



HAL
open science

RAPPORT DE PROSPECTIVE CSI INSB INSTITUT DES SCIENCES BIOLOGIQUES

Yaël Grosjean, Dominique Rumeau, Anne-Karine Bouzier-Sore, Marie Chabbert, Olivier Croce, Delphine Debayle, Valérie Doyère, Philippe Frachet, Jose-Manuel Gualberto, Laurent Heliot, et al.

► **To cite this version:**

Yaël Grosjean, Dominique Rumeau, Anne-Karine Bouzier-Sore, Marie Chabbert, Olivier Croce, et al..
RAPPORT DE PROSPECTIVE CSI INSB INSTITUT DES SCIENCES BIOLOGIQUES. CSI INSB
INSTITUT DES SCIENCES BIOLOGIQUES. 2023. hal-04284459

HAL Id: hal-04284459

<https://hal.science/hal-04284459>

Submitted on 14 Nov 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

© Marcello DE FINI / Mathieu FALLET / CIML / INSERM / CNRS Images



**CSI
INSB**

2023

RAPPORT DE PROSPECTIVE

CONSEIL SCIENTIFIQUE D'INSTITUT

Comité national de la recherche
scientifique





RAPPORT DE PROSPECTIVE

CSI INSB INSTITUT DES SCIENCES BIOLOGIQUES

OCTOBRE 2023

M. Yaël GROSJEAN (président du CSI-INSB) ; Mme Dominique RUMEAU (secrétaire scientifique)

Mme Anne Karine BOUZIER SORE ; Mme Marie CHABBERT ; M. Olivier CROCE ; Mme Delphine DEBAYLE ; Mme Valerie DOYE ; M. Philippe FRACHET ; M. Jose Manuel GUALBERTO ; M. Laurent HELIOT ; Mme Purificacion LOPEZ GARCIA ; Mme Françoise MONEGER ; Mme Isabelle MUS-VETEAU ; Mme Florence NIEDERGANG ; Mme Alessandra OCCHIALINI CANTET ; Mme Marie-Laure PARMENTIER ; M. Pierre POUGET M. Thomas PRADEU ; M. Julien ROYET ; ; M. Serge SCHIFFMANN ; M. Patrick SCHULTZ ; Mme Catherine TALLON BAUDRY ; M. Pascal THEROND ; M. Francois TROTTEIN.



Introduction

Le CSI-INSB partage le constat concernant les défis auxquels la vie sur Terre est et sera confrontée, en lien notamment avec une démographie et une activité humaine en croissance exponentielle : changement climatique, perte de biodiversité, propagation des maladies infectieuses, dégradation de l'environnement, recherche indispensable d'alternatives aux pesticides... Pour relever ces défis majeurs, il est nécessaire d'améliorer considérablement la compréhension des processus de la vie dans leur contexte naturel et leurs capacités d'adaptation aux changements et aux stress. Une meilleure compréhension de la biologie des organismes, associée à une éthique environnementale, signifie une plus grande capacité à préserver la biodiversité. C'est le défi à relever dans les années à venir pour l'INSB, en soutenant fortement une recherche fondamentale sans à priori, décomplexée, dynamique et ambitieuse.

Les progrès spectaculaires réalisés en biologie ces dernières années nous permettent d'appréhender le fonctionnement de systèmes biologiques complexes, pour comprendre leur dérégulation et moduler leur activité. Ces progrès concernent notre connaissance des mécanismes fondamentaux de la vie, et auront des implications considérables dans les domaines à fort impacts sociétaux, de la santé (diagnostic, développement de molécules thérapeutiques, traitement des maladies neurodégénératives, médecine personnalisée), de l'alimentation (production agricole, ressources naturelles, valorisation, adaptation), de l'environnement (biodiversité, stockage du carbone, dérèglement climatique, exobiologie), des biotechnologies, ...

Depuis plus de 20 ans les techniques de génomique et de protéomique ont permis d'identifier les acteurs moléculaires impliqués dans les différentes fonctions cellulaires et physiologiques des organismes modèles. L'automatisation de ces approches (haut débit) a rendu possible des travaux sur différents modèles végétaux ou animaux, par organes, tissus ou types cellulaires, ainsi qu'à différentes phases de processus dynamiques comme le développement embryonnaire, les processus d'adaptation et de vieillissement. En même temps, la métagénomique a révélé une diversité extraordinaire de microorganismes des trois domaines du vivant (archées, bactéries, eucaryotes) ainsi que de leurs virus. Elle s'accompagne d'une forte diversité génétique encore très mal comprise, source de nouvelles fonctions et potentielles découvertes. L'ensemble de ces travaux a donné une nouvelle vision du vivant et de sa diversité, mais aussi de son adaptation à l'environnement. **Les niveaux de connaissance atteints imposent de devoir aborder la biologie en intégrant la complexité et la dynamique du vivant aux différentes échelles de fonctionnement, aussi bien pour des organismes modèles que pour des lignées méconnues du vivant.** Certains défis scientifiques majeurs à dépasser dans les 5 ans sont présentés ci-dessous, sans en donner une liste exhaustive.

Sommaire

1. Recherches à l'INSB, urgence climatique et environnementale	p5
1.1 Des axes de recherches orientés vers l'urgence climatique et environnementale	p3
1.1.1 Impact des nouveaux stress environnementaux sur la biologie du vivant.....	p3
1.1.2 Microorganismes	p4
1.1.3 Biologie intégrative des organismes photosynthétiques	p5
1.1.4. Nouvelles espèces d'intérêt pour l'INSB	p5
1.1.5 Autres thématiques	p6
1.2 De l'articulation générale des projets scientifiques de l'INSB avec la crise climatique et environnementale	p7
1.2.1 Comment favoriser les projets scientifiques au sein de l'INSB ayant pour objectif principal la crise climatique et environnementale ?	p7
1.2.2 Comment favoriser la prise en compte de l'impact environnemental direct et indirect des projets de recherche au sein de l'INSB ?	p7
1.2.3 Importance des recherches interdisciplinaires en lien avec l'urgence environnementale	p8
2. Vers une biologie intégrative de l'ensemble des organismes dans leur écosystème	p8
2.1 Origine et diversification du vivant	p8
2.1.1 Grandes transitions évolutives	p8
2.1.2 Prise de conscience d'une biodiversité encore largement méconnue	p9
2.2 Intégration fonctionnelle multi-échelle de la structure atomique des biomolécules jusqu'aux systèmes cellulaires	p10
2.3. Intégration fonctionnelle multi-échelles : de la cellule à l'organisme entier	p14
3. Science des Données, Intelligence Artificielle et Biologie	p15
3.1 Sciences des données et IA	p15
3.2 Retour Colloque de prospective Science des Données, Intelligence Artificielle et Biologie	p16

4. Déontologie et Intégrité scientifique	p17
4.1 Recherche fondamentale et recherche appliquée	p17
4.2 Déontologie, éthique et l'importance de la communication	p17
4.3 Intégrité scientifique	p18
4.4 Stockage des données et publications	p20
5. Contours des sections actuelles, évolutions possibles	p20
6. Interdisciplinarité - interaction INSB avec les autres instituts du CNRS	p21
7. Sujets de réflexions et propositions pour la direction de l'INSB	p22

1. Recherches à l'INSB, urgence climatique et environnementale

La recherche à l'INSB, est et doit rester ouverte à tous les questionnements fondamentaux dans le domaine des sciences biologiques. Toutefois, dans un contexte de crise climatique et environnementale, la question se pose des futures activités de recherche en biologie au sein de l'INSB. On peut comprendre que l'institution, ainsi que nombre de chercheurs, étant donné les enjeux, souhaitent considérer cette crise dans les problématiques de recherche actuelles afin 1) de limiter tant que faire se peut cette crise qui est, on le rappelle, due aux activités humaines récentes, et 2) de permettre l'adaptation du vivant incluant les humains aux changements à venir. Il apparaît important et urgent de développer les recherches permettant de comprendre l'impact des événements en cours sur la biologie des organismes afin de pouvoir prédire les conséquences pour l'Homme, l'ensemble des espèces vivantes et leurs écosystèmes, et, ainsi, proposer des stratégies d'actions pour limiter, remédier, faciliter la survie et l'adaptation du vivant à la crise en cours. Nous décrivons ci-dessous divers axes de recherches possibles correspondant à ces objectifs de compréhension des mécanismes du vivant dans un contexte de réchauffement climatique (paragraphe 1.1). Une réflexion sur les impacts environnementaux directs et indirects des recherches entreprises sera à développer, qu'il s'agisse de recherches 100% fondamentales, de recherches en lien avec des problématiques de santé humaine, de recherches en lien avec la crise environnementale. Dans ce cadre, la **sobriété** doit devenir un facteur essentiel à prendre en compte. Il est impératif de **favoriser la réflexion en amont et de privilégier la qualité au détriment de la quantité**.

1.1 Des axes de recherches orientés vers l'urgence climatique et environnementale

1.1.1 Impact des nouveaux stress environnementaux sur la biologie du vivant

Les épisodes climatiques intenses (sécheresse, froid, incendies, inondation, grêle...) sont et seront plus fréquents avec le changement climatique. D'autres sources de stress plus continues (ondes, bruit, luminosité, fragmentation du milieu de vie, pollutions...) sont aussi de plus en plus présentes, étant donné l'importance de l'emprise humaine sur la Terre. Les stress mentionnés ci-dessus sont nouveaux de par leur durée, fréquence, intensité, variabilité, additivité. Comme exemples, nous pouvons citer : les variations de températures, la sécheresse, l'acidification des océans, la variation du taux de CO₂, les pollutions (chimique, antibiotiques, pesticides, plastiques...), l'anthropisation et la destruction concomitante des habitats naturels. La fragmentation et la destruction de l'habitat sous l'action anthropique contribuent à la perte irrémédiable de la biodiversité. Cette perte mène inexorablement à une fragilisation de l'équilibre écosystémique et peut conduire à l'effondrement des écosystèmes, avec des conséquences imprévisibles pour l'Homme et la vie multicellulaire sur notre planète. Au-delà de l'intérêt fondamental d'étudier la biologie des espèces non encore étudiées, mais sérieusement menacées, il s'agit d'explorer et de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires mis en place au cours de l'évolution qui peuvent pallier aux conséquences du dérèglement climatique actuel, favoriser des adaptations au changement et déboucher sur des applications innovantes.

Comment ces stress environnementaux affectent-ils les êtres vivants ?

