

Présentation des projets financés au titre de l'édition 2009 du Programme «Retour Post-Doctorants»

ACRONYME et titre du projet	Page
ADAPTFlood Dynamiques d'adaptation des mobilités quotidiennes aux situations de crises hydrométéorologiques.	3
ARCH2NEU Architecture neuromorphique et environnement logiciel pour machine de calcul versatile.	5
Bio-CEM Compatibilité bio-électromagnétique des réseaux corporels et personnels émergents sans fil : de la dosimétrie aux impacts sanitaires.	9
CAFO-RPFC Organisation fonctionnelle et anatomie des connexions du cortex préfrontal rostral	11
ChroMeio Mécanismes de Ségrégation des Chromosomes Méiotiques.	13
COMTES Contrôle du turnover mitochondrial par l'état énergétique.	15
DENGVEC Base génétique de la compatibilité naturelle entre les virus de la dengue et leurs moustiques vecteurs.	17
DIAMAG Magnétomètre à centres colorés du diamant.	19
DPSing Déformations de variétés de Poisson à singularités.	21
EpiCD8Tcell Régulations épi génétiques de la différenciation des lymphocytes T CD8 périphériques.	23
EpiCoM Malformations Corticales Epileptogènes : rôles des neurones ectopiques et normo topiques dans la genèse des crises dans les hétérotopies en bande.	25

ESONSE	26
États excités dans les équations de Schrödinger non linéaires.	
FDMINE	27
De la minéralisation de virus à l'auto-assemblage en phases cristallines liquides : vers des structures hybrides organisées.	
FOXO3CNSAI	29
Implication du facteur de transcription Foxo3 dans la susceptibilité à l'auto-immunité du système nerveux central : Analyse des mécanismes cellulaires et moléculaires	
HEPATICEL	31
Rôle du système endocannabinoïde dans le contrôle de la communication entre immunité innée et adaptative lors des hépatites médiée par les lymphocytes T	
I-NanoX	33
Imagerie Nanométrique Femto seconde par diffraction X cohérente.	
INFLAMUSC	35
Détermination du rôle des leucocytes dans la pathophysiologie associée à la résistance à l'insuline du muscle squelettique.	
MottSelSupra	37
Sélectivité de Mott et supraconductivité à haute Tc : focus Pnictides.	
POLINDIC	39
Développement d'indicateurs pertinents du fonctionnement des systèmes de pollinisation à l'échelle de la France.	
Pont-Euxin	41
Géo archéologie des cités grecques du sud et de l'ouest de la Mer Noire.	
SDNS-AIMV	43
Systèmes dynamiques non-stationnaires : application aux instruments de musique à vent.	
SiN-Aps	44
Intégration d'aptamères nucléiques au sein de matrices de silice pour l'élaboration de nan composites bio fonctionnels.	
Theo-ExpCO2	46
Activation et transformation catalytique du dioxyde de carbone : Synergie entre théorie et expérience.	
Valbiogal	48
Valorisation de l'éthanol issu de la biomasse en butanol.	
Vir-imaging	50
Infection par des virus bactériens : analyse moléculaire et cellulaire par microscopie électronique et optique.	

Programme «Retour Post-Doctorants »

Edition 2009

Titre du projet	ADAPTFlood - Dynamiques d'adaptation des mobilités quotidiennes aux situations de crises hydrométéorologiques
Résumé	<p>L'imprévisibilité liée au changement climatique souligne le besoin d'identifier et de développer les capacités d'adaptation génériques en même temps que celles spécifiques aux événements extrêmes en s'intéressant aux vulnérabilités actuelles et aux besoins de développement. Ainsi, l'objectif du travail envisagé est d'appréhender, aux échelles allant de l'individu aux organisations sociales de méso-échelle (famille, groupe scolaire, communauté locale), l'ensemble des comportements et stratégies d'action mise en œuvre dans l'espace et dans le temps à l'occasion de perturbations environnementales brutales. Il s'agit notamment :</p> <ul style="list-style-type: none">i) D'identifier les facteurs cognitifs et situationnels et les seuils permettant aux individus et communautés de passer d'un mode de fonctionnement quotidien normal et un mode de fonctionnement adapté à une situation de crise,ii) De comparer la dynamique spatio-temporelle de ce processus avec celle du phénomène et des réponses sociales (temporalité de l'alerte et la gestion de crise).iii) De s'intéresser aux profils socio-économiques et culturels des individus ou des communautés susceptibles de développer des pratiques résilientes ou vulnérables. <p>L'étude des modes d'adaptation des pratiques aux situations de crise doit permettre de comprendre comment différents types d'individus et de communautés font face à leurs obligations quotidiennes au regard de la dégradation des circonstances environnementales.</p> <p>L'intégration des échelles spatio-temporelles des phénomènes physiques et des activités humaines doit permettre, notamment en ce qui concerne les risques naturels à dynamique rapide, d'aborder le problème des échéances de prévision et de l'efficacité de l'alerte qui restent des questions délicates malgré les avancées considérables réalisées dans ce domaine ces dernières années.</p> <p>Ce travail se trouve à la frontière entre recherche fondamentale et recherche opérationnelle, orientée vers une prévention et une gestion des crises à l'échelle locale se focalisant sur la participation citoyenne. Ainsi, elle vise à proposer aux décideurs des pistes d'action localement pertinentes et culturellement acceptables basée sur les leçons tirées de l'identification des vulnérabilités mais aussi de l'exemple des pratiques résilientes.</p>
Partenaires	CNRS DR11 ; Laboratoire d'étude des Transferts en Hydrologie et Environnement UMR 5564
Coordinateur	Isabelle RUIN

Aide de l'ANR

isabelle.ruin@laposte.net
376k€

Début et durée

Décembre 2009- 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-001-01

Label pôle

Programme «Retour Post-Doctorants »

Edition 2009

Titre du projet ARCH2NEU - Architecture neuro morphique et environnement logiciel pour machine de calcul versatile

Résumé

On assiste depuis quelques années à un changement fondamental dans le domaine des architectures de calcul. La fréquence d'horloge des microprocesseurs a tendance à se stabiliser, et les augmentations de performances passent par une augmentation de la surface des circuits, notamment grâce aux architectures multi-cœurs. Ceci pose des questions peu évidentes de passage à l'échelle, et incite à s'éloigner des architectures classiques de type Von Neuman vers des architectures massivement parallèles et décentralisées. Parallèlement à ceci, on a pu voir apparaître ces dernières décennies des architectures à hautes performances s'inspirant du fonctionnement du système nerveux (et donc appelées architectures « neuromorphiques »). Ces architectures émulent sur silicium le fonctionnement d'un neurone biologique, et l'arrangement de la connectivité des différents neurones entre eux détermine le comportement du réseau de neurones. Ces architectures sont soit utilisées pour étudier le fonctionnement du cerveau, soit dédiées au traitement du signal, auquel cas un circuit spécifique est développé pour réaliser une fonction donnée (traitement d'image, de son,...).

Le but de ce projet est de concevoir une machine de calcul neuromorphique versatile. Il s'agit pour cela de concevoir une architecture de calcul neuromorphique programmable ainsi que le circuit électronique associé, de construire une bibliothèque de fonctions réalisables par cette architecture, et de développer une chaîne de compilation permettant de programmer très simplement le système. Du point de vue de l'utilisateur, cette machine devrait être aussi simple à programmer qu'un microprocesseur classique. L'intérêt réside dans le fait que cette machine serait très bien adaptée à certaines classes de fonctions, notamment de traitement du signal.

On cherche donc à répondre la question suivante : quel couple matériel et logiciel peut utiliser à plein la puissance des architectures neuromorphiques tout en fournissant à l'utilisateur une machine d'une simplicité et d'une souplesse d'utilisation maximales ?

La nouveauté de ce projet consiste donc à fournir à un utilisateur non-expert des systèmes neuromorphiques la possibilité de programmer simplement de tels circuits afin d'implémenter un algorithme donné. Ceci est rendu possible par l'introduction d'une bibliothèque de fonctions et d'une chaîne de compilations associées au circuit neuromorphique programmable.

On cherche à se situer quelque part à mi-chemin entre les

architectures d'usage général, tel un microprocesseur, et les architectures spécialisées dédiées au calcul haute performance.

Partenaires

CEA ; Laboratoire d'électronique et de Technologie de l'Information

Coordinateur

Rodolphe HELIOT
rodolphe.heliot@gmail.com

Aide de l'ANR

419k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-002-01

Label pôle

Titre du projet

ARCH2NEU - Architecture neuro morphique et environnement logiciel pour machine de calcul versatile

Résumé

On assiste depuis quelques années à un changement fondamental dans le domaine des architectures de calcul. La fréquence d'horloge des microprocesseurs a tendance à se stabiliser, et les augmentations de performances passent par une augmentation de la surface des circuits, notamment grâce aux architectures multi-cœurs. Ceci pose des questions peu évidentes de passage à l'échelle, et incite à s'éloigner des architectures classiques de type Von Neuman vers des architectures massivement parallèles et décentralisées. Parallèlement à ceci, on a pu voir apparaître ces dernières décennies des architectures à hautes performances s'inspirant du fonctionnement du système nerveux (et donc appelées architectures « neuromorphiques »). Ces architectures émulent sur silicium le fonctionnement d'un neurone biologique, et l'arrangement de la connectivité des différents neurones entre eux détermine le comportement du réseau de neurones. Ces architectures sont soit utilisées pour étudier le fonctionnement du cerveau, soit dédiées au traitement du signal, auquel cas un circuit spécifique est développé pour réaliser une fonction donnée (traitement d'image, de son,...).

Le but de ce projet est de concevoir une machine de calcul neuromorphique versatile. Il s'agit pour cela de concevoir une architecture de calcul neuromorphique programmable ainsi que le circuit électronique associé, de construire une bibliothèque de fonctions réalisables par cette architecture, et de développer une chaîne de compilation permettant de programmer très simplement le système. Du point de vue de l'utilisateur, cette machine devrait être aussi simple à programmer qu'un microprocesseur classique. L'intérêt réside dans le fait que cette machine serait très bien adaptée à certaines classes de fonctions, notamment de traitement du signal.

On cherche donc à répondre la question suivante : quel couple matériel et logiciel peut utiliser à plein la puissance des architectures neuromorphiques tout en fournissant à l'utilisateur une machine d'une simplicité et d'une souplesse d'utilisation maximales ?

La nouveauté de ce projet consiste donc à fournir à un utilisateur non-expert des systèmes neuromorphiques la possibilité de programmer simplement de tels circuits afin d'implémenter un algorithme donné. Ceci est rendu possible par l'introduction d'une bibliothèque de fonctions et d'une chaîne de compilations associées au circuit neuromorphique programmable.

