération d'harmoniques d'ordres élevés ou le découpage ou « slicing » femtoseconde de paquets d'électrons. Sans attendre la mise en service de ces machines, de nombreuses études peuvent d'ores et déjà être réalisées à l'aide de montages expérimentaux plus compacts. Il est ainsi possible de générer des impulsions ultra brèves par exemple à 6 eV, par conversion de fréquence d'un laser titane-saphir dans des cristaux non-linéaires. La stabilité de ces sources, avec un taux de répétition supérieur à 100 KHz, et leur brièveté, permettent l'utilisation de la technique de photoémission résolue en angle (ARPES pour angle resolved photoelectron spectroscopy) et en temps (Femto-ARPES). Il s'agit d'une technique pompe sonde dans laquelle une impulsion IR ou visible excite l'échantillon, dont l'évolution est sondée par et une impulsion UV qui provoque la photoémission après un délai variable. On analyse l'angle d'émission et l'énergie des photoélectrons, ce qui permet de déterminer la structure de bande de cristaux et d'observer la surface de Fermi de composants métalliques. L'extension de la

technique ARPES à l'observation en temps réel de la dynamique femtoseconde constituera une avancée majeure dans le domaine des matériaux fortement corrélés. L'ARPES résolue en temps permettra par exemple de sonder :

i) le couplage d'un état de Bloch individuel avec un mode de phonon via les oscillations cohérentes de l'énergie de liaison, ii) la thermalisation d'électrons chauds et le taux d'émission de photons, iii) de nouveaux états de la matière quand les températures électroniques et de réseau sont respectivement 2000 K et 30 K, iv) le changement d'état de matériaux ferromagnétiques avec des températures de Curie élevées, ou d'isolants de Mott avec des température de transition élevées. En d'autres termes, la méthode Femto-ARPES permet de séparer et distinguer la réponse des électrons et du réseau. Ceci est essentiel pour identifier le rôle respectif des corrélations électroniques et des phonons dans les instabilités de ces matériaux complexes.

Nous souhaitons nous attaquer à ce programme ambitieux en construisant un montage expérimental basé sur spectromètre ARPES et un laser femtoseconde, d'une complexité raisonnable et à un coût modéré. Aujourd'hui, un seul appareil équivalent existe et fonctionne, à Berlin, mais l'intérêt très large que porte la communauté à cette approche nouvelle conduit d'ores et déjà à une grande compétition internationale.

Partenaires	CNRS-DR 5 ; Laboratoire des Solides Irradiés, Ecole Polytechnique UMR 7642
Coordinateur	Luca Perfetti perfetti@physik.fu-berlin.de
Aide de l'ANR	500 k€
Début et durée	Décembre 2008 - 48 mois
Référence	ANR-08-CEXC-008-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

GETOGA : Géométrie et Topologie via la Théorie de Jauge.

Résumé

La théorie de jauge s'est avérée très puissante pour étudier une multitude de problèmes en topologie et en géométrie. Plus précisément, les théories de jauge ont pour objet d'étudier certains espaces de modules via l'analyse globale, et d'en déduire des résultats sur leur régularité, leur compacité, et d'analyser leur structure près du bord via des théories de recollement. Ces outils seront utilisés pour attaquer des problèmes dans les contextes suivants : TOPOLOGIE DE CONTACT. Les distributions d'hyperplans jouent un rôle central en topologie, en particulier en petites dimensions. Ainsi la question de classification des distributions d'hyperplans, et plus précisément des structures de contact tendues sur les variétés de dimension 3 est devenue un défi important pour les topologues. Nous développerons de nouveaux outils reliés à l'homologie de Floer et aux invariants des structures de contact, qui pourront être utilisés pour permettre des avancées substantielles sur ce problème. METRIQUES DE KAEHLER EXTREMALES. Le programme de Calabi tente de répondre à la question suivante : peut-on trouver une métrique kaehlérienne canonique sur une variété complexe munie d'une classe de Kaehler donnée. En outre Calabi suggère que la solution du problème devrait être donnée par les métriques kaehlériennes extrémales pour la norme L^2 de la courbure scalaire. Les métriques kaehlériennes à courbure scalaire constante sont une classe importante de métriques extrémales. Leur unicité a été démontrée récemment, mais leur existence est un problème encore très loin d'être compris. Nous étudierons la question d'existence dans de nombreux cas particuliers grâce à des théories de recollement. Une autre partie de notre projet testera les conjectures de Yau-Tian-Donaldson reliant l'existence à une condition de stabilité au sens algébro-géométrique. METRIQUES D'EINSTEIN COMPLETEES. Les métriques d'Einstein asymptotiquement symétriques possèdent un infini conforme. Dans le cas réel, les physiciens s'intéressent à ces métriques qui sont au cœur de la correspondance AdS/CFT. Dans le cas asymptotiquement complexe hyperbolique, l'infini conforme est une structure CR strictement pseudoconvexe sur le bord à l'infini. On peut alors espérer obtenir une "correspondance", dans les cas favorables, entre la géométrie CR au bord et la géométrie d'Einstein d'un remplissage. Plus précisément, nous nous intéresserons au problème suivants: étant donné un infini conforme; c'est à dire une structure CR dans ce cas, peut-on le

