

# Cryo-microscopie: une illustration de l'absence de stratégie de recherche

Frederic.Cazals@inria.fr \*

November 4, 2020

L'article de David Larousserie en date du 12/10/2020 sur la pénurie de cryo-microscopes en France <sup>1</sup> illustre à quel point certains pans de notre recherche sont déshérités. Hélas, au delà de carences rédhitoires en matériel sophistiqué, l'exemple de la cryo-microscopie met également en lumière de graves lacunes en matière de stratégie de recherche. Mais revenons un instant sur la Science et l'utilité du cryo-microscope.

**SARS-Cov-2: un monte-en-l'air de haut vol.** Un cryo-microscope permet de reconstruire à l'échelle atomique des modèles tridimensionnels de (bio-)molécules, donnant accès à certaines conformations clés rendant compte des fonctions biologiques. Prenons l'exemple du spicule (spike en anglais) du virus SARS-Cov-2, i.e. la protéine de fusion lui permettant de s'accrocher à nos cellules et de les infecter. Plus de 10 articles publiés entre mars et juillet 2020 dans les journaux les plus connus (Nature, Science, Cell, PNAS) <sup>2</sup>, aucun n'étant hélas piloté par une équipe française, ont dévoilé le fonctionnement de cette protéine. Pour filer la métaphore, le virus se comporte comme un voleur entrant dans un appartement au premier étage d'un immeuble: avec un grappin (le domaine RBD du spicule), il s'accroche à la rambarde (un récepteur sur la membrane de la cellule cible); ensuite, à l'aide d'un marteau (le domaine de fusion), il brise la vitre et s'introduit (il injecte son matériel génétique après fusion avec la membrane de la cellule cible). On comprendra aisément que ce type de découverte est une aide considérable à l'innovation thérapeutique en général, raison pour laquelle nombre de pharmas ont co-investi dans de tels appareils <sup>3</sup>.

**Cryo-microscopie: une recherche éminemment pluri-disciplinaire...** Au delà de la disponibilité de cryo-microscopes, il est important de réaliser que la reconstruction de tels modèles requiert une synergie profonde entre l'acquisition des données et leur traitement. L'acquisition de données est critique car la qualité des images captées par le microscope conditionne la précision du modèle reconstruit. Schématiquement, améliorer la qualité des images et leur nombre, c'est un peu dédoubler son microscope. Ainsi, telle équipe se spécialise sur l'optimisation des échantillons imagés (e.g. l'équipe de B. Carragher, NY), telle autre sur le développement d'une technique précise (tomographie, particule isolée), etc. Mais le traitement des données l'est tout autant, en particulier pour les protéines flexibles, dont la diversité conformationnelle doit être élucidée pour faire le lien entre structure, thermodynamique, et cinétique. Cette entreprise pose des questions mathématiques et algorithmiques ardues dans des espaces conformationnels de très grande dimension (cf e.g. les travaux très récents de l'équipe de J. Frank, prix Nobel de chimie 2017), et nécessite des algorithmes et logiciels aussi complexes que les microscopes eux-mêmes. Toujours dans le registre du Covid-19, on pourra ainsi apprécier la prouesse mêlant cryo-microscopie et modélisation, ayant abouti au design de mini-protéines inhibant SARS-Cov-2<sup>4</sup>. Ainsi, biophysique, bio-informatique, et biologie se trouvent intimement associées.

---

\*Directeur de recherche, Inria Sophia Antipolis Méditerranée, et professeur associé à Centrale-Supélec

<sup>1</sup>[https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/10/12/la-cryo-microscopie-miroir-grossissant-du-décrochage-de-la-recherche-française-6055757\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/10/12/la-cryo-microscopie-miroir-grossissant-du-décrochage-de-la-recherche-française-6055757_1650684.html)

<sup>2</sup>On pourra e.g. consulter la bibliographie dans <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.03.281600v1>

<sup>3</sup>[https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/04/20/r-d-les-entreprises-francaises-n-ont-pas-de-vision\\_5288104\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/04/20/r-d-les-entreprises-francaises-n-ont-pas-de-vision_5288104_1650684.html)

<sup>4</sup><https://science.sciencemag.org/content/370/6515/426>

... **Qui n'est en France sous-tendue par aucune stratégie.** Disposer de microscopes en configuration standard permet de traiter les cas correspondant aux normes de difficulté du moment. Mais au delà, des configurations relevant du développement matériel et logiciel permettent de faire évoluer les techniques pour traiter des cas plus difficiles. En fait, de tels appareils sont en évolution permanente, et les propos de la Ministre rapportés dans l'article de B. Larousserie montrent que cet aspect critique n'est pas perçu. Alors qu'un parc suffisant d'appareils permettrait à une dynamique de s'instaurer, le montage de projets improbables se substitue à la recherche.

**Et qui pâtit de l'absence d'une communauté suffisante.** La cryo-microscopie illustre également le rôle d'une communauté impliquant une masse critique de scientifiques. Les travaux sus-cités sur les spicules de SARS-Cov-2 et sur le design d'inhibiteurs ont été rendus possibles car des équipes complètes aux profils complémentaires, disons entre cinq et quinze chercheurs et ingénieurs, ont pu se reconfigurer instantanément pour travailler sur un sujet émergents d'importance cruciale. On est ici à des années lumière de la plupart des configurations observées dans les laboratoires français, où nombre de directeurs de recherche passent une partie significative de leur temps à réaliser eux-mêmes des expériences de base, ou à développer et maintenir des outils de recherche (matériel physique ou biologique, logiciels). Dans ces conditions, impossible de se mêler à la compétition internationale. Illusoire également d'envisager un réel transfert technologique via les fameuses *deeptechs*, puisque la maturation des idées et des prototypes ne peut être assurée.

**Une hibernation inter-générationnelle.** L'absence de stratégie conjuguée à des communautés réduites expliquent cette situation désastreuse, qui s'étend bien au delà de la cryo-microscopie. Ces carences sont exacerbées par le niveau anormalement faible des financements, qui conduit à une situation où les thématiques établies s'octroient la part du lion, au détriment de sujets émergents dont la priorité ne peut être reconnue.

Au delà de la science et de l'innovation, cet état de fait compromet également le développement d'une véritable culture scientifique citoyenne. Le cercle vicieux ne peut donc être brisé aisément, dans la mesure où les responsables politiques de demain, amenés à prendre des décisions éclairées sur les priorités, n'ont que peu de chances d'avoir la culture et les arguments pour le faire.

Ce constat alarmant est d'autant plus affligeant que le tissu universitaire saurait honorer une stratégie digne de ce nom. Ainsi, en tablant sur 10 millions d'euros l'unité (appareil et personnel), le coût de l'installation de 10 cryo-microscopes nécessiterait de l'ordre de cent millions d'euros. On relativisera cette somme à l'heure où la nation déploie un effort dépassant les cent milliards d'euros pour lutter contre la pandémie Covid-19. Si des choix doivent être faits dans le cadre de la loi Pluriannuelle de Programmation de la Recherche, encore faudrait-il qu'ils le soient avec une perception aigüe des enjeux liés à ces investissements d'avenir.