On cherche à se situer quelque part à mi-chemin entre les architectures d'usage général, tel un microprocesseur, et les

**Partenaires
Coordinateur**

architectures spécialisées dédiées au calcul haute performance.
INRIA Saclay - Ile de France
Rodolphe HELIOT
rodolphe.heliot@gmail.com

Aide de l'ANR

150k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-002-02

Label pôle

Programme «Retour Post-Doctorants »

Edition 2009

Titre du projet	Bio-CEM - Compatibilité bio-électromagnétique des réseaux corporels et personnels émergents sans fil : de la dosimétrie aux impacts sanitaires.
Résumé	<p>Bio-CEM est un projet de recherche interdisciplinaire, innovant, et ambitieux qui a pour objectifs d'explorer numériquement et expérimentalement les effets biologiques et sanitaires des expositions du vivant aux rayonnements des systèmes émergents sans fil situés soit à proximité du corps (WPAN – Wireless Personal Area Networks), soit sur le corps (BAN – Body Area Networks), ou encore implantés directement dans le corps humain (applications militaires et biomédicales). Dans ce domaine, la demande sociétale est actuellement très forte étant donné les préoccupations – voire inquiétudes – du grand public et des autorités. Bio-CEM pourrait avoir un impact particulièrement important puisqu'il se propose d'apporter des éléments de réponses concernant le développement exponentiel des technologies sans fil et leurs nouveaux usages. L'équipe de recherche au cœur du projet Bio-CEM est constituée de deux partenaires académiques qui mettront en synergie leurs expertises complémentaires en électromagnétisme, en modélisation numérique, en biologie cellulaire et moléculaire, et en microscopie. Une attention toute particulière sera accordée aux nouveaux types de signaux (régime impulsionnel, ondes millimétriques, etc.) ainsi qu'aux nouveaux scénarios et contexte d'utilisation des réseaux corporels et personnels au sens large. Sur le plan fondamental, des études in vitro (cellules humaines) seront également réalisées afin de tenter de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'interaction bio électromagnétique. Les travaux seront effectués aux différents niveaux d'organisation du vivant (en allant des structures cellulaires et subcellulaires jusqu'au corps entier). Pour cela nous ferons appel et / ou développerons des techniques numériques avancées (multi-région, multi-résolution, techniques hybrides, etc.) et expérimentales spécifiques (systèmes d'exposition en champ proche, systèmes dosimétriques en micro-ondes et en ondes millimétriques, microscopie multi-photon, etc.) afin d'analyser l'aspect dosimétrique (dosimétrie multi-niveau et multi-physique), les effets biologiques et les conséquences sanitaires potentielles associées aux nouvelles expositions multi-sources et / ou multifréquence. Enfin, le projet Bio-CEM contribuera au renforcement de l'équipe de recherche en bio électromagnétisme au sein de l'Institut d'Électronique et de Télécommunications de Rennes (IETR, UMR CNRS 6164). Il est en parfaite adéquation avec la</p>

politique scientifique de l'IETR. Il correspond également aux axes stratégiques et prioritaires aujourd'hui identifiés aux niveaux national et international, et coïncide parfaitement avec l'esprit du programme "ANR Retour Post-Doctorants". Le recrutement espéré du coordinateur de Bio-CEM sur un poste de chercheur permanent CNRS ou universitaire et le développement des nouvelles directions de recherche sont deux points clés (outre les résultats scientifiques et techniques) qui attesteront du succès de ce projet.

Partenaires

Université de Rennes 1 ; Institut d'Electronique et des Télécommunication de Rennes UMR 6164.

Coordinateur

Maxim ZHADOBOV

maxim.zhadobov@univ-rennes1.fr

Aide de l'ANR

668k€

Début et durée

Décembre 2009- 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-003-01

Label pôle

Programme «Retour Post-Doctorants »

Edition 2009

Titre du projet

CAFO-RPFC - Organisation fonctionnelle et anatomie des connexions du cortex préfrontal rostral.

Résumé

Situé à la partie la plus antérieure du cerveau, le cortex préfrontal rostral (RPFC) est une région cruciale pour la cognition humaine. Nous avons de forts arguments pour penser que les fonctions de cette région permettent les aspects les plus élaborés de l'adaptation comportementale. Ces fonctions dépendent des propriétés de cette région et naissent de ses connexions avec les régions cérébrales plus postérieures. Or les propriétés anatomiques et la connectivité de cette région mais sont peu connues à ce jour.

Ce projet a pour objectif d'explorer la spécialisation fonctionnelle et l'anatomie des connexions du RPFC. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle et la connectivité fonctionnelle ont déjà suggéré précédemment une dissociation fonctionnelle de cette région en deux parties l'une médiale et l'autre latérale. Dans ce projet nous suggérons que cette dissociation repose sur le mode d'activation des représentations mentales et de leur degré d'association aux stimuli qui les évoquent.

Cette hypothèse engendre deux axes de recherche qui seront explorés de façon conjointe. 1) Quelle est l'anatomie des connexions du RPFC ? Existe-t-il une dissociation entre la connectivité des aires médiale et latérale ? 2) Cette organisation anatomique a-t-elle un lien avec le mode d'activation des représentations mentales ? Seules de récentes techniques émergentes comme la tractographie DTI (Imagerie par tenseur de diffusion) et la connectivité fonctionnelle permettent de corréliser la connectivité et la fonction. Ces techniques seront utilisées et comparées à d'autres approches comme l'imagerie fonctionnelle, la morphométrie et l'étude des patients cérébro-lésés qui seront combinées à un même paradigme expérimental.

Ce projet pose la question originale d'une spécialisation fonctionnelle non seulement au niveau local (aires corticales et processus cognitifs) mais aussi à un niveau intégratif (comment la connectivité d'une aire peut influencer ses capacités cognitives). Les approches envisagées sont également innovantes. En effet la tractographie de la DTI et la connectivité fonctionnelle n'ont encore jamais été appliquée à cette question. De plus le lien entre la spécialisation fonctionnelle du RPFC et l'étude de son anatomie n'a jamais été explorée. Cette recherche fournira de solides bases à la compréhension du rôle du RPFC. Enfin ces résultats auront un impact direct sur notre compréhension de nombreux troubles

**Partenaires
Coordinateur**

neurologiques et psychiatriques.
INSERM Paris 6 ; Cognition Neuro Imaging and Brain Diseases
Emmanuelle VOLLE
emmavolle@gmail.com

Aide de l'ANR

564k€

Début et durée

Décembre 2009- 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-004-01

Label pôle

Titre du projet	ChroMeio - Mécanismes de Ségrégation des Chromosomes Méiotiques
Résumé	<p>Une propriété fondamentale du vivant est la capacité de se reproduire. La reproduction asexuée permet la multiplication des organismes unicellulaires ainsi que la division des cellules somatiques chez les organismes multicellulaires. Ce processus se déroule au cours de la mitose qui correspond à la division d'une cellule mère en deux cellules filles identiques. La reproduction sexuée permet, quant à elle, la reproduction des organismes multicellulaires et implique un mécanisme de division cellulaire spécialisé appelé méiose. Les cellules formées à l'issue de la méiose sont les gamètes (les spermatozoïdes chez le mâle, les ovocytes chez la femelle). A la différence des cellules somatiques qui contiennent deux lots de matériel génétique et sont donc diploïdes, les gamètes ne contiennent qu'un seul lot d'ADN et sont donc haploïdes. Cela permet à la fécondation de maintenir la ploïdie d'une espèce donnée. Par ailleurs, alors que la mitose produit deux cellules filles génétiquement identiques, la méiose crée de nouvelles combinaisons génétiques. La méiose n'est donc pas seulement un mécanisme alternatif utilisé par les organismes pluricellulaires pour se reproduire, c'est une source de diversité génétique.</p> <p>Plusieurs adaptations du mécanisme de division cellulaire sont nécessaires pour permettre cette réduction de ploïdie. Au cours de la méiose, une seule phase de réplication de l'ADN précède deux étapes de ségrégation des chromosomes (méiose I et II). Au cours de la méiose II, comme en mitose, les chromatides sœurs sont ségrégués. La méiose I est unique car elle permet la ségrégation des chromosomes homologues (chacun composé d'une paire de chromatides sœurs). La précision du mécanisme de ségrégation des chromosomes est essentielle afin d'éviter la formation de gamètes contenant un nombre aberrant de chromosomes qui conduit à la production d'embryons aneuploïdes. L'aneuploïdie embryonnaire est un obstacle majeur à la reproduction. En effet, la vaste majorité des embryons aneuploïdes ne sont pas viables et conduisent généralement à l'avortement spontané. La récente diminution de la fertilité humaine est probablement due, en partie, à une augmentation de ce type d'avortement. On estime que mondialement, environ un couple sur sept est confronté à un problème de conception. Cette infertilité peut avoir de graves conséquences psychologiques.</p> <p>Par ailleurs, l'application de techniques de microscopie in vivo et de modélisation in silico permettra d'analyser le rôle du</p>

fuseau central, une structure qui s'assemble entre les chromosomes en cours de ségrégation et qui permet leur séparation physique. Enfin, l'utilisation de techniques de microfluidique et de génétique permettra de comprendre le rôle, dans la ségrégation des chromosomes méiotiques, de régulateurs majeurs de la division cellulaire. Les résultats obtenus à l'issue de ce projet seront transférables à la méiose chez les mammifères puisque la majorité des mécanismes fondamentaux de la division cellulaire sont conservés chez les métazoaires.

Partenaires

Institut Curie - Unité compartimentation et dynamique cellulaire UMR 144

Coordinateur

Julien DUMONT
jdumont@ucsd.edu

Aide de l'ANR

699k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-005-01

Label pôle

Programme «Retour Post-Doctorants »

Edition 2009

Titre du projet	COMTES - Contrôle du turnover mitochondrial par l'état énergétique
Résumé	<p>Ce projet concerne la régulation du turnover de la mitochondrie par sa propre activité énergétique. Plus spécialement, je vais focaliser mon travail sur le contrôle de la bioénergétique mitochondriale sur la dégradation et la biosynthèse de l'organelle. Au cours de ma thèse, j'ai observé que la production d'énergie induisait une réponse bi-phasique. De faibles inhibitions de cette production provoquaient une augmentation de la masse mitochondriale alors qu'une forte inhibition était caractérisée par une diminution de cette même masse. Mon hypothèse de travail est que ces phases correspondent à une activation de la voie de synthèse et/ou de dégradation de la mitochondrie. L'analyse de la littérature a montré que ces voies ont été caractérisées dans un contexte de régulation par l'environnement cellulaire ou tissulaire. En revanche, peu, voir aucune étude n'ont considéré l'importance de l'autorégulation de l'organelle par son activité.</p> <p>Mon travail sera d'identifier la cascade d'évènements existant entre l'activité mitochondriale et l'activation de sa biogénèse ainsi que son élimination de la cellule. Concernant la biogénèse, je vais identifier les facteurs mitochondriaux à la base de l'induction du signal, ensuite les facteurs protéiques que ceux-ci vont activer ou inhiber. Enfin, je vais déterminer l'effet de ces facteurs sur la transcription de gènes spécifiques à la mitochondrie.</p> <p>Pour la dégradation de l'organelle, je vais procéder par deux approches. La première est de considérer que l'induction de la mitophagy (dégradation mitochondriale) est non-spécifique, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de facteurs fixes. Pour étudier ce cas, je vais procéder par une approche large ciblant les dommages causés au protéome et lipidome mitochondrial. La seconde approche sera de considérer qu'il existe des facteurs spécifiques mitochondriaux promouvant sa propre élimination. Pour cela, je vais étudier des marquages spécifiques du protéome mitochondrial.</p> <p>Enfin, je procéderai également à une approche par candidat puisqu'il existe des faisceaux d'argument impliquant notamment la machinerie de la dynamique mitochondriale ainsi que les voies de biogénèse.</p> <p>L'ensemble de ce travail permettra de clarifier les liens importants reliant la masse mitochondriale et son activité. Il aura des applications dans le domaine des maladies</p>

métaboliques telles que le diabète, l'obésité ou encore le cancer.