remplir par une métrique d'Einstein; ou bien existe-t-il une obstruction? Si un tel remplissage existe, est-il unique (l'infini conforme étant fixé) ?

Partenaires

Université de Nantes ; Laboratoire de mathématiques Jean Leray (UMR 6629)

Coordinateur

Yann ROLLIN
yann.rollin@univ-nantes.fr

Aide de l'ANR

452 k€

Début et durée

Décembre 2008 - 48 mois

Référence

ANR-08-CEXC-010-01

Label pôle

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

HPASSB–LORIA : Algorithme Haute-Performance pour la Biologie Structurale des Systèmes au LORIA.

Résumé

Ce projet vise à obtenir un soutien pour aider l'équipe-projet Orpailleur, qui travaille sur la représentation, la découverte et l'exploitation des connaissances, à devenir un centre d'excellence dans une discipline émergente : la biologie structurale des systèmes. Plus précisément cette proposition va apporter au LORIA des compétences et des techniques à la pointe de l'état de l'art dans le domaine de la biologie structurale des systèmes. Ces compétences stimuleront et feront croître le thème interdisciplinaire « Modélisation des Biomolécules et de leurs Interaction » qui a commencé en 2007 au LORIA et renforceront le projet de criblage virtuel à haut débit VSM-G (« Virtuel Screening Manager for the Grid »). Les diverses composantes du projet requièrent de développer des techniques de calcul avancées pour la représentation des formes moléculaires, le docking protéine-protéine, le docking protéine-ligand, et le criblage virtuel à haut débit. De caractère ambitieux, ce projet est solidement fondé car il exploite l'expertise considérable du candidat dans les domaines du docking des protéines et du criblage virtuel à haut-débit à l'aide des nouvelles techniques de corrélations de Fourier sphérique et polaire. De plus, le moment est favorable du point de vue scientifique et technique. Ainsi par exemple, la croissance exponentielle récente du volume des données structurales déterminées expérimentalement sur les génomes et les protéines, associée à une expansion similaire des bases de données de petites molécules chimiques, suggère qu'il y a aujourd'hui des possibilités immenses d'exploitation de ce déluge d'information structurale chimique et protéique dans des buts scientifiques et thérapeutiques. De même, des avancées récentes décisives dans la technologie des processeurs graphiques permettent de doter nos ordinateurs de bureau de puissances de calcul incroyables. Il devient donc possible de réaliser des calculs à une échelle à laquelle la plupart des scientifiques se contentaient de rêver il y a juste quelques années. Cependant pour explorer et exploiter pleinement toutes ces possibilités prometteuses, il est nécessaire de développer de nouvelles techniques de calcul pour représenter et manipuler avec une grande efficacité des informations structurales complexes sur les molécules chimiques et biologiques. Pour réaliser cette première étape, qui sera décisive dans l'orientation des recherches vers la compréhension structurale des systèmes

biologiques, une aide est demandée ici pour financer le candidat et 4 jeunes scientifiques pendant 2 ans, sur un projet mobilisateur qui stimulera et donnera un essor significatif aux recherches effectuées au LORIA dans ce domaine compétitif et stratégiquement important.

Partenaires	INRIA Lorraine ; Laboratoire lorrain de recherche en informatique et ses applications
Coordinateur	Dave RITCHIE d.w.ritchie@abdn.ac.uk
Aide de l'ANR	609k€
Début et durée	Décembre 2008 - 24 mois
Référence	ANR-08-CEXC-017-01
Label pôle	

Titre du projet

MEMPOT : Bases Moléculaires de la fonction de Protéines Membranaires : Nouvelles Approches

Résumé

Les buts de ce projet sont à la fois l'élucidation de mécanismes moléculaires sur la base de structures à haute résolution de protéines membranaires importantes ainsi que le développement de méthodes performantes pour la cristallisation de protéines membranaires.