Il s'agit d'étudier :

a. Les réponses à court terme (acclimatation) à ces nouveaux stress au sein des organismes, mais aussi au niveau des relations entre organismes (interactions hôtes-pathogènes, dissémination d'agents infectieux, symbioses...) aussi bien au niveau végétal qu'animal: les mécanismes de réponses aux

différents stress, cumulés ou non, les modifications de ces mécanismes (niveau basal, seuil de déclenchement, intensité de réponse), la mémoire du stress subi (au niveau de la cellule, d'un organe, d'un individu, d'une communauté...), ceci au niveau de l'ensemble des fonctions biologiques (et pathologies) étudiées habituellement au sein de l'INSB. Concernant les organismes photosynthétiques, il s'agit en particulier d'étudier leurs mécanismes de tolérance aux stress abiotiques, les effets de ceux-ci sur la photosynthèse, le rôle potentiel de micro-organismes bénéfiques dans les phénomènes d'adaptation métabolique, d'habituation, ou encore le rôle de la variation génétique dans la capacité d'adaptation des populations végétales.

b. Les réponses à long terme (adaptation, évolution) : aspects génétiques et épigénétiques, gènes impliqués, possibilité de prédire le potentiel d'adaptabilité d'un organisme... (lien avec l'INEE). Il s'agit, entre autres, d'étudier les mécanismes qui permettent l'adaptation ou non des espèces aux nouvelles conditions environnementales, (par exemple par une meilleure compréhension des mécanismes de régulation par séparation de phase impliqués dans le contrôle de protéines thermosensibles chez les plantes) ou encore d'obtenir une vision intégrative de divers processus de plasticité (par exemple métabolisme, nutrition et microbiote) et de facteurs de stress potentiellement cumulatifs (stress hydrique ou thermique, polluants divers qui s'accumulent dans l'environnement ...), pour connaître les limites des mécanismes de maintien de l'homéostasie des organismes et des écosystèmes.

1.1.2 Microorganismes

Le vivant ne se limite pas aux animaux et végétaux mais inclut aussi les micro-organismes. En réalité, des approches moléculaires, métagénomiques et phylogénomiques montrent que l'essentiel de la biodiversité provient du monde microbien, au sein des trois domaines du vivant : archées, bactéries et eucaryotes unicellulaires (champignons, protistes au sens large). Les microorganismes sont les acteurs ultimes des grands cycles biogéochimiques. Ils participent notamment au recyclage du carbone en utilisant ou en produisant du CO₂ et du CH₄, deux gaz à important effet de serre.

Les changements climatiques impactent ces activités environnementales, avec des effets à grande échelle. La santé d'un écosystème, et des plantes et animaux qui s'y trouvent, dépend du microbiome de l'écosystème. Altérer celui-ci (par exemple dans les sols par l'agriculture intensive, ou dans les cours d'eau par la pollution chimique) peut avoir des conséquences désastreuses, en limitant la résilience de ces écosystèmes et leur durabilité. L'impact du changement climatique et des stress environnementaux sur ces communautés n'est pas encore bien compris. En même temps, les activités métaboliques de certains microorganismes pourraient être mises à contribution de manière à réduire l'impact des dérèglements en cours (fixation du CO₂ par des microorganismes photosynthétiques et chimiosynthétiques, consommation du CH₄, biolixiviation et recyclage de métaux, bio-remédiation de sols et des eaux, dégradation de plastiques, etc.).

Les changements climatiques ont également des répercussions sur les interactions hôte/pathogène et la dissémination des agents infectieux, aussi bien au niveau végétal qu'animal. En santé humaine, cela concerne par exemple la propagation de maladies vectorielles comme celles véhiculées par le moustique-tigre dont la distribution est affectée par le changement climatique et la globalisation des échanges. Cela concerne aussi les réservoirs animaux des pathogènes, qui sont affectés par la modification (et souvent la disparition) des écosystèmes, ce qui facilite leur transmission à l'homme. Un exemple récent est malheureusement fourni par la pandémie de COVID-19, qui illustre les conséquences dramatiques du passage probable d'un virus d'un animal non-humain à l'homme. La fonte des zones gelées (glaciers et permafrost) présente également le risque de libérer des virus ou bactéries que les espèces actuelles (végétales et animales, y compris l'espèce humaine) ne sont pas

ou plus habituées à rencontrer.

1.1.3 Biologie intégrative des organismes photosynthétiques

Environ la moitié de la production primaire par photosynthèse sur notre planète est réalisée par les plantes, l'autre moitié l'est par des bactéries (cyanobactéries et bactéries photosynthétiques anoxygéniques) et des algues. Ces organismes ont donc un impact essentiel sur la fixation du CO₂. Les recherches en biologie intégrative des organismes photosynthétiques sont donc également au cœur de nombreuses thématiques en lien avec le changement climatique, qui impacte directement la croissance et la physiologie des végétaux et microorganismes photosynthétiques. Ces organismes contribuent à lutter contre le dérèglement climatique, notamment en limitant les quantités de gaz à effet de serre, voire en offrant des possibilités de stockage du carbone. Ils peuvent également être utilisés pour des stratégies d'atténuation de l'accroissement des températures. Les thématiques étudiées et les objets d'études sont très divers, et concernent différents aspects de la réponse des plantes au changement climatique. Ils incluent, par exemple, les mécanismes de tolérance des plantes aux stress abiotiques, les effets de ceux-ci sur la photosynthèse, le rôle potentiel de micro-organismes associés bénéfiques dans les phénomènes d'adaptation métabolique, ou encore le rôle de la variation génétique dans la capacité d'adaptation des populations photosynthétiques. Plusieurs projets sont en lien avec l'agroécologie, notamment au travers de l'étude de co-cultures ou de mélanges variétaux, incluant l'agroforesterie, ou l'utilisation de légumineuses pour limiter les apports d'engrais azotés dont la synthèse est très fortement émettrice de CO₂, ou encore la recherche d'espèces plus rustiques, alternatives aux espèces les plus répandues actuellement. Les recherches portant sur les légumineuses peuvent aussi être vues comme contribuant à une transition vers la production de protéines d'origine végétale pour l'alimentation humaine, permettant ainsi indirectement une réduction des émissions de gaz à effet de serre liées à l'élevage. Une meilleure connaissance des mécanismes sous-jacents la biologie des organismes photosynthétiques et leur réponse à ces différents stress s'avère donc nécessaire.

1.1.4. Nouvelles espèces d'intérêt pour l'INSB

Une thématique scientifique spécifique à la transition environnementale, qui ressort des discussions du CSI, en lien avec le champ de l'INSB, concerne l'étude de nouvelles espèces d'intérêt, en plus des espèces habituellement étudiées au sein de l'INSB.

Les biologistes de l'INSB travaillent sur de nombreuses espèces, dont certaines sont des espèces modèles (permettant une intégration des recherches au niveau mondial), afin de connaître les mécanismes du fonctionnement et de l'évolution du vivant. La transition environnementale actuelle causée par l'activité humaine mettra en jeu des actions humaines pour limiter ses effets indésirables qui impliquent tous les champs possibles, y compris l'utilisation d'êtres vivants. En cela, des connaissances fondamentales (biochimie, génétique, physiologie...) de nouveaux organismes seraient utiles et stratégiques, par exemple afin de tirer avantage de leurs mécanismes adaptatifs (cf aussi paragraphe 1.2.5). Aussi, d'autres espèces pouvant être considérées comme « néfastes ou problématiques » pour les écosystèmes ou la santé, telles des espèces invasives ou les pathogènes, peuvent être des objets d'étude afin de pouvoir faire face à leur extension. Finalement, la transition environnementale actuelle implique une extinction massive d'espèces animales et végétales et se pose de façon accrue la question sur la connaissance de la biodiversité des mécanismes biologiques à tous les niveaux d'étude (macromoléculaire, cellulaire, physiologique, génomique, écologique, évolutif...) avant qu'une grande partie disparaisse, ainsi que la problématique de la conservation éventuelle de cette biodiversité et des méthodes/supports biologiques qui pourraient être utilisés (ADN, œufs, graines, ...).

Les nouvelles espèces d'intérêt pour l'INSB pourraient être:

(1) **des espèces considérées comme « utiles » :**

- espèces d'intérêt agro-alimentaire ou pour la santé (afin de mieux gérer les risques climatiques, lutte biologique contre les nuisibles et pathogènes),
- espèces d'intérêt comme marqueurs du changement de l'environnement,
- espèces d'intérêt pour contrer (ou limiter les effets de) la transition environnementale : (i) espèces impliquées dans la séquestration de CO₂ et/ou CH₄ ; (ii) espèces impliquées dans la détoxification, bioremédiation, biolixiviation, résistance aux métaux (par exemple dans le cadre d'exploitation de ressources minérales rares ou de la gestion et recyclage de déchets); (iii) espèces pouvant produire du biofioul, des énergies alternatives biologiques ...
- espèces d'intérêt en tant qu'espèces modèles pour la recherche scientifique, permettant l'étude de nouveaux mécanismes d'intérêt, et facilement utilisables en laboratoire, en particulier au vu de l'impact environnemental.

(2) **des espèces considérées comme « invasives ou problématiques » :**

- les espèces invasives (qui peuvent inclure l'Homme et les espèces agricoles associées) causant des altérations importantes dans les écosystèmes
- les « nouveaux » pathogènes pour l'Homme, les animaux d'élevage et les espèces végétales d'intérêt agricole

(3) **Les espèces en voie d'extinction** qui sont en train de passer un seuil critique par le nombre d'individus qui les composent.

1.1.5 Autres thématiques

Biomimétisme - Bioinspiration

La nature a conçu des stratégies performantes, efficaces et durables pour résoudre de nombreux problèmes et peut être source d'inspiration pour développer des solutions technologiques, à faible impact environnemental (basse consommation d'énergie, procédés non polluants etc.) dans le cadre du développement durable. Les échelles de grandeur impliquées vont de structures macroscopiques à des structures microscopiques et moléculaires. L'INSB s'attache particulièrement à la compréhension des phénomènes mécanistiques du vivant. Si les propriétés à l'échelle moléculaire commencent à être comprises, par exemple pour les moteurs moléculaires, le passage à une échelle plus intégrée est difficile à appréhender et pose des questions de biologie fondamentale, au cœur des métiers de l'INSB. La biologie cellulaire offre des exemples de transition de phase en milieux complexes, elle interroge sur le rôle du confinement et du caractère protoélastique du milieu dans l'optimisation de réactions biochimiques ou leur équilibre. La compréhension de ces mécanismes pourrait conduire à des processus chimiques plus propres.

D'autre part, les recherches sur les mécanismes fondamentaux d'adaptation face aux changements globaux pourraient permettre de trouver des solutions palliatives, par exemple en terme de

biotechnologie, recyclage, énergie verte et mécanismes sous-jacents.