Partenaires

Université Victor Segalen Bordeaux 2 ; Laboratoire de Physiopathologie et Mitochondriale EP1688

Coordinateur

Giovanni BENARD
giovanni.benard@inserm.fr

Aide de l'ANR

298 k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-006-01

Label pôle

Programme «Retour Post-Doctorants »

Edition 2009

Titre du projet	DENGVEC - Base génétique de la compatibilité naturelle entre les virus de la dengue et leurs moustiques vecteurs
Résumé	<p>La résurgence des arboviroses (maladies virales transmises par des arthropodes) représente une menace croissante pour la santé humaine. Le Chikungunya et les fièvres de West Nile et de la Vallée du Rift ne sont que quelques exemples d'arboviroses qui ont (ré-) émergé ces dernières années. Parmi elles, la dengue est à l'heure actuelle l'arbovirose émergente la plus prévalent à travers le monde. A ce jour il n'existe ni vaccin ni médicament efficace pour lutter contre cette maladie à laquelle un tiers de la population mondiale est exposée. A l'instar de la récente initiative de l'Institut Pasteur, des programmes de recherche multidisciplinaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes d'émergence arbovirale afin de les prévenir et de les combattre. Ce projet a pour but de mieux comprendre le rôle que jouent les populations naturelles du moustique <i>Aedes aegypti</i> (le vecteur principal de la dengue) dans l'émergence et l'évolution des virus de la dengue (DENV). Dans ce but, nous proposons de caractériser génétiquement la compatibilité naturelle entre DENV et <i>Ae. aegypti</i>. Nos résultats préliminaires indiquent que la capacité intrinsèque d'<i>Ae. aegypti</i> à être infecté par DENV et à le transmettre (la compétence vectorielle de l'insecte) dépend de la combinaison spécifique des génotypes des deux partenaires. Cette observation remet en cause la validité des approches antérieures de génétique quantitative qui ont examiné la compétence vectorielle de lignées de moustiques sélectionnées en laboratoire vis-à-vis d'une souche virale de référence. Nous proposons d'examiner la base génétique des interactions entre DENV et <i>Ae. aegypti</i> dans un système naturel qui considère simultanément la variabilité génétique des vecteurs et des virus. Le projet proposé sera mené dans l'Unité de Génétique Moléculaire des Bunyavirus à l'Institut Pasteur à Paris au sein du groupe d'Anna-Bella Failloux, un groupe renommé dans le domaine des arbovirus. Le projet tirera profit d'une collaboration internationale multidisciplinaire financée par le NIH américain à laquelle Louis Lambrechts a été impliqué au cours de son séjour post-doctoral à l'Université de Californie. Dans le but d'élucider les mécanismes de microévolution de DENV, le projet NIH comporte un protocole établi d'infections expérimentales avec des moustiques et des souches virales sauvages;</p> <p>Plusieurs publications de très haut niveau sont à attendre de ce projet ambitieux, fournissant d'une part, des outils pour de futures études (cartes génétiques, données de polymorphisme en population naturelle) et d'autre part, de nouvelles</p>

connaissances fondamentales sur le rôle des vecteurs dans l'émergence et l'évolution des arbovirus (déterminants du potentiel épidémique de différentes combinaisons vecteur-virus et de la structuration spatiale de la diversité génétique virale). Ces résultats ouvriront de nouvelles pistes pour combattre la dengue par des stratégies plus performantes et innovantes de lutte anti-vectorielle. De plus, la consolidation de son expérience internationale et la poursuite d'un projet en adéquation avec la politique de l'établissement d'accueil permettront à Louis Lambrechts de valoriser les résultats de ce projet dans d'autres régions géographiques à travers le Réseau International de l'Institut Pasteur (RIIP). L'excellence du candidat et des équipes impliquées, la qualité des infrastructures, et la complémentarité des compétences sont autant de garanties de succès du projet.

**Partenaires
Coordinateur**

Institut Pasteur
Louis LAMBRECHTS
Louis.Lambrechts@mpl.ird.fr

Aide de l'ANR

531k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-007-01

Label pôle

Titre du projet **DIAMAG - Magnétomètre à centres colorés du diamant**

Résumé

La détection de champs magnétiques de faible amplitude avec une résolution spatiale à l'échelle nanométrique est un enjeu important dans de nombreux domaines de la physique et pour de multiples applications, que ce soit par exemple en science des matériaux pour le stockage magnétique de l'information, ou bien en optique quantique afin de pouvoir contrôler un spin individuel utilisé comme bit quantique, ou encore en biophysique pour l'étude structurale de protéines par résonance magnétique

En partant des connaissances issues de l'utilisation des centres colorés NV du diamant pour l'information quantique, le projet DIAMAG vise à mettre au point un magnétomètre à balayage à haute sensibilité, fondé sur la réponse magnétique du spin électronique d'un centre coloré NV dans un nanocristal de diamant. Ce système atomique positionné à l'extrémité d'une pointe de microscope à force atomique conduira à la réalisation d'une nano-sonde non perturbative de champ magnétique dont les performances sont, à ma connaissance, sans équivalent :

(i)-La résolution spatiale est fondamentalement limitée par l'extension spatiale de la fonction d'onde électronique du centre coloré NV, laquelle est de l'ordre de quelques angströms.

(ii)-Les excellentes propriétés de cohérence du spin électronique des centres colorés NV du diamant permettent d'envisager une sensibilité en champ magnétique à l'échelle du spin électronique individuel à température ambiante.

(iii)-Le caractère non perturbatif de cette sonde magnétique offre un avantage majeur pour la cartographie d'une structure de champ magnétique.

Le premier objectif du projet DIAMAG consiste à la réalisation d'un magnétomètre à centres colorés NV du diamant, associant une résolution spatiale nanométrique avec une sensibilité à l'échelle du spin électronique individuel à température ambiante. Une fois le magnétomètre mis au point, je souhaite l'utiliser pour cartographier le champ magnétique autour de nanostructures ferromagnétiques afin d'étudier la dynamique de retournement de vortex magnétiques ainsi que les mouvements de parois magnétiques à l'échelle nanométrique, qui sont des problèmes importants pour le développement de nouvelles méthodes de stockage magnétique de l'information. Pour de telles études, le caractère non magnétique de la sonde représente un avantage majeur par rapport aux techniques de microscopie à force magnétique qui perturbent inévitablement la structure magnétique étudiée.

En parallèle à ces études menées à température ambiante, je souhaite développer un magnétomètre à centres colorés du

diamant fonctionnant à température cryogénique, en combinant un microscope à force atomique et un microscope confocal. Le développement d'un tel instrument ouvrira de multiples perspectives de recherche. Il sera par exemple possible d'étudier le couplage cohérent des centres colorés NV à des aimants moléculaires qui sont des candidats intéressants à la fois pour le stockage de l'information et pour l'information quantique. Dans un domaine de recherche différent, un système fonctionnant à basse température pourra également être utilisé pour étudier le couplage entre le spin électronique d'un centre coloré NV et les modes de vibration d'un nano résonateur mécanique constitué par une pointe AFM magnétique. Cette partie du projet est très ambitieuse et nécessite un important investissement financier. À ma connaissance, aucun groupe travaillant sur les propriétés de spin des centres colorés NV du diamant ne possède un tel instrument. Son développement demandera un investissement humain important, mais il donnera un avantage considérable vis-à-vis de la concurrence internationale.

Partenaires

Ecole Normale Supérieure de Cachan - Laboratoire de Photonique Quantique et Moléculaire UMR 8537

Coordinateur

Vincent JACQUES

vjacques@lpqm.ens-cachan.fr

Aide de l'ANR

580k€

Début et durée

Octobre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-008-01

Label pôle

Titre du projet

DPSing - Déformations de variétés de Poisson à singularités

Résumé

Une algèbre de Poisson est une algèbre commutative munie d'une opération, le crochet de Poisson, généralisant le crochet hamiltonien des observables d'une variété symplectique. Une variété de Poisson est une variété M telle que l'algèbre des fonctions régulières de M est munie d'une structure d'algèbre de Poisson. La notion d'algèbre de Poisson, introduite pour modéliser les équations d'Hamilton, a été utilisée de façon fructueuse pour étudier les systèmes intégrables de la mécanique classique et leurs analogues quantiques. Les résultats de la géométrie de Poisson portent habituellement sur des structures de Poisson associées à des variétés lisses. Le propos de ce projet sera d'étudier le comportement de structures de Poisson en présence de singularités : singularités de la structure de Poisson elle-même, ou singularités de la variété sous-jacente. On étudiera plus particulièrement l'effet de singularités en cohomologie et sur la structure d'espaces de déformations de Poisson. Ainsi les quantifications par déformation sont des déformations formelles d'algèbres de Poisson dans la catégorie des algèbres associatives. D'après un théorème de M. Kontsevich, pour une structure de Poisson sur une variété lisse, les classes d'isomorphismes de quantifications par déformation sont en bijection avec les classes d'isomorphismes de déformations dans la catégorie des algèbres de Poisson. On étudiera les généralisations possibles de ce résultat pour des structures de Poisson sur des variétés à singularités isolées. On espère que la présence de singularités fera apparaître de nouveaux phénomènes quantiques. Une structure de Poisson sur une variété lisse est régulière si elle est définie par une structure symplectique de rang localement constant, singulière sinon. Pour mieux comprendre ces singularités, nous étudierons, pour les structures de Poisson sur une variété lisse M , des relations entre singularités de la structure de Poisson et singularités géométriques du centre de M (le centre d'une algèbre de Poisson A est l'idéal des éléments annulant le crochet de Poisson de A , le centre d'une variété de Poisson M est le lieu des zéros du centre de l'algèbre de Poisson des fonctions régulières de M). On abordera ensuite l'étude de singularités plus compliquées, comme des superpositions dans une même variété de Poisson de singularités de la structure de Poisson et de singularités de la variété sous-jacente. On étudiera l'effet de telles superpositions en cohomologie et sur la structure des espaces de déformations. Les déformations de structures de Poisson seront étudiées avec les outils modernes de l'algèbre homologique : théorie des opérades, équivalences L-infini, et

généralisations de la cohomologie de Poisson pour des variétés singulières. Le point de départ du projet sera contenu dans les travaux de la candidate-coordinatrice sur la cohomologie de Poisson de surfaces, la classification des déformations de structures de Poisson sur des surfaces à singularités isolées qu'elle a obtenue et l'interprétation de ce résultat en termes d'équivalences L-infini. La généralisation aux variétés de dimension quelconque s'appuiera sur l'expertise de membres de l'Université Lille 1 sur les applications générales de la théorie des opérades