Le développement des méthodes de cristallisation sera basé sur des études systématiques et théoriques des mécanismes de cristallisation et des processus d'auto-association des protéines dans les membranes.

Une des stratégies les plus importantes du projet est une approche complémentaire sur deux types de protéines. D'une part une pompe à proton, la bactériorhodopsine et un complexe de signalisation impliqué dans le phototactisme de *Natronobacterium pharaonis*. Ces protéines sont disponibles en grande quantité et sont parfaitement adaptées aux développements des méthodes de cristallisation. D'autre part, le projet se focalisera aussi sur d'autres protéines, la connexine humaine, des récepteurs de type GPCR CCR5, des canaux contrôlés par des nucléotides cycliques ainsi qu'un récepteur au glutamate bactérien de *E.coli*. Toutes ces protéines ont un grand intérêt fondamental, et aussi pharmacologique. Elles seront également utilisées dans les développements de cristallisation.

Le projet s'intéressera également à une nouvelle stratégie, le développement de la cristallisation « in meso ». Des résultats majeurs

très récents sur le récepteur beta2-adrénergique, obtenus grâce à la cristallisation « in meso » montrent la grande potentialité de la méthode. Cependant, la cristallisation de protéines membranaires reste encore un défi. Notre travail récent sur le complexe NpSRII+NpHtrII ainsi que sur la bactériorhodopsine (structure résolue à 1,2 Å) a nécessité une déviation importante de la méthode par rapport aux protocoles déjà existants et montre aussi qu'il existe des systèmes imitant des membranes beaucoup plus efficaces pour la cristallisation. Ces études démontrent qu'une des barrières principales pour aller vers des systèmes plus efficaces provient d'un manque important de connaissance des systèmes utilisés. C'est pourquoi, un élément clé de notre projet sera de comprendre les processus au cours de la cristallisation dans les systèmes « in meso ». La

cristallographie RX et neutrons, la diffusion aux petits angles, les microscopies électroniques et à force atomique, les techniques spectroscopiques ainsi que l'installation d'un robot permettant la cristallisation « in meso » seront des approches complémentaires pour atteindre ses objectifs.

Les résultats de ces approches apporteront des informations importantes sur des mécanismes moléculaires de fonctions de protéines membranaires. Les méthodes développées et les instruments mis en place seront ouverts à d'autres projets internes ou externes.

Partenaires CEA direction des sciences du vivant; Institut de Biologie structurale de Grenoble UMR 5075

Coordinateur Valentin GORDELIY
valentin.gordeliy@ibs.fr

Aide de l'ANR 879k€

Début et durée Décembre 2008 - 48 mois

Référence ANR-08-CEXC-013-01

Label pôle

Titre du projet

MOSYB : Mimiques organométalliques de systèmes biophotoniques

Résumé

Cette proposition de recherche basée sur une période de deux ans dans le cadre d'une chaire d'excellence de l'ANR, concerne l'élaboration de modèles chimiques comportant des sous-unités organométalliques et macrocycliques de type porphyrine et métallo-porphyrine. En effet, pendant deux ans, le groupe du Prof. Harvey en collaboration avec des groupes de recherche de l'Université de Bourgogne (Professeurs Guillard, Mugnier, LeGendre), synthétisera de nouvelles molécules et de nouveaux polymères avec comme objectif de mimer et modéliser des dispositifs inclus dans les photosystèmes des bactéries photosynthétiques. Ces systèmes ont été choisis, car ces organismes vivants se sont dotés de membranes et de dispositifs photosynthétiques ultraperformants. L'objectif à long terme sera de déterminer les paramètres structuraux qui permettent de transférer efficacement l'énergie lumineuse d'un site à un autre (ou d'un chromophore à un autre) dans des systèmes biophotoniques. Au total, cinq modèles cibles sont proposés dans ce programme de recherche de chaire d'excellence. Ceux-ci incluent : 1) les transferts photo-induits d'énergie aux états excités singulet et triplet à travers des fragments organométalliques, 2) la mise en évidence de phénomènes d'exciton dans les états excités des bisporphyrines face à face, 3) la conception d'oligomères et de polymères unidimensionnels pour maîtriser l'effet d'antenne à travers l'espace, 4) la préparation de paires spéciales artificielles et 5) l'assemblage photo-actif réversible rédox de type hôte-invité. Les questions spécifiques qui sont posées sont respectivement : 1) est-ce que le transfert d'énergie entre les bactériochlorophylles 800 et 850 des systèmes LH 2 (light harvesting devices) de la bactérie photosynthétique pourpre se produit à travers le caroténoïde ou à travers l'espace ? 2) est-ce que la présence d'un phénomène d'exciton (qui délocalise l'énergie accumulée) accélère le processus de transfert d'énergie dans ces mêmes membranes photosynthétiques ? 3) est-il possible de préparer facilement un ou des matériaux polymères qui montrent les mêmes propriétés de migration d'énergie à travers l'espace entre les chromophores, ici métalloporphyrines, que les systèmes LH 1 et LH 2 ? 4) est-il possible de préparer une ou des paires spéciales équipées d'antennes pouvant imiter la paire spéciale dans les centres réactionnels ? Si oui, la question suivante est : est-ce que la Nature a choisi la