Un domaine sensible concerne le stockage de données dont l'explosion conduit au développement massif de *data centers* énergivores. Une possibilité pour limiter ce problème pourrait consister en un stockage d'information sur support biologique sur lequel se base le PEPR exploratoire MolecuArXiv. Une autre possibilité pour réduire la taille des données serait de se baser sur les propriétés du cerveau: notamment la compréhension des mécanismes cérébraux conduisant à l'oubli pourrait permettre son apprentissage par machine learning pour augmenter l'efficacité du stockage des données.

1.2 De l'articulation générale des projets scientifiques de l'INSB avec la crise climatique et environnementale

1.2.1 Comment favoriser les projets scientifiques au sein de l'INSB ayant pour objectif principal la crise climatique et environnementale ?

Beaucoup de ces recherches existent déjà et la réflexion menée consiste à favoriser une prise de conscience afin de les développer le plus rapidement possible, car le changement environnemental et la perte de biodiversité sont très rapides et très difficiles à inverser.

Des appels d'offre dédiés à ces questions, par l'ANR et le CNRS, ou des chaires juniors pourraient être mis en place. Il serait aussi tout-à-fait envisageable, afin d'être plus rapide et d'avoir une action plus large au niveau de la communauté INSB, de promouvoir l'inclusion de ces questions au sein des projets existants ou des projets prêts à être soumis à des appels d'offres. Il est en effet possible de poser la question de l'impact d'un stress environnemental pour tout projet de recherche, quelle que soit la question posée. Par exemple, pour un projet d'étude des protéines/gènes impliqués dans le contrôle de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique chez la souris, on pourrait rajouter un work-package : que se passe-t-il après un stress (thermique ou autre) plus ou moins long ?

1.2.2 Comment favoriser la prise en compte de l'impact environnemental direct et indirect des projets de recherche au sein de l'INSB ?

Cette question est directement en lien avec l'avis sur l'éthique environnementale, émis en Décembre 2022 par le comité d'éthique du CNRS (<https://comite-ethique.cnrs.fr/avis-du-comite-integrer-les-enjeux-environnementaux-a-la-conduite-de-la-recherche-une-responsabilite-ethique/>), dont certains éléments sont cités ci-après. En effet, que les recherches aient pour finalité une accumulation de connaissances sans utilité sociétale directe et immédiate, ou une recherche de solutions par rapport à différentes problématiques sociétales incluant la crise climatique et environnementale, il est éthiquement demandé aux chercheurs de « s'interroger sur l'empreinte environnementale des sujets de la recherche ainsi que des voies pour les traiter » et, « comme toute activité, de limiter l'empreinte de ses pratiques ». Ce premier point à propos de l'impact environnemental direct des projets de recherche de l'INSB impliquera relativement rapidement, de penser en termes de sobriété, de manière similaire aux stratégies de réduction en expérimentation animale. En effet, étant donné la part importante des achats dans les activités des laboratoires de l'INSB (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.04.04.535626v3.full>) et les marges d'action possibles sur la réduction de la consommation énergétique ou la réduction des missions, la réduction du bilan GES de la recherche de 40% d'ici 2030 implique une diminution de 7% par an environ, ce qui va impliquer d'impacter les achats d'ici un à deux ans après les évolutions déjà existantes sur les missions et la consommation énergétique. **Cette sobriété est à inventer, en particulier dans un contexte de**

recherche national et international habitué à privilégier l'utilisation de techniques « à la pointe » permettant l'obtention de big data. Les conflits de valeurs et de normes, l'impact de l'évaluation des projets et des personnes, les questionnements sur la temporalité : ces thématiques et d'autres mériteraient d'être envisagées en lien avec les sciences sociales et l'INSHS, via des modalités à inventer (réseau thématique de recherche ?). D'un point de vue concret, un exemple serait d'augmenter la durée de vie des appareils et leur réparabilité, de favoriser l'échange d'appareils entre laboratoires, de conserver et développer le savoir-faire technique pour réparer et assurer la jeunesse des appareils, de permettre le financement de la maintenance ou la jeunesse.

En outre, à propos des effets indirects des projets de recherche de l'INSB, la finalité spécifique de la recherche, « qui est de produire des connaissances au service de la société », lui confère la responsabilité particulière de s'interroger aussi sur les usages qui pourront être faits de ces connaissances (notamment leur transformation en innovations) et sur la manière dont ces derniers peuvent répondre aux problèmes que rencontre la société ou au contraire les pérenniser voire les aggraver. A nouveau, ce questionnement sur une anticipation réaliste de l'impact potentiel des recherches, en tenant compte d'effets comme l'effet rebond, pourra être demandé au niveau des appels à projets et de la soumission des projets. Les modalités de réalisation de ces études d'impact pour les projets de recherche de l'INSB sont néanmoins à créer, et doivent faire l'objet de recherches-actions dédiées.

1.2.3 Importance des recherches interdisciplinaires en lien avec l'urgence environnementale

L'intérêt de ces questions, qui sont souvent à l'intersection des problématiques d'autres instituts, sera d'y répondre avec le prisme INSB, c'est-à-dire en utilisant les concepts des sciences biologiques et les techniques et outils développés au sein de l'INSB en favorisant l'interdisciplinarité, là où elle est nécessaire et possible, pour une avancée réelle des connaissances. **Dans ce sens, le dialogue avec les autres instituts, notamment l'INEE et l'INSU, mais aussi l'INC pour ce qui est des nouveaux polluants, qui réfléchissent à ces questions avec une optique différente, doit être encouragé et sera très fructueux. L'interface INSB-INSHS permet de trouver comment adapter le comportement humain au changement climatique.**

Les interactions avec les autres instituts (et d'autres organismes de recherche ou universités) seront donc nécessaires pour certaines de ces questions. L'intégration des concepts, approches et outils appliqués par ces différentes disciplines, plutôt que la dispersion des forces, sera fondamentale pour faire avancer significativement nos connaissances sur l'effet du changement environnemental global sur le vivant, et éventuellement en limiter les impacts négatifs sur la biodiversité et le fonctionnement de la vie sur la planète.

2. Vers une biologie intégrative de l'ensemble des organismes dans leur écosystème

2.1 Origine et diversification du vivant

L'origine de la vie, c'est-à-dire l'apparition des premières cellules à partir des briques organiques simples formant des réseaux moléculaires autocatalytiques de plus en plus complexes, est une question scientifique majeure qui implique la mise en place d'une évolution darwinienne motrice de la

diversification du vivant, des étapes les plus précoces aux grands domaines du vivant et aux différents niveaux de complexité.

2.1.1 Grandes transitions évolutives.

L'INSB peut faire des contributions essentielles à la compréhension des grandes transitions évolutives du vivant, en lien avec l'INEE et d'autres instituts (INC, INSU), en apportant des connaissances sur les mécanismes biologiques de l'ensemble des organismes et sur la biologie expérimentale à différents niveaux de complexité :

- *origine de la vie* – l'étude de la transition non-vivant/vivant est interdisciplinaire par nature, notamment avec la chimie. Cette problématique commence à être abordable par des approches phylogénétiques et de biologie/chimie des systèmes et l'étude de l'émergence de l'auto-organisation (en lien avec le PEPR Origins).
- *origine de la cellule eucaryote* – cette transition évolutive majeure unique résulte d'une symbiose entre une archée de type Asgard et au moins une bactérie (l'ancêtre alphaprotéobactérien de la mitochondrie). Comprendre l'origine des eucaryotes implique de reconstruire un processus plausible d'évolution des caractères eucaryotes à partir des traits procaryotes qui prennent en compte les aspects fondamentaux de la génétique et du fonctionnement cellulaire des microorganismes impliqués, le tout dans un cadre phylogénétique. Ces approches et connaissances ont aussi d'importantes implications pour comprendre la biologie de la cellule eucaryote.
- *origines des organismes multicellulaires complexes*, c'est-à-dire impliquant la mise en place de tissus différenciés (animaux, champignons, plantes, algues brunes...). Beaucoup de gènes impliqués dans la multicellularité animale sont présents dans les parents unicellulaires proches des animaux et, donc, les processus régulateurs et développementaux mis en place pour faciliter la transition permanente vers la multicellularité ne sont pas bien compris. Une meilleure compréhension de la biologie intégrative et comparée des espèces eucaryotes unicellulaires et multicellulaires phylogénétiquement proches permettra d'éclairer cette question. Des applications pratiques, par exemple pour l'identification des facteurs responsables de certains phénotypes ou maladies, pourraient en découler.

2.1.2 Prise de conscience d'une biodiversité encore largement méconnue.

Les méthodes moléculaires d'exploration de la biodiversité, notamment la métagénomique, ont révélé une biodiversité très largement méconnue. Pour développer une vraie biologie intégrative, l'INSB doit s'impliquer dans la compréhension des mécanismes sous-jacents à ces nouveaux organismes non-modèle et souvent non-cultivés en laboratoire. Plus concrètement, des domaines à considérer, de manière schématique, concernent :

- *le monde microbien*. Bien que les animaux, les plantes et quelques microorganismes modèles soient bien couverts par l'INSB et que leur étude doit être maintenue, la biologie de la plupart des lignées microbiennes de l'arbre du vivant est méconnue et prise en charge encore très partiellement par d'autres instituts du CNRS (e. g. INEE) ou organisations (e.g. INRAE – microorganismes du sol, microbiome humain/animal, ou INSERM – microorganismes pathogènes). Il est nécessaire d'aller vers une biologie intégrative des microorganismes (cultivés et non-cultivés – avec des approches alternatives à la culture).

- *les virus, transposons et autres parasites génétiques*, en tant qu'entités encore plus diverses que les organismes cellulaires, doivent aussi être pris en compte dans leur dimension biologique (cycle reproducteur, fonctionnement, effet sur l'hôte, origine et évolution), d'interaction/modulation et en tant que facteur d'évolution du vivant (fonctions dépassant le rôle pathogénique pour l'homme/animaux/plantes).
- *approche phylogénétique de l'étude des organismes*. Celle-ci est nécessaire car elle reflète l'histoire des traits et donc du fonctionnement des organismes – aussi un constat et un impératif imposé par la génomique comparative. L'INEE aborde ces questions de manière complémentaire à l'INSB qui peut apporter une approche « biologie intégrative », organisme-centrée, en prenant en compte des informations interdisciplinaires (biologie moléculaire, biochimie-métabolisme, signalisation, interactions, génome et expression génique, adaptation et acclimatation, mécanisme et rôle dans les cycles biogéochimiques, notamment ceux du C et N).
- *fonctionnement des organismes en lien avec les gaz à effet de serre (CO₂, CH₄, N₂O)*. Il est important de comprendre les mécanismes derrière leur production ou consommation par les (micro)organismes et, potentiellement les maîtriser. Ceci est nécessaire pour imaginer des solutions qui allègeraient les pressions humaines sur l'environnement.
- *interactions microbiennes et symbioses* : du parasitisme au mutualisme. Les interactions et les symbioses (métaboliques ou autres) entre microorganismes sont nécessaires au bon fonctionnement des écosystèmes, y compris dans les animaux (microbiomes), et sont des facteurs importants en évolution (p. ex. à l'origine des organites cellulaires comme les mitochondries et les plastides). Les bases moléculaires/cellulaires de ces interactions et des interactions microbiomes-hôtes multicellulaires (incluant l'espèce humaine) sont des enjeux de connaissances fondamentales de plus en plus importants pour la santé humaine.

