



**Axe 1 GIS Europôle Mer :
« Génomique et chimie bleue »
Exploration et valorisation des génomes marins**

Résumé du projet scientifique

Coordinatrices : Catherine Boyen, SBR, et Chantal Cahu, Ifremer

La Station biologique de Roscoff (SBR, CNRS – UPMC – Insu), l’Institut universitaire européen de la Mer (IUEM, CNRS – UBO – Insu), l’Institut français de recherche pour l’exploitation de la mer (Ifremer, centre de Brest), la Station marine de Concarneau (Muséum national d’histoire naturelle, MNHN), et l’Université de Bretagne Sud (UBS) constituent collectivement un dispositif unique, offrant un accès privilégié à une variété de ressources biologiques marines et disposant de données approfondies sur la génomique et la chimie des organismes marins.

Les principaux organismes étudiés sont des microbes (virus, bactéries, archae, microalgues), des macroalgues, des invertébrés (mollusques, annélides, échinodermes) et des poissons, soit en tant que modèles de biologie fondamentale, soit en tant qu’espèces exploitées (pêchées ou cultivées). Les principales approches mises en oeuvre sont, dans le domaine de la *biologie*, la biologie moléculaire, la génétique, la génomique, la biochimie, la biologie cellulaire, et la biologie systémique (= de la molécule aux organismes) et, dans le domaine de la *chimie*, la chimie analytique, la chimie structurale (protéines, polysaccharides, lipides, métabolites aromatiques, métabolites halogénés) et la chimie macro-moléculaire (physico-chimie, biophysique).

Les objectifs

Collectivement, ce dispositif bénéficie d’ores et déjà d’une forte reconnaissance européenne, que ce soit au plan programmatique (réseau d’excellence européen Marine Genomics Europe, piloté par la Station biologique de Roscoff, et programmes intégrés de l’Ifremer Aquafirst et Fine-Fish) ou en ce qui concerne le soutien aux infrastructures de type centre de ressources biologiques (programme Asesaf de l’Ifremer et projet Assemble de la SBR). Le rapprochement de ces unités de recherche au sein de l’axe 1 « Génomique et chimie bleue » du GIS Europôle Mer (EM) apporte néanmoins une forte valeur ajoutée, autour des **objectifs** suivants :

- 1. Définir et conduire une stratégie commune pour plus d’excellence et de visibilité, amenant à moyen terme davantage de cohérence, de coopération et d’impact ;**
- 2. Renforcer l’attractivité de la Bretagne occidentale en biologie expérimentale et chimie des substances naturelles marines.**

Dans cette optique, les actions à mettre en oeuvre dans le cadre du GIS auront pour but de :

- pérenniser l’action du REx Marine Genomics Europe, du site Marie Curie ESTeam et du programme intégré Aquafirst : école doctorale européenne en biologie systémique marine, soutien de l’Union européenne aux infrastructures, programme international de type Eranet-plus en biologie marine expérimentale ;
- attirer les meilleurs chercheurs français, européens, et internationaux ; mobiliser et redéployer les moyens des organismes ; créer des chaires internationales.

Cette dynamique devrait permettre de renforcer considérablement les atouts de la Bretagne occidentale en biologie et biotechnologies marines et dans la chimie qui leur est associée, et

contribuer à installer l'Europôle Mer (EM) comme un site de référence dans ces domaines en Europe. Nous visons à concentrer de plus en plus de forces vives dans ces domaines mais aussi à pratiquer une politique de formation et d'essaimage, notamment en direction des pays qui utilisent le plus les ressources biologiques marines (Méditerranée, Asie, Amérique Latine).