dimérisation de la chlorophylle (dans la cyanobactérie) et de la bactériochlorophylle (dans la bactérie photosynthétique pourpre) pour des raisons de disponibilité des biomatériaux ou pour l'ajustable distance entre les deux macrocycles ? et 5) est-il possible de préparer un assemblage rédox pouvant imiter parfaitement le transfert électronique entre la protéine cytochrome f et la plastocyanine, une des nombreuses composantes du relais d'électrons entre les photosystèmes 1 et 2 des cyanobactéries ?

Partenaires	CNRS DR6Institut de chimie moléculaire de l'université de Bourgogne; UMR 5260
Coordinateur	Pierre HARVEY Pierre.Harvey@USherbrooke.ca
Aide de l'ANR	683k€
Début et durée	Octobre 2008 - 24 mois
Référence	ANR-08-CEXC-014-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet NCHIR : Développement et Applications de Nouveaux Réactifs Chiraux de l'Iode Hypervalent

Résumé

Les réactifs de l'iode (III) hypervalent ont une longue histoire en chimie, et depuis de récentes années ils ont été intensivement étudiés et employés en synthèse. En tant que réactifs non dangereux et non toxiques, ils présentent un potentiel pour l'amélioration de réactions connues non seulement d'un point de vue environnemental et pharmaceutique, mais aussi en tant que réactifs intéressants pour le développement de transformations synthétiques totalement nouvelles. Les réactifs de l'iode polyvalent déjà bien établis ont trouvé une multitude d'applications comme oxydants chimiosélectifs et agents de transfert de groupes, et ils permettent des voies réactionnelles et des transformations similaires à celles des métaux de transition tout en évitant les inconvénients de coût, toxicité et valeurs limites dans les produits pharmaceutiques. En revanche la conception et l'utilisation de composés chiraux de l'iode (III) hypervalent sont bien moins avancées. Il est espéré que la géométrie unique de forme T du centre iodé(III) hypervalent combinée à un ligand de chiralité axiale adéquat associé à l'iode, donnera une induction de chiralité suffisamment élevée pour que ces réactifs puissent être appliqués aux réactions énantiosélectives d'oxydation et de transferts de groupes. Dans le cadre de ce projet de recherche, la synthèse de différentes séries de réactifs de l'iode (III) hypervalent de chiralité axiale et leur évaluation en tant que réactifs pour des réactions énantiosélectives d'oxydation et de transferts de groupes sont proposées. Une première approche des composés de l'iode (III) hypervalent de chiralité axiale s'appuiera sur l'utilisation de dérivés chiraux du [2.2] paracyclophane, une seconde approche sera basée sur le développement de synthèses énantiosélectives de biaryles par des réactions de cyclotrimérisation [2+2+2] catalysées par des métaux de transition. Une troisième voie-clé pour obtenir des réactifs de l'iode (III) hypervalent de chiralité axiale sera développée par une stratégie de fonctionnalisation à distance pour obtenir des biaryles 2,2'-substitués en partant de sels de dibenziodolium facilement accessibles. L'étude détaillée de la réaction, encore inédite, et à la fois régio- et énantiosélective d'ouverture de cycle de sels de dibenziodolium substitués catalysée par des métaux de transition est proposée afin d'obtenir un accès direct aux réactifs de l'iode (III) hypervalent de chiralité axiale ciblés. Ces derniers seront ensuite évalués dans des réactions asymétriques