2.2 Intégration fonctionnelle multi-échelle de la structure atomique des biomolécules jusqu'aux systèmes cellulaires

Enjeux Scientifiques

Un enjeu central en biologie est de comprendre le fonctionnement des systèmes biologiques complexes, leurs mécanismes de régulation, leurs dérégulations dans des situations pathologiques, afin de pouvoir intervenir pour moduler leur activité. La connaissance des mécanismes fondamentaux de la vie aura des implications considérables dans les domaines à fort impacts sociétaux de la santé (diagnostique, développement de molécules thérapeutiques, traitement des maladies neurodégénératives, médecine personnalisée), de l'alimentation (production agricole, alternatives aux pesticides, ressources naturelles, valorisation, adaptation), de l'environnement (biodiversité, stockage du carbone, dérèglement climatique, exobiologie) ou encore des biotechnologies.

Les techniques de génomique et de protéomique permettent d'identifier les acteurs moléculaires impliqués dans les différentes fonctions cellulaires et physiologiques. L'automatisation de ces approches haut débit a facilité l'étude d'organismes modèles dans des contextes normaux, mutants, ou pathologiques, ainsi qu'au cours de processus dynamiques comme le développement ou le vieillissement.

Un enjeu majeur reste d'intégrer ces informations afin d'appréhender les processus étudiés comme des réseaux fonctionnels liant les événements moléculaires aux effets physiologiques à l'échelle des cellules, des tissus, des organes ou des organismes entiers, ou dans le contexte d'interactions symbiotiques ou pathologiques entre organismes. Cette évolution nécessite des moyens d'observation et de quantification mettant en œuvre des approches systémiques inter-échelles. Les mécanismes moléculaires contrôlant des fonctions cellulaires se régulant mutuellement peuvent être apparentés à des systèmes complexes dont la dynamique est non linéaire au sens physique, et robustes au sens mathématique.

Ces développements intéressent de multiples thématiques aux différentes échelles d'organisation du vivant : mécano-transduction, dynamique des membranes et des réseaux de régulation et de signalisation, devenir cellulaire et reprogrammation, plasticité des cellules et notamment des cellules souches, relation hôte/parasite, développement embryonnaire et régénération, réponse immunitaire, croissance et adaptation (végétale et animale), vieillissement, processus oncogéniques, ischémie, fonctionnement des sens et du cerveau, maladies neurologiques, réparation tissulaire, résistance fongique, adaptation aux changements environnementaux, toxicologie, alimentation, biodiversité, stockage et libération du carbone.

Défis biophysiques conceptuels et technologiques

Structure atomique de systèmes moléculaires intégrés : Les biomolécules fonctionnent principalement sous la forme de complexes macromoléculaires intégrant des fonctions catalytiques et de régulation. Le développement de la cryo microscopie électronique (cryo-EM) de molécules uniques permet maintenant de résoudre la structure atomique d'objets biologiques complexes comme les protéines membranaires insérées dans une bicouche ou des assemblages multiprotéiques. Ces structures donnent accès aux propriétés dynamiques de ces nanomachines moléculaires, aux mécanismes de régulation allostériques ainsi qu'aux modes de communication entre les différentes fonctions de ces assemblages.

Visualisation de molécules dans la cellule : Les données de cryo-tomographie électronique et de microscopie de super-résolution permettront, pour de nombreux types cellulaires et tissulaires, de positionner les complexes macromoléculaires et d'en étudier la sociologie *in situ*. Des développements technologiques sont à soutenir dans ce domaine tant pour la préparation des échantillons, pour l'acquisition et la reconstruction des données, que pour la reconnaissance et l'identification des biomolécules. Une description moléculaire de l'organisation cellulaire semble accessible dans un proche avenir. Ces approches permettront également l'étude *in situ* de systèmes auto-organisés fragiles ou détériorés lors de la purification tels que des condensats ou des phases liquides maintenus par des interactions faibles. L'étude des forces mises en jeu par des approches de biophysique constitue un enjeu majeur à l'échelle moléculaire en cellule et en systèmes reconstruits.

Omics "single-cell", spatiale et à haut débit : Bien que la génomique et la transcriptomique *single-cell* pour étudier la variabilité des gènes et de leur expression au sein de tissus soit maintenant relativement maîtrisée, la protéomique et la métabolomique *single-cell*, et leur intégration, représentent un défi considérable. C'est davantage le cas pour l'application des méthodes *single-cell* aux espèces microbiennes. Pourtant, accéder à ce niveau de résolution est essentiel pour mieux comprendre le fonctionnement cellulaire et le niveau de stochasticité sous-jacente. De même, l'imagerie "omics" qui permet d'analyser des profils spécifiques cellulaires dans des tissus constitue un nouvel enjeu. Les dispositifs disponibles sont encore limités en résolution et spectre d'analyse dont les applications sont multiples (fondamental et applicatif). La communauté nationale dispose des compétences

interdisciplinaires, qu'il faut soutenir, pour dépasser ces verrous. Des approches à haut débit existent pour mesurer les constantes cinétiques d'interactions entre protéines, et les années à venir verront se développer des prédictions d'interaction réalistes pour des systèmes moléculaires complexes voire pour une cellule entière. Les régions intrinsèquement désordonnées restent par nature difficiles à prédire et contiennent des interfaces d'interactions polyvalentes souvent modifiées dans les pathologies humaines. Il est probable que ces domaines s'organisent au contact de leurs partenaires et que des méthodes de prédiction spécifiques permettront de proposer des modes d'interaction réalistes.

Imagerie volumétrique à haute résolution spatiale : L'avènement de différentes modalités d'imagerie par microscopie électronique (FIB/SEM, Block phase Imaging, tomographie sériée) permet l'acquisition d'informations volumétriques sur des cellules ou des tissus entiers à une résolution spatiale de quelques nanomètres. Par ailleurs, l'émergence des techniques de super-résolution 3D (<100nm) en microscopie photonique permet l'imagerie de grands nombres de molécules dans leur contexte physiologique et tend vers l'imagerie en cellule vivante (cinétique) et de structures multicellulaires (tissus, organoïdes). Les paramètres morphologiques, la distribution intracellulaire des organelles ainsi que leurs interactions peuvent désormais être étudiées quantitativement et peuvent être résolues dans le temps en enregistrant des instantanés de processus cellulaires. La constitution de référentiels phénotypiques cellulaires comportant ces informations sur l'ultrastructure cellulaire reste un défi majeur qui a été initié aux Etats Unis par le projet open Organelle.

Dynamique moléculaire dans la cellule : Les développements en cours de l'imagerie photonique multi-échelle et multi-modale transforment notre représentation de l'organisation de la cellule et des interactions cellulaires en fonction du temps. L'enjeu n'est plus seulement de localiser les molécules à haute résolution, mais de suivre leur dynamique et d'en comprendre les mécanismes sélectifs de régulation. L'imagerie photonique de super-résolution permet non seulement de localiser les molécules marquées à résolution nanométrique, mais elle progresse dans la quantification des cinétiques moléculaires par suivie de molécules uniques. Son couplage aux techniques de spectrofluorescence (FCS, FLIM...) ouvre une nouvelle aire de la dynamique moléculaire. La conception de marqueurs fluorescents dédiés couplée au développement instrumental de la microscopie permet ces suivis dynamiques et l'augmentation du nombre de molécules observables simultanément avec des perturbations minimales. Les processus biologiques sont également étudiés par imagerie intra vitale. L'ambition est de coupler ces techniques d'imageries à différentes échelles fonctionnelles dans des "workflow" adaptés aux organes étudiés. L'imagerie *in vivo* de messagers intracellulaires utilisant des biosenseurs fluorescents (imagerie calcique...) et manipulés par les outils de l'optogénétique permet des études longitudinales d'organismes vivants. Ces quelques exemples montrent les progrès réalisés dans un champ disciplinaire extrêmement innovant où le CNRS, notamment au travers d'un réseau de GdR, (ImaBio, AQV, Organoïdes, onde, Isis, APPICOM, ...) joue pleinement son rôle interdisciplinaire aux interfaces entre la biologie, la chimie, physique et l'instrumentation, permettant l'émergence d'un biotope économique de startup.

Imagerie d'objets épais : l'analyse de systèmes cellulaires tels que des tissus ou des organoïdes requière l'observation d'objets épais notamment grâce à la microscopie multi-photonique (TPE), l'utilisation de microscopie à feuille de lumière (SPIM) et l'imagerie photo-acoustique. Cependant, la quantification ainsi que la résolution en profondeur restent un immense challenge en optique. Il est nécessaire de développer une imagerie à haute résolution spatiale et temporelle sur des organes et des organismes entiers, qu'ils soient naturels ou reconstruits *in vitro* (organoïdes ou tumoroïdes). Des observations et mesures simultanées à différents ordres de grandeur sont nécessaires pour comprendre comment l'organisation ou l'activité macroscopique est supportée par un ensemble

d'événements nanoscopiques régulés à l'échelle des cellules. Il sera envisageable d'induire des modifications suffisamment spécifiques tant au niveau des cibles que de leurs localisations, durées et intensités, afin de provoquer des perturbations contrôlées (pratiquement au niveau de la molécule unique). Cela requiert le dépassement de verrous comme l'imagerie d'objets épais, et l'imagerie sans marquage (dont contraste de phase et Raman), ainsi que l'émergence de nouvelles approches sur des organismes modèles, d'exploiter de nouveaux concepts émergents en physique et chimie et de tirer parti de nouveaux modèles expérimentaux et théoriques permettant d'adresser les problématiques de la complexité de ces systèmes biologiques. Il est primordial de soutenir et d'encourager le recrutement de communautés interdisciplinaires pour réaliser ces nouveaux projets ambitieux.