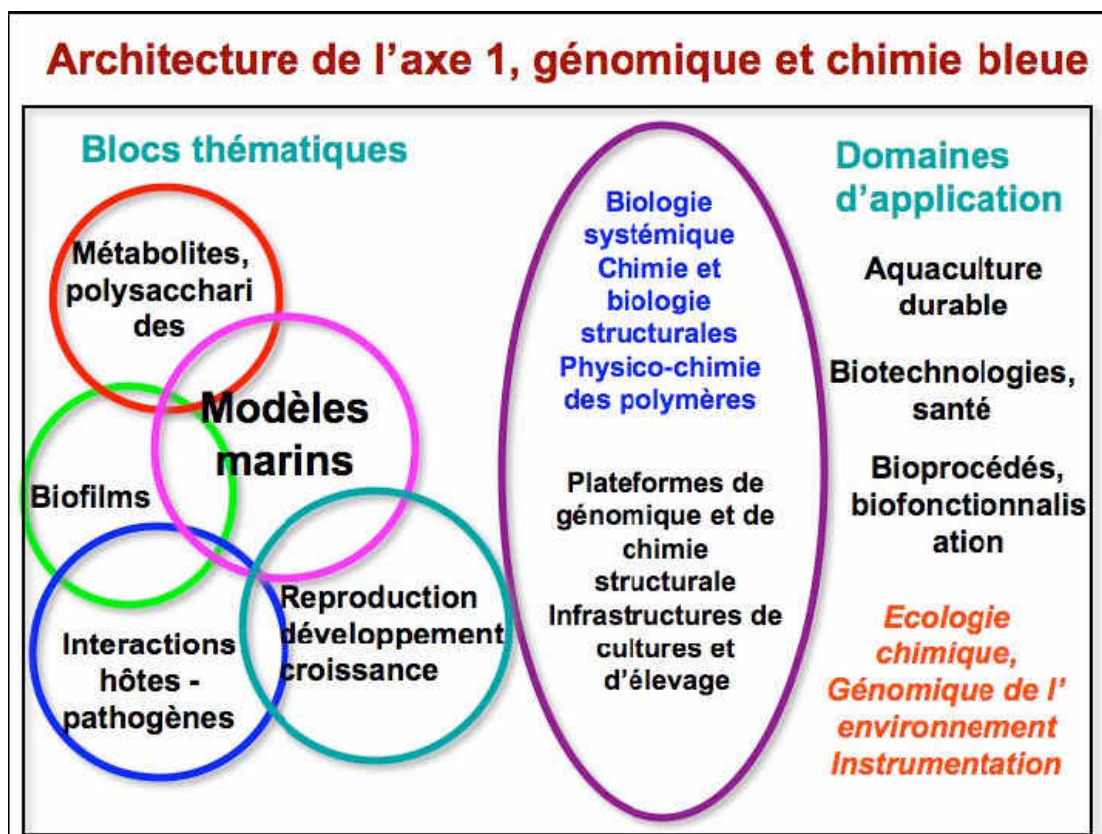
Le colloque de l'axe 1 des 5 et 6 juillet 2007 a permis de faire émerger un socle conceptuel et technologique commun à l'ensemble des équipes réunies au sein de l'axe 1 (voir l'ellipse de la figure ci-dessous) : biologie systémique, chimie et biologie structurales, physico-chimie des polymères. Le fil rouge de l'ensemble peut se résumer à la formule « des génomes aux métabolites ». La notion de valorisation est contenue dans le sous-titre de l'axe 1: « exploration et valorisation des génomes marins».

Cinq blocs thématiques émergent des recherches conduites au sein de la communauté concernée :

- métabolites et polysaccharides ;
- modèles marins ;
- reproduction, développement, croissance ;
- interactions hôtes – micro-organismes ;
- biofilms,

le bloc thématique « modèles marins » étant central par rapport aux autres.

Ces recherches s'appuient des plateformes partagées entre les membres de l'axe, dans le domaine de la biologie systémique et en tant que centres mutualisant la fourniture de ressources biologiques. Ce socle conceptuel et méthodologique pourra se projeter en direction de thématiques appartenant à d'autres axes du GIS : écologie chimique, génomique de l'environnement (axes 2, 3 et 4), instrumentation (axe 5). En termes de valorisation des recherches, les domaines d'application naturels de l'axe sont les biotechnologies, la santé, les bioprocédés, et la biofonctionnalisation.



1.2 Les thèmes structurants

1.2.1. Génomique, biologie structurale et génétique

La génomique connaît aujourd'hui des progrès spectaculaires, dans ses trois domaines constitutifs, la génomique comparative, la génomique fonctionnelle et la génomique de l'environnement ; ces développements auront une profonde influence sur notre façon d'appréhender la biologie. Le terme de génomique est pris ici dans une acception large, incluant aussi bien le séquençage génomique au sens strict que la dimension post-génomique (transcriptomique, protéomique, bio-informatique, génomique structurale, métabolomique).