**Partenaires
Coordinateur**

Université Jean Monnet ; Laboratoire Paul Painlevé
Anne PICHERAU
anne.pichereau@gmail.com

Aide de l'ANR

39k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-009-01

Label pôle

Titre du projet	EpiCD8Tcell - Régulations épi génétiques de la différenciation des lymphocytes T CD8 périphériques.
Résumé	<p>Les lymphocytes T CD8 sont des éléments majeurs de la réponse immunitaire adaptative. Après une étape de sélection qui se déroule dans le thymus, la rencontre avec un antigène peut avoir des conséquences différentes pour un lymphocyte T CD8 naïf en périphérie. En absence d'inflammation, les lymphocytes T CD8 peuvent devenir anergiques ou peuvent être éliminés (délétion périphérique). Ces mécanismes qui participent à la prévention de réactions auto-immunes, contribuent aussi à diminuer l'efficacité des réponses anti-tumorales vis-à-vis de cellules malignes exprimant principalement des antigènes du soi. Lorsque des signaux inflammatoires sont présents, soit en présence d'un pathogène, soit en présence d'adjuvant lors d'une immunisation, le même antigène induit une différenciation des lymphocytes T CD8 en cellules effectrices. Ces cellules sont cytolytiques et peuvent éliminer les cellules exprimant l'antigène relevant suite à une infection ou à une transformation (cellules tumorales). Après quelques jours ou semaines, certaines cellules se différencient en cellules mémoires à durée de vie longue, qui ont une capacité accrue pour répondre à une seconde infection. Comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans la génération de ces différents stades est un objectif majeur dans l'amélioration des protocoles de vaccination ou d'immunothérapie.</p> <p>L'objectif de ce projet est d'utiliser une approche pan-génomique pour étudier les changements épigénétiques lors de l'activation de lymphocytes T CD8 aboutissant à la délétion de la cellule, à sa différenciation en cellule effectrice ou en cellule mémoire. Nous utiliserons des modèles murins que j'ai développés durant ma thèse et mon stage post-doctoral. Cette analyse comparative à grande échelle augmentera la compréhension des mécanismes par lesquels les phases précoces de la réponse immunitaire des lymphocytes T CD8 sont "intégrées" au niveau de l'ADN et de la chromatine dans des situations physiologiques comme une réponse à un cancer ou à une infection. Ces modifications sont ensuite transmises aux cellules filles, déterminant leur capacité à devenir des cellules à durée de vie courte ou longue.</p> <p>Ces analyses seront menées en combinant une analyse pan-génomique des modifications des queues d'histones (ChIP-on-chip ou CoC) et une analyse du transcriptome. Nous établirons une carte des marques épi génétiques cruciales pour l'activation ou la répression de l'expression de gènes qui participent à l'activation et à la différenciation des lymphocytes</p>

T CD8. En plus de l'intérêt pour la compréhension des bases moléculaires de l'activation et de la différenciation des lymphocytes T, notre étude fournira des informations importantes pour la définition de « cibles épi génétiques » potentielles pour le traitement de dysfonctionnements immunitaires ou pour l'amélioration de thérapie adoptive utilisant des lymphocytes T. Pour remplir ces objectifs je bénéficierai de l'expertise de (i) Nathalie Auphan-Anezin (équipe Anne-Marie Schmitt-Verhulst, CIML) dans les modèles expérimentaux pour les analyses fonctionnelles et les études du transcriptome des lymphocytes T CD8 ; et de (ii) Salvatore Spicuglia (équipe Pierre Ferrier, CIML) pour la cartographie des modifications des histones et l'analyse des régions régulatrices de la transcription des gènes spécifiques des cellules T.

Partenaires

CNRS DR12 ; Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy
UMR 6102

Coordinateur

Grégory VERDEIL
verdeil@scripps.edu

Aide de l'ANR

670k€

Début et durée

Décembre 2009- 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-011-01

Label pôle

Programme «Retour Post-Doctorants »

Edition 2009

Titre du projet	EpiCoM - Malformations Corticales Epileptogènes: rôles des neurones ectopiques et normo topiques dans la genèse des crises dans les hétérotopies en bande
Résumé	<p>L'épilepsie est un désordre neurologique chronique relativement commun qui affecte la qualité de vie des patients et de leur entourage, plus particulièrement lorsque l'épilepsie est réfractaire aux traitements. L'incidence de l'épilepsie au cours de l'enfance et de l'adolescence est très élevée : 40% des patients atteints ont moins de 15 ans. Grâce aux progrès constants des techniques d'imagerie cérébrale, les malformations cérébrales sont de plus en plus reconnues comme des causes majeures d'épilepsie : on estime que 40% des épilepsies pharmaco-résistantes de l'enfant sont attribuées à des malformations corticales et que 75% des patients avec malformation corticale développeront une épilepsie. Bien que le lien entre malformation corticale et épilepsie soit clairement établi, les mécanismes physiopathologiques responsables de l'épileptogenèse demeurent mal compris. Des efforts doivent donc être fournis afin de mieux comprendre les malformations corticales épileptogènes, d'identifier précisément la structure responsable de la genèse des crises, ses propriétés et les mécanismes de genèse, et de suggérer de nouvelles approches thérapeutiques (la plupart des malformations corticales sont réfractaires aux traitements antiépileptiques et à la chirurgie de l'épilepsie). Ce projet a l'ambition de clarifier ces questions importantes, et d'avoir un impact à la fois au plan de la recherche fondamentale (en permettant une meilleure compréhension de l'épileptogenèse) et clinique (en suggérant de nouvelles stratégies thérapeutiques).</p>
Partenaires	INSERM ADR PACA CORSE ; Institut de Neurobiologie de la Méditerranée U901
Coordinateur	Jean-Bernard MANENT manent@inmed.univ-mrs.fr
Aide de l'ANR	268k€
Début et durée	Octobre 2009 - 36 mois
Référence	<i>ANR-09-RPDOC-012-01</i>
Label pôle	

Programme «Retour Post-Doctorants »

Titre du projet	ESONSE - États excités dans les équations de Schrödinger non linéaires
Résumé	<p>Le but de ce projet est de réaliser une étude mathématique complète des ondes stationnaires correspondant aux états excités des équations de Schrödinger non linéaire. Les ondes stationnaires (ou plus généralement ondes solitaires ou solitons) sont des solutions spéciales de certaines équations d'évolutions, comme par exemple les équations de Schrödinger ou Klein-Gordon, dont le profil reste intact au cours de l'évolution en temps. Elles apparaissent dans de nombreux phénomènes physiques et joue un rôle important dans la dynamique des équations. Les "états fondamentaux", qui sont en quelque sorte des ondes stationnaires minimisant une certaine énergie, ont été largement étudiés au cours des trente dernières années. Au contraire, peu de choses sont connus sur les ondes stationnaires qui ne sont pas des minimiseurs de l'énergie, les "états excités". Nous souhaiterions étudier en profondeur les différentes propriétés de ces états, aussi bien du point de vue stationnaire que du point de vue du problème d'évolution. Ainsi, nous chercherons l'existence et les propriétés qualitatives des états excités. Puisqu'ils sont en nombre infini, nous rechercherons des moyens de les classer. Par ailleurs, nous étudierons leur stabilité/instabilité. Quand il y a instabilité (ce qui est conjecturé pour la plupart des états excités), nous décrirons plus précisément comment l'instabilité se manifeste, en mettant par exemple en valeur un phénomène d'explosion.</p>
Partenaires	Université Pierre et Marie Curie ; Laboratoire Jacques Louis Lions UMR 7598
Coordinateur	Stefan LECOZ lecoz@sissa.it
Aide de l'ANR	240k€
Début et durée	Décembre 2009 - 36 mois
Référence	<i>ANR-09-RPDOC-013-01</i>
Label pôle	

Programme «Retour Post-Doctorants »

Edition 2009

Titre du projet	FDMINE - De la minéralisation de virus à l'auto-assemblage en phases cristallines liquides : vers des structures hybrides organisées
Résumé	<p>FDMINE est un projet pluridisciplinaire sur les structures hybrides organiques-inorganiques remarquablement organisées : de leur synthèse à leurs propriétés physiques en passant par leur auto-assemblage. A partir d'un même "moule" biologique, les virus fd, nous proposons ici d'utiliser deux stratégies différentes pour former les structures organisées finales. Le virus fd est une nanoparticule anisotrope en forme de bâtonnet. En raison de leur monodispersité aussi bien en diamètre qu'en longueur, les virus fd peuvent s'auto-assembler en différentes phases cristallines liquides : la phase nématique (chirale), la phase smectique et la phase colonnaire hexagonale. Ces virus vont être l'élément de base pour la formation de nouvelles structures en TiO₂ et CaCO₃ organisées aussi bien à l'échelle nanométrique qu'à l'échelle microscopique. Deux stratégies différentes sont envisagées : le dépôt inorganique sur les virus fd isolés ou l'utilisation de l'assemblage en phases cristallines liquides de ces virus comme matrice directrice de la minéralisation.</p> <p>La première stratégie est le dépôt de TiO₂ sur les virus isolés pour former des nano-bâtonnets hybrides mono disperses puis de les stabiliser en solution dans le but de former différentes phases cristallines liquides en fonction de la concentration. FDMINE vise plus particulièrement la formation de la phase smectique qui serait la première phase smectique stable de nanoparticules hybrides. Ce cristal liquide de TiO₂ devrait offrir des propriétés physiques intéressantes, plus particulièrement pour leur utilisation dans des dispositifs photovoltaïques. Dans la seconde stratégie, le "moule" organique n'est plus le virus isolé mais son auto-assemblage en phases cristallines liquides afin de créer des structures méso poreuses de CaCO₃ hautement organisées. De telles structures montrent généralement des propriétés optiques originales comme pour les cristaux photoniques synthétiques ou biologiques. De plus, en raison de leur grande porosité organisée, ces nouveaux matériaux de CaCO₃ sont prometteurs dans le domaine de l'ingénierie tissulaire.</p>
Partenaires Coordinateur	CNRS DR15 ; Centre de Recherche Paul Pascal UPR 8641 Emilie POUGET pouget@crpp-bordeaux.cnrs.fr
Aide de l'ANR	404k€
Début et durée	Novembre 2009 - 36 mois
Référence	<i>ANR-09-RPDOC-014-01</i>

Titre du projet

FOXO3CNSAI - Implication du facteur de transcription Foxo3 dans la susceptibilité à l'auto-immunité du système nerveux central : Analyse des mécanismes cellulaires et moléculaires.