Intégration des données multi-échelle et multimodales : Pour mieux comprendre les mécanismes des systèmes biologiques, il est non seulement nécessaire de les visualiser et de les mesurer à toutes les échelles et dans leur contexte cellulaire, mais également de corréler des informations de multiples sources. L'analyse croisée de ces données multimodales est une ambition qui nécessite de nouveaux développements en analyse de données via des méthodes bayésiennes ou reposant sur des algorithmes d'intelligence artificielle. Un enjeu important est de suivre un processus dynamique en microscopie photonique (échelle intra vitale ou organe) puis de l'examiner à haute résolution spatiale (cryo-EM, super-résolution...). Différentes modalités de microscopies photoniques et électroniques corrélatives (ou CLEM) doivent être développées pour identifier une cellule d'intérêt dans un tissu, un compartiment cellulaire, voir un signal moléculaire par fluorescence et super résolution. Par ailleurs, il faut stimuler le développement de sondes d'imagerie intracellulaire polyvalentes adaptées aux deux modes d'imagerie.

Pour modéliser les phénotypes cellulaires à l'échelle moléculaire, un enjeu majeur sera l'intégration et la corrélation des données « omiques » (génomiques, protéomiques, mais aussi lipidomiques et métabolomiques encore trop peu explorées), qui peuvent maintenant être obtenues au niveau de la cellule unique avec des informations spatiotemporelles. Tout comme alphafold a permis de prédire la structure d'une protéine à partir de sa séquence en exploitant les données structurales issues de la Protein Data Bank (PDB), l'analyse croisée des données phénotypiques, génomiques et protéomiques pourront servir de base d'apprentissage pour prédire un phénotype cellulaire.

Les besoins importants de modélisation numérique afin d'adresser la complexité des mécanismes biologiques et assurer l'intégration des données issues des mesures multi-modalités, nécessitent de poursuivre le développement des modèles mathématiques dédiés sur les bases de modèles biophysiques ou théoriques en mobilisant les communautés interdisciplinaires concernées.

Nouveaux modèles et méthodes pour réduire l'utilisation des animaux de laboratoire :

En recherche animale, « la règle des 3 R », inscrite dans la Directive 2010/63/UE signifie Remplacer, Réduire et Raffiner l'utilisation de l'animal en recherche. Il convient d'utiliser, dès que cela est possible, des modèles alternatifs en lieu et place de l'utilisation d'animaux vivants. Des méthodes de culture cellulaire ou informatiques peuvent répondre à certaines questions scientifiques. La mise au point de méthodes permettant dans un certain cadre de remplacer l'utilisation du modèle animal doit devenir un domaine de recherche à part entière. Cela inclut le développement de cultures de cellules souches humaines ou animales, d'organoïdes et de tumoroïdes issus de patients. Des technologies de type « organes sur puce », combinant des approches de micro fluidique sont d'ores et déjà utilisées pour étudier des voies de différenciations cellulaires spécifiques.

Proposition d'actions

Des verrous conceptuels, technologiques, instrumentaux limitent encore la mise en œuvre de telles approches. Notre ambition doit être de dépasser ces verrous par un travail pluridisciplinaire et interdisciplinaire.

Développement des ressources et accès aux infrastructures : Pour que la France soit parmi les acteurs de ces avancées, il est indispensable de soutenir le développement des instrumentations nécessaires aux nouvelles approches précédemment décrites. Il faut également investir dans des instruments de dernière génération (notamment en cryo-microscopie électronique, imagerie multimodale, imagerie spatiale, imagerie du petit animal) et de réfléchir au renouvellement des équipements pour qu'ils restent le plus performants possible. Il faut identifier et soutenir les équipes, les centres d'innovation et plateaux techniques de niveau national et international, en veillant à ce qu'ils soient bien dotés en personnel pour la réalisation des prestations, mais également la veille technologique et le développement méthodologique. Il faut encourager les équipes de recherche à utiliser ces plateformes compétitives quand c'est possible, par des appels d'offre incitatifs qui prennent en charge le coût complet des prestations et les déplacements associés.

Encourager les développements technologiques et méthodologiques interdisciplinaires : Il convient de réfléchir à des actions ciblées, dédiées aux développements méthodologiques ou d'instrumentation scientifique et regroupant l'ensemble des acteurs d'une communauté. De telles actions, de type PEPR, permettraient en outre la structuration des communautés scientifiques concernées et/ou des communautés utilisant des modèles biologiques communs.

Analyse de systèmes cellulaires : Un effort important est nécessaire pour développer l'imagerie à haute acquisition et l'analyse des données. L'enjeu est désormais d'automatiser les acquisitions d'images et l'analyse de grands jeux de données. Les méthodes d'apprentissage (ou "Machine Learning") devraient jouer un rôle important dans ce domaine. Le premier verrou à lever porte sur l'interface entre les outils d'analyse et ceux d'acquisition. L'autre défi sera d'automatiser les techniques (spectroscopie, omics, imagerie).

Modèles ex vivo : Des plateformes académiques maîtrisant les technologies émergentes d'organoïdes, de tumoroïdes issus de patients ou d'organes sur puce devraient être créées pour pouvoir tester sur ces modèles de nouvelles stratégies thérapeutiques, des pistes pour le développement de médicaments ou de médecine personnalisée.

2.3 Intégration fonctionnelle multi-échelles : de la cellule à l'organisme entier

Comment les cellules communiquent entre elles ? Quelles sont les interconnexions nécessaires entre organes et systèmes pour former un organisme ? Comment les organismes vivants interagissent-ils entre eux et avec l'environnement ? Ces questions, longtemps considérées comme difficilement abordables, sont centrales pour comprendre le vivant dans sa complexité. Ainsi, pour comprendre la fonction d'un gène, une description multi-échelles est nécessaire. Il faut non seulement comprendre le rôle du gène au niveau moléculaire, mais étendre cette analyse à son impact sur le métabolisme, la cellule, l'organe, et sur l'organisme entier. **Les enjeux de cette recherche intégrative** sont multiples - qu'il s'agisse de comprendre la régulation du comportement alimentaire, le fonctionnement du cerveau, les effets du vieillissement ou les symptômes multi-organes de nombreuses pathologies, de la maladie de Parkinson au Covid mais aussi la plupart des maladies psychiatriques.

D'autre part, depuis l'ère de la génomique et de l'imagerie, la quantité de données biologiques augmente de façon exponentielle. La littérature scientifique regorge de données concernant par exemple le patron d'expression des gènes, les interactions génétiques, les phénotypes de mutants, les données de transcriptomes. Paradoxalement, cette masse de données en augmentation constante ne permet pas toujours d'améliorer notre compréhension dans la même proportion. En effet, chaque pièce du puzzle est relativement déconnectée du reste et il est possible qu'il existe des incohérences dans les données de la littérature. Pour cette raison, il est primordial de développer des approches intégratives permettant d'assembler les pièces du puzzle, c'est à dire permettant de confronter les données de natures différentes afin de vérifier leur cohérence. Il est également essentiel de connecter les différentes échelles (moléculaires, cellulaires, tissulaires, populationnelles) afin de comprendre comment une modification à un niveau affecte les autres échelles. La modélisation mathématique, en permettant de tester des hypothèses sur le fonctionnement du vivant et en permettant de faire des prédictions, participe grandement à cette compréhension et nous rappelle si besoin était, l'importance de l'interdisciplinarité trans-institut au CNRS.

Parmi les domaines de recherche en plein essor on peut citer par exemple les interactions métaboliques inter-cellulaires et inter-organes, dont la complexité est loin d'être élucidée et qui sont indissociables de l'étude du vieillissement et de la cancérologie. Ainsi, sans les cellules gliales les neurones ne peuvent fonctionner correctement. Quant aux cellules tumorales, elles n'ont finalement pas toutes le même dérèglement métabolique (« effet Warburg »), ce qui sous-tend le développement de stratégies thérapeutiques différentes et adaptées (médecine personnalisée). De façon intéressante, **les dérèglements métaboliques et les phénomènes inflammatoires** apparaissent comme étant des points d'entrées communs à de nombreuses pathologies (syndrome métabolique, diabète, obésité, maladies neurodégénératives...) et l'étude de leurs mécanismes physiologiques de base doit rester prioritaire pour l'INSB. **L'impact du microbiote** sur le cerveau, l'organisme, le développement de pathologies et l'adaptation de l'organisme à son environnement reste un champ de recherche fondamental dont les enjeux sont considérables, tant sur le plan des mécanismes fondamentaux impliqués que sur l'impact en terme de santé et de nutrition. Enfin, **replacer le cerveau et ses fonctions sensorielles et cognitives au sein de l'organisme** est nécessaire pour mieux appréhender l'impact des hormones (par exemple lors de la période critique de l'adolescence), des dérèglements métaboliques ou du microbiote sur le comportement, et décrypter l'intrication fondamentale entre fonctions cognitives de haut niveau et régulations de fonctions physiologiques vitales. Cette approche intégrative est indispensable pour mieux comprendre le stress, les émotions ou la motivation par exemple, dont la composante physiologique n'est plus à démontrer. Enfin, cette approche redonne au cerveau sa dimension d'organe biologique, avec son métabolisme, son système vasculaire et lymphatique par exemple, venant nuancer la métaphore du cerveau « organe de calcul » qui a longtemps prévalu.

Ainsi, la « **physiologie du 21^{ème} siècle** » nécessite une approche expérimentale sur l'organisme entier et doit reposer sur le développement d'approches intégratives multimodales chez l'Homme comme chez l'animal non-humain. Plusieurs défis théoriques et techniques devront être relevés. Tout d'abord, les approches multimodales sont techniquement difficiles et nécessiteront des développements méthodologiques pluridisciplinaires – par exemple la plupart des mesures *in vivo* sont affectées de façon artéfactuelle par la physiologie (mouvements relatifs des capteurs avec le pouls sanguin, la respiration). De plus, l'intégration de différents domaines implique de faire face à une quantité de données exceptionnelle – par exemple le cerveau à lui seul présente un niveau de complexité impressionnant (86 milliards de neurones et le double de cellules gliales chez l'Homme), et le système gastro-intestinal contient non seulement son propre système nerveux d'environ 500 millions

de neurones mais aussi toute la complexité du microbiote. Cela va donc requérir le développement de nouveaux métiers pour le traitement, le partage et la gestion de quantités de données de plus en plus massives, mais aussi le développement pluridisciplinaire de nouveaux modèles computationnels de l'organisme, qui pourraient avoir des retombées importantes sur le développement de nouveaux systèmes artificiels bio-inspirés.