Pour des raisons liées à l'environnement et à l'histoire de la vie c'est dans le milieu marin que s'épanouit la plus grande diversité biologique. La génomique *sensu lato* offre des outils très puissants pour explorer cette biodiversité. Néanmoins, **le parti pris par l'axe 1 est de privilégier les approches qui visent à étendre notre compréhension des relations gène-fonction et de leur évolution (génomique fonctionnelle et génomique comparative)**. Ce choix impose de se concentrer, dans cet axe, sur un petit nombre de modèles d'étude pertinents. Il est à noter cependant d'emblée que cet effort prépare les approches globalisantes de la génomique environnementale (génomique des populations et génomique des communautés), qui pourront à terme être utilisées **pour aborder les questions scientifiques formulées en fonction des milieux de vie, dans les axes 2 à 4.**

La génomique des modèles marins bénéficie d'une prise en compte accrue par le Centre national de séquençage et la période couverte par le GIS Europôle Mer devrait donc coïncider avec une intensification des programmes de séquençage à grande échelle, au bénéfice premier des équipes de l'Europôle Mer. Ainsi, le génome de l'algue brune *Ectocarpus siliculosus* (200 Mbp), dont le séquençage et l'assemblage viennent d'être finis par Génoscope, entre dans sa phase d'annotation expert, tandis que la séquence complète de celui de l'algue rouge *Chondrus crispus* (120 Mbp) sera disponible à la fin 2007. De même, le séquençage complet du génome de l'huître (environ 1 200 Mbp) est en cours de discussion avec des équipes américaines, et les équipes du GIS impliquées dans cette entreprise (IUEM, Ifremer) ont vu leur leadership en la matière conforté par l'acceptation d'un programme pilote (séquençage de 50 000 étiquettes de séquences transcrites chez *Crassostrea gigas*).

Dans ce contexte, le GIS facilitera la création de consortiums d'experts pour l'annotation de ces génomes et amènera des financements incitateurs permettant d'initier des tours de table pour couvrir le coût extrêmement élevé de ce type de programmes. Surtout, il facilitera la convergence des équipes du dispositif autour de quelques espèces modèles, une condition indispensable pour l'exploitation optimale des grands ensembles de données de séquences ainsi générés. Au plan de la caractérisation fonctionnelle des produits de gènes, il est à noter ici que la SBR vient de se doter d'une plateforme pour l'expression à moyen débit de protéines, leur cristallisation et la résolution de leur structure tridimensionnelle, et que les demandes de gros équipements effectuées dans le cadre du prochain CPER (profilage métabolique, phénotypage, bioinformatique) ont pour but de renforcer ce potentiel. La fonction biologique des gènes pourra également être inférée à partir de l'analyse structurale et des études d'interactions protéines-protéines et protéines-ligands, en s'appuyant sur les infrastructures et plateaux techniques de OUEST Genopole®, d'une part et des installations nationales, d'autre part : Centre national de séquençage (Génoscope) et synchrotron Soleil. Enfin, le rapprochement de la SBR avec l'EMBL génomique, bioinformatique et en biologie des systèmes.

Par ailleurs, *les écosystèmes marins font l'objet d'une exploitation intensive, soit par le prélèvement de ressources naturelles, soit par la culture d'espèces d'intérêt économique*. Les recherches en génomique sur des modèles marins auront donc de nombreuses applications, dans le

domaine de la gestion des ressources marines (gestion des stocks de pêche, amélioration des espèces d'aquaculture). Dans ce domaine, les efforts du GIS porteront sur l'application de la génomique à l'amélioration génétique des organismes marins exploités. Ces recherches auront pour but d'identifier des individus ou des populations qui sont naturellement mieux adaptées ou plus résistantes à certains environnements et de mettre au point des marqueurs des génotypes d'élite pour les programmes de sélection.

Il s'agira, pour l'essentiel, d'étudier les relations entre le polymorphisme structurel (génotype), l'expression de réseaux de divers gènes fonctionnels et les performances observées (phénotype). Les approches de génomique devraient également accélérer l'identification de marqueurs variables neutres destinés à compléter les cartes génétiques.

Les grandes fonctions biologiques concernées seront :

- développement : mieux comprendre le développement précoce de ces organismes et comment l'environnement – paramètres physico-chimiques et nutrition – affecte ce développement) ;
- la reproduction : identifier les mécanismes moléculaires contrôlant l'initiation et le déroulement des différentes étapes de la gamétogenèse ; caractérisation des interactions avec l'environnement et la ploïdie ;
- l'adaptation aux stress abiotiques et aux bio-agresseurs : bases moléculaires de l'immunité innée ; évaluation des ressources génétiques disponibles pour la résistance aux pathogènes ; influence des stress environnementaux dans le développement des maladies.