Résumé

Les facteurs de transcription de type Forkhead box O (Foxo) ont des fonctions très variées, ils jouent un rôle important dans le contrôle de la croissance, la survie et mort cellulaire. Lors de mon stage postdoctoral dans le laboratoire de Steve Hedrick, UCSD, San Diego, nous avons mis en évidence le rôle fondamental du facteur de transcription Foxo3 dans le contrôle de l'homéostasie immunitaire. Les souris déficientes pour ce facteur développent une réponse immunitaire exacerbée suite à une infection virale. L'étude des mécanismes impliqués dans ce phénotype a révélée le rôle majeur de Foxo3 dans le contrôle de la production des cytokines pro inflammatoires. L'expression de Foxo3 au sein des cellules dendritiques est essentielle pour limiter la sécrétion d'interleukine 6 (IL-6), cytokine majeur de l'inflammation. Cet excès d'IL-6 observé chez les animaux déficients pour Foxo3 est responsable de la survie accrue des lymphocytes T (LT) et se traduit par une accumulation pathologique de cellules immunes dans les organes lymphoïdes. Foxo3 est donc un acteur clef dans le contrôle de l'homéostasie immunitaire, sa fonction majeure est de réguler la production d'IL-6. IL-6 est impliqué dans de nombreuses maladies immunes telles que l'arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn ou la sclérose en plaque. De plus, il a été montré récemment que l'IL-6 a un rôle majeur dans la différenciation des lymphocytes T, elle contrôle l'équilibre entre lymphocytes T régulateurs (Treg) et lymphocytes Th17, deux populations dont la dérégulation est observée dans de nombreuses maladies auto-immunes. Ainsi, l'implication de Foxo3 dans la physiopathologie des maladies auto-immunes semble très probable. En accord avec cette hypothèse, nos résultats préliminaires montrent que Foxo3 favorise la différenciation des LT en lymphocytes Th17 et inhibent la différenciation des LT régulateurs Foxp3. L'objectif principal de ce projet est d'analyser l'implication de Foxo3 dans la susceptibilité à l'auto-immunité et d'analyser, au niveau cellulaire et moléculaire, les mécanismes impliqués. Pour cela, nous développerons des modèles animaux adaptés et mette en place des protocoles expérimentaux innovants afin.

1) d'étudier si un défaut d'expression de Foxo3 peut induire ou exacerber une pathologie d'origine immune dans un modèle d'auto-immunité du système nerveux central chez la souris, l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Nous étudierons le rôle de Foxo3 dans l'activation, la différenciation

et la survie des LT pathogènes et régulateurs ainsi que l'impact de la délétion de ce facteur au niveau des cellules présentatrice d'antigène.

2) d'identifier les gènes cibles régulés par Foxo3 et impliqués dans les voies physiopathologiques mises en jeu dans les maladies auto-immunes.

Etant donné le rôle central que jouent les Foxo3 dans l'homéostasie du système immunitaire, ces connaissances conduiront à concevoir de nouveaux moyens pharmacologiques ciblant les voies impliquant Foxo3 pour le traitement des maladies immunes rares et communes.

Partenaires

INSERM ADR Toulouse ; Centre de Physiopathologie
Toulouse Purpan U563

Coordinateur

Anne DEJEAN
asdejean@gmail.com

Aide de l'ANR

468k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-015-01

Label pôle

Programme «Retour Post-Doctorants »

Edition 2009

Titre du projet	HEPATICEL - Rôle du système endocannabinoïde dans le contrôle de la communication entre immunité innée et adaptative lors des hépatites médiée par les lymphocytes T.
Résumé	<p>Après une thèse sur les mécanismes de la régénération hépatique, que j'ai menée en parallèle à mes activités d'enseignement en tant que moniteur puis ATER, j'ai décidé de me former à l'immunologie du foie et plus spécifiquement aux mécanismes de l'immunité innée, en intégrant mi-2007 l'équipe du Dr. Bin GAO au NIH, l'un des laboratoires leaders dans ce domaine. Dans le cadre de ce stage post-doctoral j'ai été lauréat d'un contrat post doctorant Inserm/NIH. Je souhaite maintenant mettre à profit mes compétences et rejoindre l'équipe du Dr. Sophie Lotersztajn (Inserm U955), afin de développer un axe portant sur le rôle du système endocannabinoïde dans la régulation de l'inflammation hépatique, thème qui s'intégrera dans le cadre général du projet « endocannabinoïde et foie » mené par l'équipe. Mes perspectives de carrière en parallèle de ce projet sont de candidater à un poste d'enseignant chercheur. Les maladies chroniques du foie sont principalement dues à une inflammation excessive et récurrente, observée notamment dans les maladies alcooliques du foie (MAF). Les MAF représentent la cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde, concernant 5 à 6% de la population aux Etats-Unis et en Europe occidentale. La MAF peut se manifester sous forme de stéatose (accumulation de graisse dans le foie). La stéatose, lorsqu'elle est accompagnée d'une inflammation, progresse le plus souvent vers une hépatite alcoolique (HA) et favorise ainsi le développement d'une fibrose qui aboutit dans 20% des cas à une cirrhose qui se déclare 10 à 20 ans plus tard. L'hépatite alcoolique sévère est une forme clinique spécifique caractérisée par une réaction inflammatoire intense et prolongée, même après l'abstinence. L'HA sévère est associée à une mortalité spontanée qui survient dans 50% des cas après 6 mois. Les traitements courants de la stéatose et des formes légères à modérées de l'HA reposent sur l'abstinence. Dans les cas d'HA sévère, une thérapie à base de corticostéroïdes réduit le taux de mortalité de 10-15% après 6 mois. Néanmoins, le pronostic après 1 an reste alarmant, avec un taux de survie variant de 50 à 60%. Ces observations montrent ainsi le caractère urgent de développer de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les processus inflammatoires mis en jeu dans les maladies alcooliques du foie. Etant donné le rôle potentiel des récepteurs CB2 dans le contrôle de la réponse immunitaire, nous nous proposons d'étudier et de déterminer des stratégies thérapeutiques basées sur la fonction</p>

de CB2 dans le contrôle de la réponse immune dans l'hépatite alcoolique qui pourraient aboutir à de nouvelles perspectives dans le traitement des MAF. Mon hypothèse, est que l'activation des récepteurs CB2 jouerait un rôle bénéfique en modulant le phénotype des macrophages et des lymphocytes et par conséquent, l'environnement cytokinique conduisant à une réponse anti-inflammatoire et à l'amélioration des processus régénératifs du foie. L'utilisation d'un modèle murin de maladie alcoolique du foie, mon but est de développer les aspects suivants :

1. Caractérisation de la fonction immuno-modulatrice des récepteurs CB2 au cours de la maladie alcoolique du foie.
2. L'impact de l'immuno-modulation de CB2 sur la régénération hépatique, basée sur les capacités prolifératives des hépatocytes à la suite de la réponse immune médiée par CB2.
3. Validation des effets anti-inflammatoires bénéfiques d'agonistes spécifiques de CB2 *in vivo*, sur des souris sauvages, et des souris dont le gène CB2 aura été délété spécifiquement dans les cellules myéloïdes ou dans les lymphocytes T.

Ce projet permettra d'apporter une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu dans des MAF, régulés par l'intercommunication entre les cellules de l'immunité innée et adaptative. Ces résultats permettront notamment de déterminer si les agonistes des récepteurs CB2 pourraient constituer de nouveaux moyens thérapeutiques pour contrôler l'inflammation lors des maladies alcooliques du foie.

Partenaires

Université Paris 12 Val de Marne ; Institut Mondor de Recherche Biomédical U955

Coordinateur

Fouad LAFDIL
fouad.lafdil@inserm.fr

Aide de l'ANR

416k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-016-01

Label pôle

Titre du projet

I-NanoX - Imagerie Nanométrique Femto seconde par diffraction X cohérente

Résumé

Imager des objets individuels avec une résolution spatiale de quelques nanomètres et une résolution temporelle de quelques femto secondes revêt une importance fondamentale dans de nombreux domaines de la science et constitue aujourd'hui un défi fascinant. Par exemple, la question de savoir s'il est possible de déduire, par un simple effet d'échelle, les principales propriétés physiques d'un matériau lorsqu'il est confiné à une échelle nanométrique est toujours ouverte. L'objectif du projet I-NanoX est de démontrer l'imagerie ultrarapide à l'échelle nanométrique.

Les progrès de la diffraction cohérente de rayon X ont démontré le très grand potentiel de cette technique pour imager des structures nanométriques uniques et non périodiques. Le principe de l'imagerie par diffraction X cohérente est extrêmement simple : un faisceau de rayons X cohérents illumine l'objet étudié et la figure de diffraction est mesurée dans le champ lointain sur un détecteur à résolution spatiale. Pour inverser la figure de diffraction et ainsi obtenir une image dans l'espace réel, il est nécessaire de connaître les phases du champ sur le détecteur. Ceci est réalisé par un algorithme itératif. Des études réalisées sur le Laser à Électrons Libres FLASH ont déjà démontré la faisabilité de mesures mono-coup avec une résolution spatiale de quelques dizaines de nanomètres. Plus récemment, une résolution temporelle de quelques picosecondes a été atteinte. Cependant, accéder à des dynamiques ultrarapides impose de travailler dans le régime mono-coup, rendant impossible l'utilisation de sources de rayons X mous cohérents contrôlées par laser du fait de leur faible efficacité. Leur faible coût et leur disponibilité en font pourtant une alternative intéressante. Le groupe du CEA/Saclay a récemment levé ce verrou en utilisant une source harmonique très intense, générant des énergies jusqu'à des micro joules. Elle est contrôlée par un laser femto seconde commercial standard et utilise des conditions d'accord de phase améliorées. Des figures de diffraction d'objets isolés ont été obtenues en un seul tir laser à 32 nm, avec un temps d'intégration de 20 fois, et une résolution spatiale de 120 nm. La résolution optimale obtenue atteint 60 nm dans une configuration multi-coups. Enfin, la synchronisation naturelle de la génération d'harmoniques avec le laser de pompe conduit à du bruit de synchronisation inférieur à la femtoseconde, et facilite grandement les études résolues en temps. L'objectif premier du projet I-NanoX consiste à améliorer et utiliser cette source afin de rendre possible l'imagerie résolue en temps.

Dans ce cadre, un effort important sera ainsi accordé à l'optimisation de la source du rayonnement ainsi qu'à son transport jusqu'à l'échantillon à étudier afin d'augmenter le flux de photons. Afin d'atteindre des résolutions spatiales de l'ordre de la dizaine de nanomètres, nous envisageons de développer une source de rayonnement à 13 nm utilisant un dispositif à deux couleurs. De même, nous étudierons différentes techniques d'imagerie sans lentille. Pour cela, en collaboration avec l'université d'Uppsala et l'Institut Paul Scherrer nous développerons un code d'inversion d'image adapté à nos conditions expérimentales. Une part importante des collaborations sera accordée au développement d'échantillons d'une résolution suffisante avec le Laboratoire de Photonique et de Nanostructures. Afin de démontrer l'imagerie cohérente résolue en temps, nous proposons d'étudier la transition de phase ultrarapide d'un échantillon nanométrique chauffé par un laser infrarouge ultrabref et intense.