3. Science des Données, Intelligence Artificielle et Biologie

3.1 Sciences des données et IA.

La science des données, l'apprentissage profond par des ordinateurs et l'intelligence artificielle ont considérablement transformé notre façon d'analyser les données en biologie et vont révolutionner le métier de chercheur dans les années à venir. Les différentes branches de la biologie présentent des profils très hétérogènes, avec des domaines commençant tout juste la production et l'analyse de données numériques, d'autres produisant déjà des données intégrées dans de larges bases de données internationales, et les neurosciences qui présentent la particularité de non seulement tirer partie des développements de l'IA mais aussi d'y contribuer. La biologie moderne produit des bases de données multidimensionnelles gigantesques dont l'analyse bénéficie des développements récents en apprentissage profond. Au produit d'un gène peuvent être associées des données structurales, génomiques, phylogénétiques, épigénétiques, interactomiques, ainsi que des données cliniques de patients porteurs de mutations pathogéniques. Apprentissage profond et intelligence artificielle sont des outils prédictifs incomparables et permettent d'intégrer différentes informations complémentaires.

Ces méthodes sont particulièrement efficaces dans l'analyse des images et dépassent parfois le pouvoir prédictif d'experts du domaine tels que les radiologistes, les anatomo-pathologistes et même les médecins dans le cas de diagnostics complexes. Des révolutions sont à prévoir dans le domaine de la médecine personnalisée avec un risque de perte d'expertise dans les domaines concernés. Les progrès enregistrés par les agents conversationnels intelligents tels que ChatGPT peuvent constituer un progrès considérable pour l'extraction et l'intégration de données hétérogènes.

Ces développements soulèvent toutefois de nombreux problèmes éthiques pouvant conduire à de mauvaises pratiques scientifiques (la rédaction d'articles ou de demandes de financement par des robots pourrait s'apparenter à du plagiat).

Il faut également s'assurer de la source des informations, que les personnes concernées donnent leur assentiment à l'utilisation des données, que la protection et l'anonymisation des données soient garanties. Il est également indispensable de s'assurer de la représentativité des données collectées pour dépister de possibles biais (de genre, d'origine etc). Sidney Brenner se plaisait à dire lors de ses conférences que si l'on pouvait exploiter de manière transparente toutes les données de santé humaine on pourrait se passer d'expérimentation animale pour le domaine médical.

3.2 Retour Colloque de prospective Science des Données, Intelligence Artificielle et Biologie

Ce colloque a été mis en place par les CSI de l'INSB et l'INS2I, avec un comité représentant les CSI, Instituts, CID, GDRs du domaine et l'IFB. Il a regroupé environ 300 participants autour de six exposés de synthèse présentés par Thomas Schiex (INRAE), Bertrand Thirion (INRIA), Frédérique Lesaulnier

(INSERM), Valentin Wyart (ENS), Sergei Grudinin (CNRS) et Chloé Azencott (ParisTech).

Des groupes de réflexion ont travaillé sur quatre thèmes : (i) L'utilisation des données humaines pour la recherche, (ii) SD-IA en neurosciences et sciences cognitives, (iii) SD-IA en biologie moléculaire et cellulaire, (iv) SD-IA en biologie structurale.

Les rapporteurs de ces groupes de réflexion ont rendu leurs conclusions au cours d'une table ronde.

Lignes de consensus dans la communauté :

- * Dépasser les barrières structurelles entre instituts, EPSTs, voire public-privé.
- * Mettre en place des protocoles clairs pour l'utilisation des données humaines dans la recherche. Lever le flou juridique autour de ces questions pour permettre une utilisation fluide des données humaines, dans le respect de l'anonymat et de l'éthique. Comblent le déficit de formation sur ces questions, primaire ou continue.
- * Mutualiser et fluidifier l'utilisation des moyens de calcul. Renforcer les moyens de calcul au niveau national (ex IFB), mais aussi au niveau local, dans le domaine de la science des données et de l'intelligence artificielle.
- * Renforcer le potentiel ingénieur à cette interface, en prenant en compte la diversité des profils recherchés. Non seulement ces méthodes deviennent essentielles à la biologie, mais en retour les problématiques de biologie constituent, par leur complexité et leurs enjeux, des défis en science des données (intégration des données, interopérabilité, etc.).
- * Rendre les métiers correspondants attractifs au CNRS, tout particulièrement par rapport aux GAFAM. Au-delà des questions salariales, rendre les environnements de travail plus attractifs par une augmentation de moyens et un allègement des charges administratives.
- * Mettre en place des formations, à court terme par des Ecoles Thématiques, à moyen terme par des cursus interdisciplinaires

4. Déontologie et Intégrité scientifique

La recherche repose sur des principes fondamentaux d'Honnêteté, Fiabilité, Responsabilité et de Respect qui constituent le socle de confiance de la société envers la recherche et ses résultats. Les grandes lignes sur lesquelles se base l'intégrité scientifique ont été énoncées, entre autres, dans la déclaration de Singapour sur l'intégrité en recherche (<https://www.ouvrirlascience.fr/declaration-de-singapour-sur-lintegrite-en-recherche/>) et dans le Code de conduite européen pour l'intégrité en recherche (<https://www.allea.org/wp-content/uploads/2017/05/ALLEA-European-Code-of-Conduct-for-Research-Integrity-2017.pdf>). Les pratiques pour une recherche intègre et responsable ont été développées dans plusieurs avis du Comité d'éthique du CNRS (COMETS), et en particulier dans le guide publié Mars 2017 (<https://comite-ethique.cnrs.fr/guide-pratique/>). Un rapport parlementaire très détaillé sur comment promouvoir l'intégrité scientifique a été publié en 2021 (<https://www.senat.fr/notice->

rapport/2020/r20-428-notice.html).

En plus du COMETS du CNRS, plusieurs autres entités en France s'intéressent aux questions d'éthique et d'intégrité scientifique, telles que le Comité d'éthique de l'INSERM, la délégation à la déontologie, l'intégrité et l'éthique de l'INRAE, l'OFIS de l'Hcéres (Office français de l'intégrité scientifique) ou le CCNE (Comité Consultatif National d'Éthique). On pourrait se demander dans quelle mesure leurs travaux se recoupent, mais dans ce texte notre objectif n'est pas de reformuler leurs recommandations, mais plutôt d'identifier quelques-uns des défis auxquels sont confrontés les chercheurs du CNRS, en particulier ceux de l'INSB.

4.1 Recherche fondamentale et recherche appliquée

Un débat sociétal récurrent concerne l'orientation fondamentale ou appliquée de la recherche publique. **La vocation du CNRS est la recherche fondamentale**, qui joue un rôle crucial dans la génération de connaissances et d'innovations à long terme. Cependant, il y a une pression sociale croissante pour de la recherche publique répondant à des priorités sociétales telles que la santé, le modèle humain, le climat, ..., avec l'expectative de résultats applicables dans un délai relativement court, compatible avec le temps de la nouveauté médiatique. **Une fois encore, la vulgarisation et la communication sont nécessaires pour faire comprendre que les découvertes disruptives émergent surtout de directions inattendues**, par exemple l'édition des génomes par le système CRISPR/Cas. Dans cette perspective, le CNRS joue un rôle primordial en soutenant la recherche fondamentale tout en encourageant les collaborations interdisciplinaires et les transferts de connaissances et de technologies vers des applications concrètes. **Il est essentiel de préserver une recherche fondamentale qui reste libre de toute pression autre que celle de sa qualité intrinsèque, à l'heure de la mise en place des PEPR.** Pour cela, il est nécessaire de maintenir un fond de roulement récurrent minimum pour les équipes dont la qualité de la recherche a été expertisée et validée par le CNRS, permettant aux chercheurs de se concentrer sur leurs travaux sans être constamment soumis aux pressions des appels à projets.

4.2 Déontologie, éthique et importance de la communication

La déontologie et l'éthique jouent un rôle crucial dans la façon dont la société perçoit la science et le scientifique et établit ce qui est considéré comme acceptable moralement. Or ces valeurs sont en évolution rapide.

- un exemple important est l'utilisation d'animaux dans la recherche scientifique, qui suscite une opinion négative de la part de la société, plus sensibilisée aux droits des animaux et à leur bien-être. Dans la mesure du possible et raisonnable, il faut favoriser l'utilisation de modèles alternatifs tels que des modèles *in vitro*, des cultures cellulaires, des organoïdes et tumoroïdes, (voire 2.2, défis conceptuels et technologiques).
- l'utilisation des nouveaux outils d'édition génomique soulève également d'importantes préoccupations éthiques. Le ciblage de cellules somatiques s'inscrit dans le cadre général de la recherche et de la thérapie, mais les questions éthiques surgissent lorsque l'on envisage des modifications génétiques transmissibles à la descendance. Bien que ces techniques permettent une très bonne précision dans la coupure de la région cible, le mécanisme de réparation n'est pas contrôlé et peut potentiellement provoquer de gros remaniements génomiques. De plus, il

existe des risques liés aux modifications hors-cibles. Ainsi, toute décision de modification génétique transmissible doit tenir compte de la pertinence scientifique et médicale de la démarche, ainsi que de l'exploration d'autres thérapies alternatives disponibles.

- comme souligné dans la section 3.1, l'utilisation de l'Intelligence Artificielle en biologie permet d'intégrer les données multidimensionnelles des bases de données et de développer des outils prédictifs avec des applications tant dans le domaine de la recherche fondamentale que dans le domaine médical, notamment pour le diagnostic et le choix des thérapies. Ces avancées sont inévitables et bienvenues, à l'instar des prédictions de structures protéiques par AlphaFold. Cependant, elles peuvent soulever de nombreuses questions éthiques et juridiques, telles que le tri des patients et l'éventuelle utilisation de robots-thérapeutes en psychanalyse. Qui est responsable en cas d'erreur thérapeutique imputable à l'algorithme ? Ces questions dépassent largement le cadre de l'INSB.
- bien que la recherche soit généralement considérée comme une source fiable de connaissances et de progrès, certains sujets tels que le changement climatique, les OGM ou la vaccination divisent l'opinion publique, influencée par des facteurs émotionnels et des informations contradictoires provenant de différentes sources. Cette situation peut entraîner un manque de consensus ou des désaccords sur des sujets importants, avec des conséquences potentiellement dramatiques, comme récemment avec la vaccination pendant la crise du Covid. Par conséquent, il est primordial d'accroître les efforts de vulgarisation afin de rendre la science et la recherche plus accessibles au grand public, permettant des décisions éclairées sur des questions scientifiques impactant la société. Le CNRS pourrait jouer un rôle plus actif dans les initiatives de vulgarisation en divulguant davantage ses publications et en renforçant sa présence dans les médias. Cependant, pour préserver l'intégrité de la communication scientifique, lors de l'intervention dans les médias il est essentiel que les chercheurs précisent si leurs déclarations sont basées sur leur expertise scientifique ou leur opinion individuelle. **La mise en place de règles claires pour les interventions médiatiques, devraient être intégrées dans les règlements internes des unités.**

4.3 Intégrité scientifique

Les problèmes de méconduite et de fraude scientifique sont malheureusement récurrents, et au CNRS particulièrement au sein de l'INSB, avec 45% des saisines par la MIS (Mission à l'intégrité scientifique du CNRS) depuis 2018. L'une des conséquences de ces comportements fautifs est la non-reproductibilité des résultats, ce qui a des répercussions dramatiques sur la confiance de la société envers la recherche. La crise sanitaire a mis en évidence l'importance fondamentale de l'intégrité scientifique, quand les egos scientifiques et la désinformation concernant la crédibilité et la fiabilité des résultats se mêlent.