d'iodolactonisations, de fonctionnalisations en alpha de fonctions carbonylées, dans des réactions de transfert du groupe CF₃, d'oxydations phénoliques et de réactions asymétriques de transfert de groupes. Tous les réactifs seront testés en tant qu'organocatalyseurs pour la chimie d'oxydation énantiosélective et, finalement, le développement de nouvelles méthodes catalytiques pour l'utilisation de réactifs de l'iode (III) hypervalent comme catalyseurs de transfert de groupes aryliques est envisagé.

Partenaires	CNRS DR19 ; Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique ; UMR 6507
Coordinateur	Bernhard WITULSKI BernhardWitulski@web.de
Aide de l'ANR	621k€
Début et durée	Décembre 2008 - 24 mois
Référence	ANR-08-CEXC-019-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

NEURALSTEM : Le progéniteur neural : Définition moléculaire et rôle dans l'adaptation comportementale.

Résumé

Dans le système nerveux central des vertébrés, les progéniteurs neuraux (ou cellules souches neurales, CSN) donnent naissance à l'ensemble des neurones et de cellules gliales, dont l'organisation spatiale, mise en place tout au long de l'embryogenèse, sous-tend les fonctions cérébrales et les comportements. Chez l'adulte aussi, le maintien de groupes de progéniteurs neuraux à des localisations spécifiques joue un rôle essentiel dans les phénomènes de la plasticité et des comportements qui en dépendent (mémoire, états psychiques adaptatifs).

Le but des recherches conduites dans notre équipe est précisément de déchiffrer les mécanismes cellulaires et moléculaires qui contrôlent le maintien des CSN au cours du développement et ceux qui, chez l'adulte, gouvernent le recrutement de ces progéniteurs pour répondre aux besoins de la croissance cérébrale et de la plasticité comportementale. Dans ce but, nous tirons parti des nombreux avantages expérimentaux du poisson zébré, particulièrement l'existence d'une neurogénèse abondante tout au long de la vie. Nous avons aussi développé une série de tests comportementaux qui, chez cette espèce, permettent d'analyser les relations entre la neurogénèse et ces comportements.

En se fondant sur les résultats obtenus par notre groupe au cours de ces dernières années, nous concentrons nos travaux sur les mécanismes moléculaires et cellulaires impliquant la classe Her des facteurs de transcription de la famille E (Spl), ainsi que sur l'étude de leur régulation par les voies de signalisation dépendant de Notch et des Fgfs. Par des méthodes de perte et gain de fonction chez l'embryon et l'adulte, nous déterminons la contribution de ces signaux aux processus de maintien, de recrutement et de choix du destin des CSN. En associant approches in vitro et in vivo, nous cherchons aussi à caractériser les partenaires fonctionnels des facteurs Her, en particulier les régulateurs et les cibles qui gouvernent la dynamique des mécanismes d'action de ces réseaux moléculaires, en relation avec l'état de prolifération ou de détermination des progéniteurs neuraux. Dans la même perspective, le rôle des systèmes de neuromodulation sérotoninergiques est particulièrement étudié, en raison de l'implication de ces systèmes dans le contrôle à la fois de la

neurogénèse et des états comportementaux comme l'anxiété et l'agressivité. En parallèle, nous analyserons les mécanismes qui relient neurogénèse adulte et comportement adaptatifs. Un objectif majeur de ces recherches est de comprendre, chez l'adulte, comment et dans quels circuits fonctionnels les neurones nouveaux-nés sont recrutés et intégrés. Nous développons pour cela les méthodes qui permettront de manipuler les voies de signalisation qui régulent l'état des CSN, pour observer leur effet comportemental.

Nous espérons que nos travaux conduiront à une compréhension intégrée des mécanismes de plasticité neuronale, en particulier du contrôle de la neurogénèse adulte, et de son implication dans les adaptations comportementales et les pathologies associées.