**Partenaires
Coordinateur**

CEA ; service des Photons Atomes et Molécules
Willem BOUTU
willem.boutu@cea.fr

Aide de l'ANR

697 k€

Début et durée

Novembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-017-01

Label pôle

Titre du projet

INFLAMUSC - Détermination du rôle des leucocytes dans la pathophysiologie associée à la résistance à l'insuline du muscle squelettique

Résumé

D'après l'Organisation mondiale de la santé, d'ici à 2030, 336 millions de personnes seront atteintes de diabète non-insulinodépendant ou diabète de type 2 (DT2). Comme l'obésité est étroitement liée au DT2 (80 % des gens atteints de DT2 sont considérés comme obèses ou en situation de surpoids) et comme l'évolution de nos modes de vie et notre environnement nous rendent plus susceptibles de prendre du poids, les chiffres d'évolution du DT2 atteignent des proportions épidémiques. Malheureusement, l'urgence d'identifier des traitements sans effets secondaires n'a toujours pas été complètement satisfaite et de nouveaux moyens thérapeutiques doivent être développés. En conséquence, le projet fondamental que nous proposons est basé sur de récentes découvertes décrivant le rôle central de l'inflammation et des cellules inflammatoires dans le DT2. Alors que l'infiltration de leucocytes dans le tissu adipeux blanc et les mécanismes associés ont été relativement bien décrits, il n'existe que très peu de publications décrivant leur existence dans le muscle squelettique. Ce manque d'information doit être complété car le muscle squelettique compte pour la très grande majorité de la captation du glucose par l'organisme, et des macrophages ont déjà été observés dans les muscles squelettiques de souris et d'humains. De plus, les molécules inflammatoires ont la propriété d'interférer avec la signalisation de l'insuline ce qui sous-entend que les cellules inflammatoires infiltrées localement pourraient exercer un rôle critique de façon paracrine. Tous ces effets délétères de l'inflammation sont à la fois mis en avant par les propriétés anti-inflammatoires de nombreux agents sensibilisants à l'insuline tels que les thiazolidinédiones (TZDs), les agonistes des sirtuines, et enfin les propriétés de sensibilisation à l'insuline d'agents anti-inflammatoires comme les salicylates. En conséquence, d'un point de vue général, notre projet a pour but d'établir les mécanismes par lesquels les leucocytes contribuent à la résistance à l'insuline du muscle squelettique. D'un autre côté, à part les cytokines inflammatoires, plusieurs autres facteurs aux propriétés diabétogéniques pour les muscles squelettiques ont été décrits. Un de ces facteurs clé est la production élevée d'espèces réactives de l'oxygène (EROs). De façon intéressante, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, des dysfonctions mitochondriales apparaissent dans les cellules musculaires, ce qui diminue d'autant la captation du de souris et d'humains. De plus, les

molécules inflammatoires ont la propriété d'interférer avec la signalisation de l'insuline ce qui sous-entend que les cellules inflammatoires infiltrées localement pourraient exercer un rôle critique de façon paracrine. Tous ces effets délétères de l'inflammation sont à la fois mis en avant par les propriétés anti-inflammatoires de nombreux agents sensibilisants à l'insuline tels que les thiazolidinédiones (TZDs), les agonistes des sirtuines, et enfin les propriétés de sensibilisation à l'insuline d'agents anti-inflammatoires comme les salicylates. En conséquence, d'un point de vue général, notre projet a pour but d'établir les mécanismes par lesquels les leucocytes contribuent à la résistance à l'insuline du muscle squelettique. D'un autre côté, à part les cytokines inflammatoires, plusieurs autres facteurs aux propriétés diabétogéniques pour les muscles squelettiques ont été décrits. Un de ces facteurs clé est la production élevée d'espèces réactives de l'oxygène (EROs). De façon intéressante, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, des dysfonctions mitochondriales apparaissent dans les cellules musculaires, ce qui diminue d'autant la captation du stratégies visant à diminuer ou à empêcher la résistance à l'insuline seront soulevées par ce projet et la possibilité d'identification de nouvelles cibles pharmacologiques pour le traitement du diabète sera examinée avec attention. D'un point de vue expérimental, la force de notre projet est de s'étendre sur diverses disciplines techniques afin de générer de nombreuses observations dont la validité sera testée dans le contexte pathophysiologique de patients atteints de DT2. En fait, ces complémentarités expérimentales reflètent la perfection de l'alliance que représente ma formation scientifique et le domaine d'expertise de l'unité 870.

Partenaires

INSERM ADR Rhones - Alpes ; Alpes Auvergne : Centre Hospitalier Vinatier U870

Coordinateur

David PATSOURIS
dpatsour@ucsd.edu

Aide de l'ANR

467k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-018-01

Label pôle

Programme «Retour Post-Doctorants »

Edition 2009

Titre du projet	MottSelSupra - Sélectivité de Mott et supraconductivité à haute Tc: focus Pnictides
Résumé	<p>Le projet MottSelSupra se place dans le cadre de la physique théorique des matériaux fortement corrélés. Il s'agit d'un projet de 3 ans à mettre en place dans le Laboratoire de Physique des Solides d'Orsay par le candidat Luca de' Medici. Ce projet se pose comme but d'explorer différents problèmes de grande actualité dans le domaine des matériaux fortement corrélés, comme l'investigation des phases non-Liquide de Fermi dans les supraconducteurs non-conventionnels, et en particulier dans les Pnictides, la pertinence pour ces dernier matériaux de la physique de Mott et éventuellement de la transition de Mott sélective, et la nature de leur état supraconducteur et sa relation avec celui des cuprates. En plus d'avoir chacun un impact certain sur la communauté scientifique internationale (et un intérêt industriel fort sur le long terme, dans le cas par exemple des supraconducteurs, par exemple) ces problèmes ont comme point en commun, et possible facteur essentiel de leur physique, le concept de sélectivité de Mott. La pertinence de ce facteur pour la physique des supraconducteurs pourrait être un résultat clé de ce projet. L'environnement d'excellence du Laboratoire de Physiques des Solides favorise l'interaction entre théoricien et expérimentateurs. Ce projet, et en particulier la partie qui concerne les nouveaux supraconducteurs à base d'Oxypnictides de Fer, sera mené en parallèle et en collaboration avec les recherches expérimentales sur les mêmes composés dans lesquelles les équipes du laboratoire se sont récemment engagées. L'impacte de ces recherches théoriques et expérimentales est certain car l'excitation de la communauté internationale autour de ces nouveaux supraconducteurs découverts il y a un an est actuellement à son maximum. Le domaine des systèmes fortement corrélés est défini et poussé par les techniques de calcul qu'on y utilise. Un manque constant d'outils systématiques et fiables demande un effort correspondant pour repousser les limites des problèmes qu'on peut affronter.</p> <p>Une partie du projet est de développer ultérieurement ces techniques, aussi bien pour contribuer à l'avancée du domaine que pour fournir certains des outils nécessaires à la réussite du même projet.</p>
Partenaires Coordinateur	CNRS DR4 ; Laboratoire de Physique des Solides UMR 8502 Luca DE MEDECI demedici@lps.u-psud.fr
Aide de l'ANR	314 k€

Début et durée Novembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-019-01

Label pôle

Titre du projet	POLINDIC - Développement d'indicateurs pertinents du fonctionnement des systèmes de pollinisation à l'échelle de la France
Résumé	<p>La pollinisation est un service éco systémique majeur ayant des implications en termes de sécurité alimentaire, de maintien de la Biodiversité et le fonctionnement des écosystèmes. Il est actuellement reconnu que le déclin des pollinisateurs a un effet négatif sur la persistance des communautés végétales et la production agricole. Cependant, l'évaluation précise de leur déclin en cours est difficile car il n'existe pas de suivi à long terme et large échelle des systèmes de pollinisation. Dans le contexte de l'objectif 2010 pour la Biodiversité, le développement d'indicateurs capables de renseigner sur l'évolution temporelle des systèmes de pollinisation apparaît urgent. Afin de développer des indicateurs de service de pollinisation qui puisse être appliqué à une large gamme de contextes environnementaux, les attributs des systèmes de pollinisation naturels (composition spécifique, diversité, diversité fonctionnelle et structure des réseaux d'interactions) doivent être décrits en fonction de leur réponse aux changements environnementaux ainsi qu'en terme de leurs effets sur le service de pollinisation. L'objectif de ce projet est de construire des indicateurs intégratifs de l'état de santé des systèmes de pollinisation, ce à l'échelle de la France, en utilisant les derniers développements relatif à l'étude des réseaux d'interactions complexes, les informations présentes dans la littérature scientifique et la puissance d'échantillonnage offerte par la science participative. Pour cela, les points suivant seront traités :</p> <ul style="list-style-type: none">- Développer des méthodes et concepts afin de définir des groupes fonctionnels au sein des communautés de plantes et pollinisateurs ainsi que les traits associés ;- Caractériser les attributs des systèmes de pollinisation naturels au travers du territoire français en utilisant les données collectées par un nouveau programme de science participative mis en place pour suivre les populations de pollinisateurs ;- Définir des indicateurs en identifiant les attributs des systèmes de pollinisation prédisant le mieux le service de pollinisation (traits d'effet), et les attributs les plus affectés par les changements environnementaux (traits de réponse). Ce projet produira des cartes informatives de l'état de santé des systèmes de pollinisation en France, et conduira au développement d'une théorie générale liant pollinisation des cultures, communautés naturelles de plantes et pollinisateurs, et changement environnementaux.
Partenaires	Muséum National d'Histoire Naturelle ; Unité de