Il est donc important de comprendre les causes qui peuvent conduire à un manque d'intégrité dans le comportement d'un chercheur. Selon le rapport parlementaire de 2021 (<https://www.senat.fr/notice-rapport/2020/r20-428-notice.html>) elles sont soit liées au chercheur et à sa carrière, soit liées à l'évolution de la science et de la recherche.

- pression à la publication. Les chercheurs sont continuellement sous la pression exercée pour publier, beaucoup, dans de bons journaux, et plutôt des résultats positifs que négatifs, alors que d'autres aspects du travail des chercheurs (enseignement, révision d'articles, vulgarisation, prépublications) sont relégués au second plan lors de l'évaluation de leurs travaux. Cette course

à la publication favorise de mauvaises habitudes: découpage des travaux (*salami slicing*), plagiat, embellissement des résultats ou de leur interprétation, sélection des résultats en fonction de l'hypothèse de départ ou alors signature d'articles sans justification réelle. Il est aussi tentant d'utiliser des méthodes statistiques inadaptées pour l'analyse des résultats, ne prenant pas en compte la complexité du vivant et moyennant des groupes sans prendre en considération les possibles différences individuelles.

- problèmes liés à l'évolution de la science et de la recherche. La mauvaise maîtrise des logiciels, des instruments et des pratiques d'analyse des résultats serait une des raisons de la prépondérance de problèmes, involontaires ou délibérés, dans les sciences du vivant et pourrait conduire à une perception "floue" de l'intégrité scientifique. Malgré les efforts relativement récents déployés ces dernières années pour former les doctorants, la culture de l'intégrité scientifique reste perfectible. Par exemple, dans les bonnes pratiques d'analyse d'images qui sont facilement manipulables, il est nécessaire d'utiliser des pratiques transparentes de traitement d'images et de suivi des modifications. Des logiciels adaptés (ex. ImageJ) permettent d'enregistrer toutes les étapes de modification et de faciliter la vérification des données. Il est malgré tout prévisible que de nouveaux développements technologiques conduisent à de nouvelles pratiques discutables de manipulation des données brutes. Alors que la manipulation inappropriée d'images de gels et de microscopie est relativement facile à détecter, il faudra être vigilant à assurer le contrôle de qualité des résultats des approches à haut-débit (génomiques, métabolomiques, imagerie), pour lesquels la réanalyse des données est moins facile.
- Utilisation des outils de l'I.A. De même, il s'impose une réglementation de l'utilisation des outils d'aide à la rédaction, comme DeepL pour la traduction mais surtout ChatGPT et logiciels apparentés. Bien maîtrisés et contrôlés, ils peuvent être de formidables outils d'aide à l'écriture, peuvent faire gagner beaucoup de temps dans la correction et la reformulation des textes. Bannir leur utilisation n'aurait donc pas de sens. Comme pour le traitement d'images, il conviendrait d'identifier les utilisations acceptables et les communiquer à la communauté scientifique, et de rendre obligatoire d'indiquer comment et dans quel but ces outils ont été utilisés dans l'écriture des textes administratifs et scientifiques.
- règles concernant les collaborations et signatures des publications. Selon la MIS, en dehors des problèmes liés à des pratiques discutables en recherche, 56% des saisines reposent sur des désaccords dans le cadre de collaborations ou dans la gestion de rapports hiérarchiques, dont une majorité en biologie. Ces difficultés concernent souvent la position dans la liste d'auteurs d'une publication. Il est nécessaire d'éditer et de généraliser les règles de bonnes pratiques d'autorat : qui doit être co-auteur ? dans quel ordre ? qui décide ? quels sont les recours ? Ces différents points devraient être intégrés au règlement intérieur des laboratoires et plus généralement être abordés au cours des formations sur l'éthique et l'intégrité scientifique, en particulier au niveau des écoles doctorales. Il est possible de s'inspirer des propositions existantes : <https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

Il faut souligner que les différents acteurs académiques et universitaires (titulaires d'une HDR, postdoctorants, encadrants, etc.) n'ont pas forcément bénéficié d'une formation spécifique au cours de leur parcours d'études. Nous recommandons une formation continue et obligatoire en intégrité scientifique, tout au long de la carrière des chercheurs.

4.4 Stockage des données et publications

Au-delà de la simple pérennisation des données issues de nos recherches, la traçabilité des données expérimentales et leur conservation sont cruciales d'une part pour prévenir les dérives pouvant conduire aux fraudes et d'autre part pour résoudre les situations dans lesquelles l'intégrité du chercheur peut être mise en cause.

L'accroissement du volume et de la complexité des données brutes en biologie est considérable et particulièrement pour la biologie cellulaire au cours de la dernière décennie. Pour ne prendre que comme exemple l'imagerie de localisation et suivi de molécules uniques (microscopie de super résolution-SMLM), une simple acquisition génère des fichiers de 20 à 100 Gigaoctets selon les systèmes. Une collecte nécessaire à une analyse statistiquement consolidée peut rapidement dépasser le téraoctet bien au-delà des fichiers bruts des clichés de la diffraction aux rayons X qui ne sont, de surcroît, plus nécessaires une fois les informations soumises à la PDB (protein data bank). Le défi est donc de développer des standards de processus d'acquisition et de traitement des données qui permettraient leur entreposage pérenne sous une forme légère associée aux métadonnées nécessaires pour leur ré-analyse ou ré-utilisation ultérieure. Si aujourd'hui certaines banques de dépôt d'images existent telles que l'IDR (The Image Data Resource (IDR) <https://idr.openmicroscopy.org/>), elles sont très peu adaptées aux images de super résolutions et peu utilisées. En conclusion, une action volontariste et coordonnée des tutelles apparaît nécessaire pour favoriser et généraliser l'archivage consolidé des données de nos travaux (imagerie, génomique, métabolomique..etc...).

Dans l'évolution vers des pratiques de traçabilité et de stockage des données, un des leviers importants est l'implémentation généralisée du cahier de laboratoire numérique, qui favorise la traçabilité des résultats et permet de garder dans un même endroit la description des expériences et les fichiers associés. Ils peuvent être partagés avec des collaborateurs et sont protégés, le tout dans une démarche de science ouverte. Ils permettent aussi de certifier la propriété intellectuelle. Selon la MIS, le cahier de laboratoire est le juge de paix en cas de conflit. Il faut être vigilant pour que les logiciels utilisés soient les mêmes selon les tutelles, ou pleinement compatibles, et qu'un accompagnement adéquat au changement soit implémenté dans chaque laboratoire.

5. Contours des sections actuelles, évolutions possibles.

En 2022, les 2 532 chercheurs et 2 214 ITAs de l'INSB sont répartis dans 211 structures de recherche, et associés en attachement principal à 9 sections représentant des domaines de recherche très variés. Les contours des sections sont redéfinis à chaque mandat pour garder un maillage optimal et complémentaire entre chacune, en limitant au maximum les redondances et en intégrant de nouveaux domaines d'exploration en constante mutation. Il nous est apparu au cours de ce mandat que leurs contours et équilibres reflètent globalement très bien le dynamisme et les enjeux scientifiques en Sciences Biologiques. Des ajustements normaux liés à l'évolution des thématiques et techniques ont été apportés au niveau des mots-clés définissant ces sections. Ces ajustements sont notamment importants pour orienter efficacement les candidatures aux postes de CRCN dans chaque section. Ce point est particulièrement sensible en période de pénurie importante de postes, comme actuellement, afin de s'assurer de ne pas passer à côté d'excellents candidats et de ne pas négliger les domaines de recherche en émergence.

Il est apparu peu raisonnable - après de nombreuses discussions avec nos collègues experts des différentes sections - d'envisager de supprimer facilement une section existante en l'intégrant aux autres sections étant données leur taille (4 sections avec 300 à 400 chercheurs associés et 5 sections avec 200 à 300 chercheurs). De plus, chacune des 9 sections de l'INSB étant extrêmement dynamique, en témoigne le niveau de pression très élevé au concours d'entrée de celles-ci (1 poste pour 10 à 18 candidats), une fusion de section créerait une pression de sélection sans précédent au CNRS.

Il est à noter qu'une section - section 23 - est centrée, au contraire des autres sections, sur un type d'organisme particulier, les organismes photosynthétiques, qui représentent près de 80% de la biomasse totale sur Terre. Pour plusieurs raisons, **il est apparu nécessaire au CSI de soutenir fortement la section 23**. De par les infrastructures bien différentes associées aux modèles d'étude de cette section, il en résulte que plus de 70% de ses chercheurs sont répartis dans des unités, voire des instituts, comportant très majoritairement, voire exclusivement, des chercheurs de cette section. Cette organisation se retrouve également à l'étranger, aussi bien en Europe qu'aux USA ou au Japon. Ceci permet la mise en commun d'infrastructures coûteuses et uniques, notamment des espaces de culture sophistiqués, capables de mimer les différentes conditions climatiques actuelles et futures que ces organismes affrontent. **Face à la crise climatique, il apparaît crucial et un enjeu majeur pour la politique du CNRS de ne pas affaiblir la recherche sur les organismes photosynthétiques mais au contraire de la renforcer**. Il faut aussi noter que l'étude de certains organismes photosynthétiques modèle abordés par le CNRS, notamment des algues phylogénétiquement diverses, sont peu ou pas étudiés dans d'autres EPST, traditionnellement plus orientés vers la recherche sur la biologie végétale (plantes).

En revanche, il apparaît essentiel d'appuyer la création d'une nouvelle section en biologie intégrative des microorganismes (voir ci-dessous).