Partenaires	CNRS DR4 ; Unité de recherche Développement, évolution et plasticité du système nerveux UPR 2197
Coordinateur	Laure BALLY CUIF bally@helmholtz-muenchen.de
Aide de l'ANR	823 k€
Début et durée	Décembre 2008 - 48 mois
Référence	ANR-08-CEXC-001-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet REP73 : Le Rôle de p73 dans l'Inflammation des Voies Respiratoires

Résumé

L'inflammation des voies respiratoires est une cause majeure de mortalité et de morbidité dans les pays développés et le monde en développement. Inflammation aiguë des voies respiratoires, en particulier résultant de la grippe aviaire H5N1 et le virus du SRAS, représentent des menaces constantes de la population en général, et les personnes âgées et les très jeunes enfants sont sujets à des infections mortelles. En outre, l'inflammation chronique des voies aériennes joue un rôle majeur dans l'augmentation des conditions telles que l'asthme, la fibrose kystique et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Le fondement de cette inflammation aiguë et chronique est la réponse immunitaire innée, qui réagit à une gamme de molécules dérivées de microorganismes en utilisant un ancien ensemble de récepteurs. Ces récepteurs ouvrent les voies qui conduisent finalement à la production de cytokines, qui à leur tour recrutent des cellules inflammatoires telles que les neutrophiles qui se rassemblent pour tuer les micro-organismes. Ironiquement, c'est cette réaction inflammatoire, souvent exagérée, qui provoque le plus de dégâts durables à l'hôte. L'opinion acceptée est que ce sont les cellules "professionnelles", c.à.d. les cellules immunitaires dans les voies respiratoires qui jouent le rôle dominant dans la détection des micro-organismes et dans la montée de cette réponse immunitaire innée. En revanche, les cellules épithéliales en supériorité numérique (90% de la surface des voies respiratoires), dont chacune est dotée de 200 cils vibratiles, ont été assumées assurer d'autres fonctions telles que le transport mucociliaire pour débarrasser les poumons de débris. Toutefois, les travaux de mon laboratoire ont contesté cette notion, et suggèrent que ce sont les cellules de l'épithélium des voies respiratoires qui jouent le rôle majeur dans le montage de la réponse immunitaire innée. Plus précisément, nous avons conçu des souris sans le gène p73, (un membre de la famille p53 des facteurs de transcription) qui développent une inflammation massive des voies respiratoires quelques jours après leur naissance. Nous avons été surpris de constater que ce sont les cellules de l'épithélium cilié des voies respiratoires qui expriment la protéine p73, plutôt que les cellules immunitaires. De plus l'épithélium cilié est la source des cytokines qui recrutent les neutrophiles (qui représentent la réponse inflammatoire). Ensemble, ces données suggèrent que l'épithélium des voies aériennes joue un rôle majeur dans la réponse immunitaire innée dans les voies respiratoires, en plus de leur rôle dans le déplacement du

mucus. Nous avons confirmé cette notion en montrant que les bactéries pathogènes des voies respiratoires entraînent une perte de p73 dans l'épithélium des voies aériennes et la production locale de toutes les grandes cytokines connues pour attirer les neutrophiles. Le nouveau concept est que p73 réprime normalement la réponse immunitaire innée dans les voies respiratoires et que les bactéries, les virus et les allergènes conduisent à la dégradation de p73 et expression augmentée des gènes des cytokines inflammatoires. Une analyse plus poussée a montré que la p73 se lie plus fortement à un gène qui code un régulateur clé de la stabilité des mARN. Cette stabilité des mARN a été connue depuis plus d'une décennie pour son rôle clé dans la limitation de la demi-vie de gènes de cytokines inflammatoires. Nos études préliminaires indiquent que Dcp1 β est à la fois transactivé par p73 et agit spécifiquement pour limiter la demi-vie de la mARN des cytokines inflammatoires. Ensemble, ces résultats suggèrent que p73 réprime l'inflammation des voies respiratoires par le maintien de l'expression des gènes de cytokines à un faible niveau grâce à l'expression de l'activité de « decapping » de la mARN réglementée par Dcp1 β . Dans ce projet, nous allons utiliser la génétique, la biochimie et la chimie de la souris pour comprendre la régulation de la voie p73/Dcp1 β contrôlant l'inflammation des voies respiratoires, dans le but ultime de découvrir des thérapies pour atténuer les effets destructeurs de cette inflammation dans les des maladies des voies respiratoires.

Partenaires	Université Louis Pasteur, Strasbourg I ; Institut de sciences et d'ingénierie supramoléculaires UMR 7006
Coordinateur	Franck MC KEON mckeon@isis.u-strasbg.fr
Aide de l'ANR	999 k€
Début et durée	Décembre 2008 - 48 mois
Référence	ANR-08-CEXC-007-01
Label pôle	

Programme « Chaires d'excellence »

Edition 2008

Titre du projet

SEGDEV : Analyse moléculaire de la différenciation de la colonne vertébrale.