Conservation des Espaces ; Restauration et suivi des
Populations UMR 7204

Coordinateur

Colin FONTAINE
c.fontaine@imperial.ac.uk

Aide de l'ANR

371k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-020-01

Label pôle

Titre du projet	Pont-Euxin - Géo archéologie des cités grecques du sud et de l'ouest de la Mer Noire
Résumé	<p>L'objectif de ce programme est la mise en place d'une étude pluridisciplinaire sur le territoire des colonies grecques du littoral ouest et sud de la Mer Noire. Ce choix n'est pas inopportun. La Mer Noire constitue dans l'Antiquité, une des deux grandes zones d'expansion de la colonisation grecque, aux côtés de la Grande-Grèce. De par le caractère relativement fermé de cette mer, tout comme l'origine des colons, issus majoritairement de Grèce de l'Est, la présence grecque dans cette région s'est traduite par la mise en place d'un espace économique et culturel relativement homogène, en dépit de la forte diversité des populations locales avec lesquelles les Grecs sont entrés en contact. Grâce aux vastes espaces offerts pour le développement de ces cités grecques, la Mer Noire a acquis, à partir de la fin de l'époque archaïque, une importance stratégique dans l'approvisionnement en céréales de la Grèce continentale, tout en offrant à cette dernière de nombreux débouchés pour ses produits. Cette importance historique explique en retour l'intérêt précoce des chercheurs pour ces colonies ; une curiosité nourrie par la présence de vestiges remarquablement conservés, en particulier dans le sud de l'Ukraine. Grâce à eux, la Mer Noire a ainsi joué un rôle précurseur dans l'étude du territoire colonial. Depuis, cette avancée relative a fortement été impactée par une longue fermeture de cet espace à toute collaboration étrangère. Un facteur auquel s'est ajoutée une absence de renouvellement des méthodes d'analyses employées, ainsi qu'un déséquilibre majeur dans la répartition des efforts. Alors que l'aire pontique est volontiers décrite dans les études comme un système cohérent, l'ensemble des recherches se concentre encore sur les seules rives nord. En regard, notre connaissance des colonies du sud de la Mer Noire se réduit à peu de choses ; une trajectoire que partage dans une moindre mesure le littoral occidental. Ces lacunes affectent, au-delà du problème de notre connaissance des cités et de leur territoire, celui entourant la chronologie ou la provenance d'une grande partie du matériel archéologique. Les centres producteurs, tout comme les réseaux d'échanges qui structurent cette importante zone, ne nous sont encore que partiellement connus, ce qui nous prive de marqueurs fiables. La Mer Noire reste donc, pour l'archéologie, un espace à conquérir.</p> <p>Pour y répondre, ce programme de recherche propose de développer une étude comparative du territoire de trois établissements grecs -Héraclès (Turquie), Apollonia (Bulgarie) et Orgamè (Roumanie)-, tous stratégiquement placés dans les secteurs les moins connus de la zone pontique. Ces travaux</p>

reposent sur une méthodologie de recherche particulièrement novatrice et inédite dans cette région qui s'inscrit dans les perspectives ouvertes par la géo archéologie. Grâce au croisement de données issues de disciplines connexes, comme la géomorphologie ou l'anthropologie, obtenues sur des terrains d'études complémentaires –territoire agricole, zone funéraire, bande littorale-, notre ambition est de fournir une lecture diachronique de l'occupation du territoire dans une zone où cette dernière semble présenter des traits originaux. Un focus particulier sera consacré à la céramologie, par le biais d'une approche archéométrique, afin de répondre aux interrogations nombreuses qui entourent les productions et les échanges de ce type de matériel. Ces travaux seront réalisés par ailleurs sur la base d'une équipe composée de spécialistes issus de plusieurs disciplines, comprenant parmi elle des jeunes chercheurs. Ils profiteront également sur place d'un réseau de relations désormais solide, entretenu au sortir d'un séjour postdoctoral à l'IFEA-Istanbul avec plusieurs partenaires locaux, répondant ainsi aux invitations formulées par nos collègues et jugulant un effacement regrettable de la présence scientifique française dans cette région pourtant stratégique.

Partenaires

Université de Provence ; Maison des Sciences de l'Homme UMR 6573

Coordinateur

Alexandre BARALIS
alexandrebaralis@yahoo.fr

Aide de l'ANR

572 k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-021-01

Label pôle

Titre du projet	SDNS-AIMV - Système dynamique non stationnaires : application aux instruments à vent.
Résumé	<p>Les instruments de musique à vent présentent un exemple typique de système non-linéaire auto-oscillant pour lesquels le comportement statique commence à être bien compris. Il n'en va pas de même pour les régimes transitoires, où les paramètres de contrôle sont changés au cours du temps. Cette situation est néanmoins très importante dans une utilisation normale de l'instrument de musique, d'un côté parce qu'ils sont rarement utilisés pour jouer une seule note, d'un autre parce que les musiciens utilisent un contrôle variable pour augmenter la richesse du son.</p> <p>Dans ce projet, nous proposerons des modèles mathématiques simplifiés de l'instrument, et des méthodes mathématiques d'analyse qui permettent de comprendre certains phénomènes observés lors des transitoires et importants pour les instrumentistes. Des maquettes d'un instrument simplifié seront fabriquées pour valider les prévisions des modèles mathématiques et des méthodes d'analyse. Ces maquettes seront actionnées par une bouche artificielle motorisée, où un contrôle fin et à haute résolution temporelle est possible. Simultanément, des courbes de variation de paramètres seront mesurées sur des instruments auxquels on aura adapté des capteurs, et des courbes typiques seront calculées à partir de statistiques de mesures réalisées pendant le jeu de l'instrument par des musiciens. Avec ses données on distinguera entre techniques de jeu expérimentées et débutantes.</p> <p>Avec ces dernières connaissances et les systèmes de mesure développés, un système d'aide à l'apprentissage d'un instrument sera proposé. Il devra être capable d'offrir à l'élève et à l'instructeur une panoplie d'informations sur l'action sur l'instrument, non disponibles avec un instrument courant.</p>
Partenaires	CNRS DR17; Laboratoire d'acoustique de l'université du Maine UMR 6613
Coordinateur	André ALMEIDA Andre.Almeida@univ-lemans.fr
Aide de l'ANR	282 k€
Début et durée	Décembre 2009 - 48 mois
Référence	<i>ANR-09-RPDOC-022-01</i>
Label pôle	

Titre du projet

SiN-Aps - Intégration d'aptamères nucléiques au sein de matrices de silice pour l'élaboration de nano composites bio fonctionnels.

Résumé

Ce projet concerne l'élaboration de matériaux hybrides bio stimulables originaux. Notre stratégie repose sur l'utilisation de briques élémentaires organiques et inorganiques afin de tirer profit de leurs propriétés, en termes d'auto-assemblage et de reconnaissance moléculaire, ainsi que de structuration. La plupart des édifices biologiques (tels que l'ADN) résultent d'auto-assemblage et de reconnaissance moléculaire. Afin d'exploiter ces propriétés, nous proposons d'utiliser de courtes séquences d'acides ribo- et désoxyribonucléiques pour initier l'auto-assemblage du gel hybride et lui conférer des propriétés de reconnaissance moléculaire. En particulier, nous envisageons d'utiliser des séquences nucléiques spécifiques ou aptamères. Ces séquences possèdent une affinité et sélectivité très importante pour une grande diversité de ligands. L'utilisation conjointe de nanoparticules (NP) de silice vise à élaborer des gels auto-assemblés de structure et propriétés contrôlées. Les matrices de silice sont des candidats particulièrement intéressants pour la construction de biomatériaux modulables. La méthode sol-gel permet en milieu aqueux et à température ambiante d'obtenir des NP de silice de dimensions contrôlées, stables chimiquement et biologiquement inertes. De plus, ces NP peuvent être fonctionnalisées de multiples façons, notamment pour le greffage d'acides nucléiques. A partir de ces NP hybrides, la conception de gels auto-assemblés repose sur l'appariement de séquences nucléiques complémentaires. L'incorporation d'un aptamère à ce gel vise à lui conférer la capacité de s'associer de façon spécifique à un ligand de choix. La fixation du ligand induit un changement conformationnel de l'aptamère, qui peut être exploité pour empêcher l'appariement des séquences nucléiques complémentaires et ainsi induire le désassemblage du gel. Ainsi, la transition de gel à solution est initiée de façon spécifique, suite à la fixation du ligand. Afin d'évaluer la bonne réponse du gel et de détecter rapidement la fixation du ligand, nous proposons d'incorporer un système de détection optique, ayant des propriétés dépendantes de la structure du gel, pour convertir la transition de gel à solution en signal détectable. A ce titre, nous envisageons d'utiliser des NP d'or, dont les propriétés optiques dépendent notamment de leur état d'agrégation. L'incorporation de ces NP dans le gel peut ainsi permettre de détecter un signal optique suite à la liaison d'un ligand spécifique, résultant de la transition de l'état «NP d'or agrégées» (confinement au sein du gel) à «NP d'or dispersées» (dissociation du réseau). Afin de caractériser le gel ainsi que le système de détection optique, nous proposons d'utiliser

différentes techniques (MET, RMN, SAXS, DLS). La technique d'exaltation Raman de surface sera également utilisée en collaboration avec le laboratoire ITODYS (Université Paris 7). L'élaboration de ce gel hybride bio stimuable ainsi que l'incorporation du système de détection optique constitue la partie centrale de ce projet et représente de nombreux enjeux dans le domaine des systèmes auto-assemblés et des biomatériaux. Cependant, un déficit supplémentaire de ce projet consiste à adapter ce système à une cible biologique d'intérêt. Dans ce contexte nous envisageons la conception d'un gel stimuable en réponse à la présence de marqueurs biologiques spécifiques d'une pathologie. Avec l'aide de l'équipe ERRMECe (Université de Cergy-Pontoise), nous proposons de nous intéresser à la détection de cellules tumorales du cancer de l'ovaire. Cette étape nécessite la synthèse et l'auto-assemblage d'un gel de NP de silice incorporant un aptamère spécifique d'un marqueur du cancer de l'ovaire ainsi que l'optimisation de la réponse du gel in vitro, en présence de lignées cellulaires. Ce projet interdisciplinaire repose sur des compétences diverses pour la synthèse, la caractérisation et l'application biologique de gels hybrides bio stimulables et dans ce contexte s'ouvre sur différentes communautés scientifiques, de la chimie des matériaux à la médecine, tant d'un point de vue fondamental qu'appliqué.

Partenaires

Université Pierre et Marie Curie; Laboratoire de Chimie et de la Matière Condensée de Paris UMR 7574

Coordinateur

Carole AIME
carole.aime@upmc.fr

Aide de l'ANR

468 k€

Début et durée

Octobre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-023-01

Label pôle

Titre du projet

Theo-ExpCO₂ - Activation et transformation catalytique du dioxyde de carbone : Synergie entre théorie et expérience