6. Interdisciplinarité - interaction INSB avec les autres instituts du CNRS.

La recherche en biologie telle que développée à l'INSB a toujours intégré de nouveaux champs d'investigations interdisciplinaires qui se développent actuellement de manière exponentielle. En atteste le nombre croissant des unités de l'INSB (plus de la moitié) rattachées à un ou plusieurs instituts du CNRS. Ceci a pour conséquence le développement d'approches intégrées entre chercheurs de l'INSB et des autres instituts du CNRS, principalement l'INP et l'INC, mais aussi l'INEE, l'INSHS, l'INSMI et l'INSIS. Par exemple, l'association de nos connaissances en physique molle avec la biologie a permis l'essor de l'étude des forces engagées sur les cellules au cours de la morphogénèse de l'embryon, ainsi que dans des situations physiopathologiques à l'instar de la migration cellulaire amenant à des métastases cancéreuses chez l'homme. L'excellence de l'école française de la physico-biochimie (école J. Perrin, fondateur du CNRS), pionnière dans l'interface entre physique, chimie et biologie, est d'ailleurs largement reconnue internationalement. Certaines des équipes de l'INSB développant la mécano-biologie sur systèmes modèles sont à ce titre leaders mondiaux dans leurs domaines. Il reste néanmoins encore beaucoup à apprendre sur les principes physiques qui régissent certaines fonctions biologiques, autant par des approches de quantification que de perturbations contrôlées de l'organisation moléculaire, cellulaire et tissulaire. La dynamique actuelle concernant les développements de nouveaux concepts venant de la matière molle, et de la physique statistique, appliquées à la biologie, est

remarquable et reste nécessaire à renforcer. On peut également citer l'apport de l'INC dans l'étude de la biochimie structurale, la modélisation moléculaire et ses développements technologiques, qui ont permis, entre autres, le développement de molécules pour contrôler les activités biologiques de cibles impliquées dans le développement tumoral. De plus, nous assistons aujourd'hui à une nouvelle convergence, celle des nano-sciences et des sciences du vivant. En effet, les progrès réalisés ces dernières années sur la synthèse de nanoparticules, et le développement de la « *clic-chimie* », permettent de développer de nouveaux types d'objets qui combinent plusieurs propriétés exceptionnelles (mécaniques, optiques, magnétiques etc..) et qui sont utilisés en expérimentation. Ces nouveaux développements sont à la base de nouveaux défis tels que l'auto-assemblage de nouvelles molécules, conduisant à des structures de taille importante, ou l'apparition de nano-matériaux aux propriétés physico-chimiques nouvelles, avec pour corollaire leur fonctionnalisation pour varier leurs actions. Finalement, l'adaptation du vivant à la crise actuelle oblige l'Homme à explorer plus en avant les mécanismes moléculaires et cellulaires qui ont été développés dans le monde vivant au cours de son adaptation et évolution sur Terre. Les collaborations entre INSB et INEE sont à encourager et développer.

Le rôle primordial et stratégique joué par les CID 51 et 54 pour les recherches en Biologie, avec entre autres une orientation biophysique, est à souligner et constitue un atout important principalement développé en France au CNRS. Ces deux CIDs restent très dynamiques, avec un taux de pression au concours de 1 poste pour 21 candidats. Après plusieurs années d'existence, il est légitime de s'interroger sur la pertinence de garder certaines CID et de ne pas les convertir en section classique, mais l'apport récent de l'IA pour ces sections – notamment la CID 51 – souligne l'importance de garder stratégiquement l'association de plusieurs instituts dans la gestion de ces CIDs. L'évolution de ces CID en sections pérennes rattachées à un institut unique ou même à deux instituts (à l'instar de la section 30 rattachée à l'INEE et l'INSU) ne paraît pas adaptée aux CID 51 et 54 qui sont par essence transdisciplinaires et doivent être « alimentées » aussi bien théoriquement que budgétairement par 6 à 7 instituts. Cette évolution leur ferait perdre leur capacité à lever des verrous par essence interdisciplinaires et trans-instituts. **Il conviendrait de renouveler cette structuration afin de préserver et encourager le dynamisme et la créativité de la recherche de demain.**

Le CSI prône au contraire l'amplification de l'approche multi-disciplinaire qui fait partie de l'ADN du CNRS et en fait un institut quasi unique au monde. A ce titre, et suite aux nombreux développements actuels de la Chimie-Biologie (voir précédemment), il apparaît pertinent d'appuyer la création d'une nouvelle CID associant l'INSB et l'INC.

7. Sujets de réflexions et propositions pour la direction de l'INSB

- Le CSI veut signifier ici l'extrême difficulté rencontrée par les experts de section pour évaluer les nombreux domaines associés à leur section. Le manque d'experts dans les sections de l'INSB est d'actualité depuis plus de 10 ans et le CSI s'étonne du manque de souplesse de la part de l'administration pour faire évoluer cette situation. **Le CSI propose une réflexion globale sur le mode opératoire des commissions de l'INSB, qui font un travail remarquable mais difficile.** De manière générale, pour que les sections puissent continuer à travailler sérieusement, couvrir des thèmes très diversifiés et améliorer le recrutement et les évaluations, **il apparaît de plus en plus nécessaire et indispensable de pouvoir**

augmenter le nombre d'experts associés à ces sections, ceci au plus vite. Il y a de nombreux exemples de sections avec un seul spécialiste dans un domaine, qui devient indisponible administrativement pendant plusieurs années (conflits d'intérêts etc.), et qui n'a pas de contradicteur au sein de la même section. Le CSI note et s'étonne que les commissions d'experts qui travaillent à l'INSERM comptent beaucoup plus de membres (jusqu'à 60 en comptant les suppléants !), et ont typiquement bien moins de candidats aux concours, alors que celles du CNRS ne comptent que 18 chercheurs experts. Voir recommandation CSI-INSB mai 2023. **Il faut éviter les écueils qui sont connus depuis longtemps et qui empêchent une évaluation et un recrutement de qualité optimale au CNRS.**

- Le CSI veut souligner aussi que chaque section traite, en plus du cœur de leur domaine, un grand nombre de thèmes transversaux (par exemple, la biologie du développement – section 22 - avec les neurosciences – section 25 et 26; la biologie cellulaire – section 22 – avec la physiologie - section 24 ; la biologie cellulaire avec la biophysique – CID 54 etc.). Or les CID traitent seulement des interfaces entre la biologie et les autres disciplines non-biologiques. **Il serait donc important de créer les conditions pratiques pour que les candidats au concours qui sont à l'interface entre deux domaines biologiques, transversaux sur deux ou plus de sections différentes, soient expertisés par des comités ad hoc, renouvelables annuellement et constitués de spécialistes venant de domaines différents.** Il faut aussi insister auprès de l'ensemble des sections pour une ouverture au-delà de leurs mots-clés dans le cas d'un dossier transversal.
- Dans les neuf sections de l'INSB se développent des thématiques non représentées dans les autres grands instituts de recherche français (par exemple l'évo-dévo, la biophysique de la cellule ou les organismes photosynthétiques autres que des plantes), mais qui sont extrêmement bien positionnées dans la communauté internationale. **Il faut donc leur apporter notre plus grand soutien sous peine de disparition de pans entiers de compétences accumulées au cours de plusieurs décennies de recherche.** Il faudrait éviter de tomber dans des erreurs passées telle que celle de la disparition de la section dédiée à la microbiologie qui a eu un impact négatif sur la structuration et vitalité de l'école française qui avait été jusqu'à ce point l'un des leaders mondiaux dans le développement de vaccins et la lutte anti-infectieuse (voir par exemple l'échec récent de la recherche française dans la réponse à la pandémie de Covid qui nous a rappelé à l'évidence de la complexité de la Nature).
- Sur le mode de fonctionnement des CIDs : nos discussions avec les représentants des CID 51 et CID 54 font apparaître plusieurs fragilités et écueils qu'il est important de souligner ici. On notera (comme mentionné dans la recommandation de Juin 2020) la difficulté de recruter des experts pour les CIDs car ceux-ci doivent aussi être membres d'une section et ont donc une charge de travail accrue, beaucoup trop chronophage. La possibilité de recruter des experts ayant précédemment siégé en section ou CSI a été proposée. Il est de plus en plus difficile de trouver des volontaires pour siéger dans les CIDs dans les conditions actuelles de tensions budgétaires qui mobilisent de manière non efficace, le temps dédié de la matière grise de ces experts. Le CSI s'interroge sur la pertinence de cette règle administrative qu'elle n'arrive pas à expliquer. L'évaluation et la promotion des chercheurs recrutés par ces CIDs ont également été discutées mais le manque de données factuelles fournies au CSI de l'INSB en ce qui concerne la promotion des chercheurs recrutés dans les CIDs, n'a pas permis d'évaluer cet aspect.

- A l'instar de la Mission pour les Initiatives Transverses et Interdisciplinaires (MITI) du CNRS, **l'INSB devrait s'équiper d'un comité de pilotage pour développer et accompagner des programmes de recherche interdisciplinaires et inter-instituts.** Cette interdisciplinarité pourrait être largement renforcée en accordant plus de postes aux concours des CIDs. Il faut noter que le périmètre des CID 51 (INSB institut principal) et CID 54 (INSB institut secondaire) s'étend sur 6 à 7 instituts du CNRS, et nécessite donc une attention particulière. Ce comité pourrait coordonner au plus près les initiatives transverses interdisciplinaires qui nécessitent des stratégies communes difficiles à mettre en pratique (par exemple, lever des verrous « conceptuels », structurer des communautés très différentes dans leurs modes de fonctionnement etc.). A ce titre, l'effort de moyens associés aux CID51 et CID54 est à encourager et soutenir fortement. **Ce comité permettrait à l'INSB de mieux traverser la période actuelle très féconde dans le développement de nouvelles approches, méthodes et concepts appliquées à la biologie du XXI^e siècle.** Une piste de réflexion pour augmenter la fluidité entre l'INSB et les autres instituts du CNRS, serait d'encourager le CNRS à développer plus de sections avec deux instituts porteurs à l'instar de la section 30 gérée par l'INEE et l'INS (par exemple, les sections 16 et 20 pourraient avoir l'INSB et l'INC comme instituts porteurs).
- Le CSI note également **l'absence de section représentant la biologie intégrative des microorganismes.** Ce vaste domaine inclut divers aspects originaux (génomique, biologie moléculaire, biochimie-métabolisme, microbiomes, symbioses, réponses à l'environnement, évolution du vivant) des microorganismes des trois domaines du vivant (archées, bactéries, microorganismes eucaryotes) ainsi que les virus. Les microorganismes couvrent une très large part de la biosphère, mais la recherche fondamentale sur les mécanismes biologiques de ces organismes n'est pas développée par la section 29 de l'INEE. **Cette section apporterait un grand potentiel de développement et de visibilité au CNRS sur le plan international. Les enjeux de cette recherche fondamentale sont de plus en plus importants pour la santé humaine et la biodiversité, par exemple.**