Deux modèles d'intérêt aquacole seront *Dicentrarchus labrax*, qui bénéficient d'ores et déjà du réseau tissé entre les équipes de physiologie fonctionnelle et les équipes de génétique de l'IUEM et de l'Ifremer à Brest (Projet Physiogène, ANR Genanimal). Des rapprochements entre ces équipes sont également à l'œuvre en ce qui concerne la palourde et ses pathologies microbiennes. De nombreuses synergies méthodologiques et conceptuelles, par exemple sur la biochimie des réactions de défense et sur la co-évolution des interactions hôte-pathogène devraient voir le jour, aboutissant à constituer une force majeure en Europe au niveau international.

1.2.2. Biotechnologies et « chimie bleue »

Les organismes marins représentent enfin un réservoir relativement peu exploré de nouvelles activités enzymatiques et de nouvelles fonctions biologiques de molécules et de bio-procédés pour les biotechnologies ou la santé. Par analogie avec les méthodes de bioconversion dérivées de l'exploration des métabolismes des organismes terrestres (« chimie verte »), on peut ainsi imaginer de développer à partir de la connaissance des génomes et des métabolomes des organismes marins une *chimie bleue*, c'est-à-dire des méthodes de chimie enzymatique fondées sur l'utilisation d'enzymes originales en provenance du milieu marin. L'expression de ces enzymes sous forme active est cependant un point de passage obligé pour leur valorisation industrielle. Dans ce domaine, à l'exception des procaryotes et de quelques lignées animales, tout reste à faire ou presque sur les lignées relativement peu explorées des écosystèmes marins. Dans ce contexte, un objectif majeur du GIS sera de se doter des moyens et des compétences qui permettront de nous situer parmi les mieux placés pour mettre à la disposition de la communauté scientifique nationale et internationale ainsi qu'aux entreprises de biotechnologie des protéines « marines » qui leur sont peu accessibles pour l'instant.

Notre légitimité collective dans ce domaine a de multiples facettes, en plus du volet bioprocédés mentionné précédemment. D'une part, diverses équipes (SBR, Ifremer, IUEM) se sont spécialisées dans l'étude de la structure des polysaccharides marins, qu'ils soient d'origine algale ou

bactérienne. Un prolongement naturel de ces recherches est de comprendre leurs propriétés fonctionnelles ou biologiques. Le champ des applications potentielles est particulièrement vaste et comprend, d'une part, l'agriculture (éliciteurs oligosaccharidiques pour la stimulation des défenses naturelles chez les plantes) et, d'autre part, l'alimentation et la nutrition humaines et animales, en lien avec la santé et le bien-être, la cosmétique, la parapharmacie et enfin la santé au sens thérapeutique.

Nous proposons, d'autre part, de promouvoir les recherches en écologie chimique du milieu marin, un secteur encore très peu exploré en France et en Europe. En effet, les recherches en cours sur les relations allélopathiques dans les écosystèmes marins (SBR, IUEM) nous poussent de plus en plus à nous intéresser aux métabolites de reconnaissance ou de défense synthétisés par ces modèles, ce qui peut ensuite guider le choix des outils de criblage en direction de la santé humaine ou de l'agriculture. Un autre point de convergence entre biologistes, écologistes et chimistes est l'étude des processus de bio-adhésion bactériens sur les surfaces immergées (UBS).

En effet, les bio-films bactériens sont, pour une part importante, constitués de polysaccharides. De plus, l'étude des métabolites antibactériens ou bactériostatiques synthétisés par les grandes algues marines (SBR, IUEM) peut déboucher sur la mise au point de nouveaux composés à activité anti-salissures ou sur des applications dans le domaine de l'hygiène des surfaces. Il est à noter ici que cet axe transversal converge avec le précédent pour ce qui concerne les enzymes impliquées dans la biogenèse des polysaccharides ou de composés bio-actifs. Enfin, un savoir-faire se développe en Bretagne occidentale sur l'organisation de chimiothèques et leur criblage pour l'identification de molécules d'intérêt thérapeutique. La valeur ajoutée de l'EM et du prochain CPER dans ce domaine sera de fédérer à la fois les chimiothèques et les outils de criblage disponibles, afin d'accroître nos chances d'identifier des substances valorisables.