Résumé

Le piégeage et le stockage du dioxyde de carbone en formations géologiques, au moment de sa production, sont une solution viable pour assurer une chute apparente des émissions de CO₂ dues à l'utilisation d'énergies fossiles. Sur le long terme il est néanmoins important de tirer profit de cette source de carbone, le dioxyde de carbone étant une matière première verte et économique pour la construction d'édifices moléculaires complexes ou comme précurseurs pour des produits chimiques utilisés à hauts tonnages. En particulier le CO₂ est une source très attrayante pour la synthèse de fonctions carboxyles et carbonyles et une alternative intéressante au monoxyde de carbone et au phosgène. Malgré sa grande stabilité thermodynamique, le dioxyde de carbone peut être activé par des ions des métaux de transition puis incorporé dans des structures polymériques ou transformé en produits chimiques. Pourtant, très peu de procédés industriels conduisant à une telle valorisation du dioxyde de carbone existent à ce jour. La mise au point de nouveaux procédés catalytiques est donc primordiale et de nouveaux efforts de recherche sont nécessaires pour parvenir à fonctionnaliser le dioxyde de carbone. Le but de ce projet est de développer des percées technologiques pour l'activation du dioxyde de carbone et sa conversion catalytique en produits chimiques plus réactifs ainsi que d'apporter un degré de compréhension supérieur sur les mécanismes élémentaires mettant en jeu la fonctionnalisation du CO₂, à l'aide d'une démarche associant théorie et expérience. Trois stratégies se sont révélées être particulièrement efficaces pour l'activation et la valorisation de molécules dites « inertes » et en particulier du CO₂ : l'activation par un centre métallique, la catalyse homogène et hétérogène et la modélisation théorique. Ce projet combinera ces trois approches afin de proposer de nouvelles transformations stoechiométriques et catalytiques pour la conversion du dioxyde de carbone. Le projet sera conduit par Dr. Thibault Cantat (Director's Postdoctoral Fellow au Los Alamos National Laboratory (USA) depuis 10-2007) au sein du laboratoire de Chimie de Coordination des Éléments f (LCCEf) au Commissariat à l'Énergie Atomique (France). Il sera soutenu par le CEA de Saclay à travers l'institut IRAMIS. Le CEA a récemment lancé d'importants projets dans le domaine des nouvelles énergies et recherche de nouveaux développements dans le domaine de la chimie verte et du développement durable, aux moyens de ses instituts de recherche fondamentale (dont IRAMIS). Membre d'IRAMIS, le LCCEf a

ouvert, en 2009, un poste sur ces thématiques et soutient la candidature de Thibault Cantat et son installation définitive au CEA (aucun soutien de l'ANR n'est demandé pour le salaire du candidat). Le LCCEf a acquis une renommée internationale pour ses activités sur la chimie des éléments f et pour sa contribution significative à la différenciation lanthanides/actinides ou à l'étude du magnétisme moléculaire des complexes d'actinides. Dr. Thibault Cantat est l'auteur et co-auteur de 25 publications (dont 1 revue dans Chemical Reviews, 4 communications dans Angewandte Chemie International Edition, 2 articles dans le Journal of the American Chemical Society et 3 communications dans Chemical Communications). Il a donné 2 conférences invitées, 9 présentations orales dans des congrès nationaux et internationaux et présenté 9 affiches dans des congrès nationaux et internationaux. Ses travaux de recherche ont déjà eu un impact important sur la communauté scientifique et ses résultats ont été cités dans 165 articles et décrits dans 12 revues. Son « point H » actuel est de 9. Ses centres d'intérêt et domaines d'expertise concernent la synthèse de nouveaux systèmes moléculaires (complexes de métaux de transition, de lanthanides et d'actinides et composés du groupe principal), l'étude de leurs propriétés catalytiques dans des procédés d'importance énergétique et reposent sur une interaction forte avec la chimie théorique.

Partenaires

CEA ; Service Interdisciplinaires sur les Systèmes Moléculaires et les matériaux.

Coordinateur

Thibault CANTAT

Thibault.Cantat@gmail.com

Aide de l'ANR

504 k€

Début et durée

Novembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-024-01

Label pôle

Programme "Retour Post-Doctorants"

Edition 2009

Titre du projet	Valbiogal - Valorisation de l'éthanol issu de la biomasse en butanol
Résumé	<p>Contexte : Quelques importantes réactions industrielles impliquent l'utilisation de catalyseurs avec une quantité adéquate de sites acides ou basiques de force ajustée pour donner sélectivement les produits désirés. La présence de sites de nature opposée (acides et basiques) sur la surface des catalyseurs de ces réactions en grève la sélectivité. Par exemple, la formation d'acétol à partir de glycérol est catalysée sur sites basiques, tandis que la déshydratation du glycérol en acroléine est favorisée sur sites acides, les deux produits étant toujours détectés en proportions variables lors de la conversion du glycérol.</p> <p>Dans ce projet, nous allons examiner une réaction d'une grande importance pour augmenter le potentiel de la chimie ex-biomasse : la synthèse des alcools de Guerbet, c'est-à-dire la synthèse d'alcools lourds à partir d'alcools légers, laquelle implique, entre autres, des sites basiques. Cependant, quelque soit le catalyseur, les deux types de sites coexisteront invariablement et il est ainsi nécessaire de contrôler non seulement la force et la quantité des sites désirés (basiques) mais aussi le nombre, la force, l'action des sites non désirés (fortement acides). Dans ce contexte, il reste encore à acquérir de manière précise une grande quantité de données sur les sites acides et basiques des catalyseurs afin d'en optimiser adéquatement en retour la formulation et ainsi en améliorer la sélectivité. Les données acquises dans ce projet seront non seulement utilisées pour la synthèse de Guerbet, mais pourront aussi être profitablement transposées à toute réaction impliquant des fonctions acido-basiques.</p> <p>Progrès attendu : Le progrès scientifique va tout d'abord consister en la caractérisation poussée et complète des propriétés acido-basiques de diverses familles de catalyseurs en relation avec leur comportement catalytique. Conventionnellement, pour une réaction impliquant un type de sites (par ex. acides), les développements envisagés sont souvent limités à l'ajustement spécifique de ces sites et rarement à la limitation de l'action de leurs homologues de nature opposée (par ex. basiques) qui sont inévitablement présents. Le concept original développé dans ce projet considère concomitamment les deux types de sites, en une nouvelle approche rationalisée de l'optimisation des systèmes catalytiques. De plus, générer du butanol à partir d'éthanol issu de la biomasse présente un intérêt industriel majeur si l'on considère le contexte actuel de promotion de la chimie durable. Par ailleurs, un équipement de tests en parallèle possédant jusqu'à 8 réacteurs sera développé. Sa commercialisation à un</p>

prix d'environ 100 k€ (soit bien en dessous des prix du marché) est envisagée après démonstration de ses capacités dans le cadre de ce projet, afin de le proposer à la communauté scientifique. Principaux livrables : De nouveaux catalyseurs finement caractérisés et optimisés pour la réaction cible seront développés. A la fin de ces travaux, ces catalyseurs ainsi que les différentes familles de catalyseurs envisagées possédant diverses propriétés acido-basiques seront rendus disponibles comme matériaux de référence pour d'autres réactions catalytiques acido-basiques. Pour ce faire, une base de données rassemblant les propriétés de chaque catalyseur sera créée et disponible en ligne sur Internet. Cette base de données inclura les propriétés acido-basiques des catalyseurs associées à leurs performances dans les réactions sélectionnées, ainsi que leurs procédures de synthèse. Comme mentionné plus haut, le produit chimique cible issu de cette chimie de Guerbet innovante est le butanol. Cependant, l'utilisation des catalyseurs sélectionnés pourra profitablement être étendue à la réaction de conversion du glycérol en hydroxyl acétone apparaissant d'un grand intérêt industriel et qui devraient déboucher sur des applications commerciales.

Partenaires

CNRS DR18 ; Unité de Catalyse et de Chimie du Solide UMR 8181

Coordinateur

Jeremy FAYE
jeremy.faye@gmail.com

Aide de l'ANR

661k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-025-01

Label pôle

Titre du projet

Vir-imaging - Infection par des virus bactériens : analyse moléculaire et cellulaire par microscopie électronique et optique

Résumé

Mon projet concerne des questions de recherche fondamentale et sera effectué en collaboration avec l'équipe de L. Letellier, à l'IBBMC (UMR CNRS 8619) situé à l'Université de Paris-Sud 11 (Orsay). Mon objectif est d'utiliser des approches et techniques originales basées sur mes compétences en physique et en biologie afin d'analyser à l'échelle moléculaire et cellulaire les premières étapes du processus de l'infection virale d'une bactérie. Le transport in vivo du génome (ADN) des phages caudés est un processus complexe, resté pendant longtemps inexploré et en grande mesure incompris par l'absence d'outils d'analyse adaptés. La fixation du phage sur un récepteur spécifique de la surface de l'hôte est suivie de l'éjection de l'ADN du phage et de son transport à travers l'enveloppe bactérienne. Des données récentes de microscopie de fluorescence ont souligné l'importance de considérer l'architecture de l'hôte dans le transport de l'ADN viral. La fixation de différents phages et l'injection de leur ADN semblent plus favorables aux pôles et au septum de la bactérie. Les causes de cette localisation préférentielle restent à déterminer et la question d'une influence directe ou indirecte de l'organisation de l'enveloppe et du cytosquelette bactériens n'a pas été traitée. Mon projet tentera de répondre à ces questions fondamentales par une analyse à l'échelle cellulaire basée sur des techniques d'imagerie parmi lesquelles la cryo-microscopie électronique, la tomographie, le traitement d'images et la microscopie de fluorescence. Dans ce projet, je me propose de m'intéresser au coliphage T5 de la famille des Siphoviridae. Les étapes de fixation sur son récepteur (la protéine de la membrane externe FhuA) et d'éjection de son ADN ont été caractérisées fonctionnellement in vitro. Une caractéristique unique de T5 est le transfert de son génome dans le cytoplasme bactérien en deux étapes. 8% de l'ADN sont d'abord transférés. Ce premier fragment code pour deux protéines, A1 et A2, essentielles au transfert de l'ADN restant. Le mécanisme moléculaire par lequel les protéines A1 et A2 régulent le transfert en deux étapes reste à l'heure actuelle inconnu. Il a été proposé que ces deux protéines puissent agir comme des facteurs de transcription en modifiant la RNAP de l'hôte (la seule utilisée par T5) ou en interagissant avec les promoteurs du phage. Le complexe formé, indispensable au transport de l'ADN, pourrait également jouer le rôle de moteur moléculaire en exerçant une force de traction sur l'ADN du phage. Je tenterai de décrire au niveau moléculaire les réorganisations / changements conformationnels liés à la fixation in vitro du phage sur son récepteur FhuA et au passage

de l'ADN à travers la queue. La fixation du phage sur FhuA, l'éjection de son ADN et le transport à travers l'enveloppe de l'hôte seront également étudiés in vivo afin de déterminer si ces processus dépendent de la localisation du récepteur FhuA sur la membrane externe de la bactérie et de l'organisation du cytosquelette bactérien. Par ailleurs, la régulation du transport de l'ADN par les protéines A1, A2 et la RNAP de l'hôte sera analysée afin de déterminer si la RNAP contribue à piloter le transfert de l'ADN de T5 et révéler une interaction potentielle avec les constituants du cytosquelette, en particulier avec MreB. Les différents acteurs impliqués dans le transfert de l'ADN seront caractérisés in vitro et in vivo, par des méthodes de cryo-microscopie électronique et d'analyse en particule isolée, de tomographie et de reconstruction 3D et d'autres techniques physiques parmi lesquelles le SAXS (small angle X-ray scattering). La microscopie corrélative permettra de relier les données ultrastructurales aux informations dynamiques issues de la microscopie de fluorescence sur cellules vivantes. L'ensemble de ces résultats devraient permettre d'obtenir pour la première fois des informations en temps réel, multi-échelles et multi-dimensionnelles.

Partenaires

Université Paris-Sud 11; Laboratoire de Biochimie biophysique Moléculaire cellulaire UMR 8619

Coordinateur

Aurélie BERTIN
aurelie.bertin@u-psud.fr

Aide de l'ANR

403 k€

Début et durée

Décembre 2009 - 36 mois

Référence

ANR-09-RPDOC-026-01

Label pôle