Résumé

Le corps des vertébrés se décompose en modules anatomiques répétés le long de l'axe antéropostérieur appelés segments. L'illustration la plus frappante de cet agencement est visible dans l'arrangement des vertèbres le long de la colonne vertébrale. Cet arrangement périodique est établi lors du processus de segmentation embryonnaire qui se produit au cours de l'organogenèse de l'embryon. Durant le développement, le mésoderme paraxial, tissu contribuant principalement aux vertèbres et aux muscles, se subdivise en unités répétées appelées somites. Leur production suit un rythme qui est caractéristique de l'espèce considérée- chez l'homme, il est estimé à 4 ou 5h. Chez l'homme, 55 paires de somites sont ainsi formées au cours du développement embryonnaire. Subséquemment les somites se différencient pour former principalement les muscles squelettiques du corps, les vertèbres et le derme dorsal. Le processus de segmentation est étroitement corrélé à la mise en place de l'axe embryonnaire et le patron segmenté ainsi établi au cours de la somitogenèse est imposé au système nerveux périphérique, et au système vasculaire. Depuis une dizaine d'années mon laboratoire s'intéresse aux mécanismes moléculaires impliqués dans l'établissement de la segmentation du corps, au travers d'études réalisées initialement essentiellement chez l'embryon de poulet et puis plus récemment chez la souris, le serpent, le poisson-zèbre et l'homme. En 1997, nous avons démontré l'existence d'un oscillateur moléculaire, baptisé Horloge de segmentation, associé au processus de segmentation embryonnaire chez l'embryon de poulet (Palmeirim et al, Cell 1997). Nos travaux démontraient l'existence de gènes « cycliques » dont l'ARN messager est exprimé suivant une séquence dynamique complexe répétée lors de la formation de chaque segment, dans le tissu à l'origine des somites, le mésoderme présomitique (PSM). Ce travail a été cité par le magazine Nature comme l'une des 25 « Milestones » de la biologie du développement du 20e siècle. L'existence d'une telle horloge de segmentation est conservée chez les vertébrés et très probablement chez l'homme. Nos travaux ont ensuite visé à étudier les mécanismes moléculaires sous-tendant le fonctionnement de l'oscillateur. Récemment, nous avons entrepris d'utiliser une approche basée sur l'utilisation de microarrays pour étudier l'horloge de segmentation chez l'embryon de souris. Cette approche génomique nous a permis d'identifier plus de 50 gènes cycliques (Dequeant et al, Science 06). Ces travaux démontrent l'existence d'un réseau complexe de gènes de signalisation

cellulaire associés à l'horloge de segmentation et valident l'approche microarray pour l'étude du processus de segmentation. Nous proposons dans le cadre du présent projet d'étendre ces études au poulet et au poisson-zèbre. Par ailleurs nous avons aussi démarré une étude de la régulation de la transcription à l'échelle globale au cours du développement du mésoderme paraxial. Un objectif important de ces recherches est la caractérisation des réseaux géniques et transcriptionnels sous-tendant ces différents processus développementaux. Ces approches génomiques nous ont permis d'identifier les voies de signalisation associées à l'horloge de segmentation (Wnt, FGF et Notch), et nous avons commencé à tester leur implication dans le contrôle des oscillations en utilisant des approches de mutagenèse conditionnelle chez la souris. Ces études sont favorisées par l'utilisation de souris transgéniques reporter permettant de visualiser les oscillations par time-lapse Imaging en temps réel. Nous proposons de continuer ces études dans le cadre du présent projet. Le dysfonctionnement du processus de segmentation chez l'homme est associé à divers types d'anomalies de la colonne vertébrale telles celles observées dans les scolioses congénitales, ou les syndromes d'agénésie caudale. L'étiologie de ces maladies est à l'heure actuelle très mal comprise et nos travaux devraient permettre de mieux comprendre la base moléculaire de ces maladies.

Partenaires

CERBM ; Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire.

Coordinateur

Olivier POURQUIE
Olivier.Pourquie@igbmc.fr

Aide de l'ANR

996 k€

Début et durée

Décembre 2008 - 36 mois

Référence

ANR-08-CEXC-009-01

Label pôle