



CENTRE NATIONAL DE CRYO MICROSCOPIE ELECTRONIQUE BIOMEDICALE

Site porteur du projet : CBI/IGBMC

Responsable du projet : Bruno Klaholz, Directeur de recherche au CNRS et Coordinateur Scientifique et Directeur exécutif de l'Infrastructure FRISBI

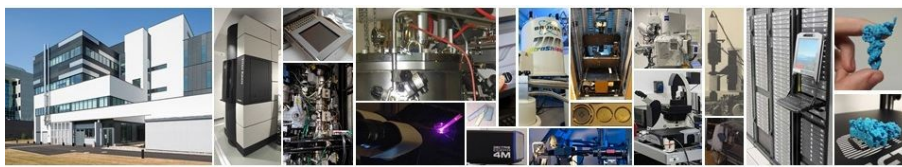
Ce projet propose l'équipement du futur Centre National de cryo-microscopie électronique biomédicale (CN-cryo) sur l'Eurométropole de Strasbourg, localisé au CBI/IGBMC à Illkirch. Ce projet préparé depuis plusieurs années vise au développement d'un centre national dédié à la cryo-microscopie électronique (cryo-EM) de pointe et à ses interfaces avec la cristallographie et l'imagerie, intégré à l'infrastructure nationale FRISBI (French Infrastructure for Integrated Structural Biology), dont le centre CBI/IGBMC est coordinateur national, et aux infrastructures européennes Instruct-ERIC et iNEXT-Discovery.

Afin de conserver et renforcer la position concurrentielle et la souveraineté de la Région Grand Est et de la France dans un domaine d'avant-garde et de technologie de pointe qui évolue très rapidement au niveau mondial, le centre strasbourgeois, ambitionne de créer un centre national afin d'augmenter significativement sa capacité de service et d'accès auprès de la communauté scientifique académique et industrielle régionale, nationale et européenne via le développement du parc technologique en cryo-EM au sein du CBI. Ceci est basé sur les premiers investissements réalisés (CPER 2007-2013, Centre de Biologie Intégrative [CBI], immobilier et équipements, dont l'installation du premier cryo microscope électronique haute-résolution Titan Krios en France; et PIAI pour des équipements et du fonctionnement) et de son expertise en biologie structurale intégrative ainsi que le haut niveau des projets scientifiques réalisés depuis par les utilisateurs locaux et dans le cadre des accès externes. Ce projet s'inscrit dans la feuille de route nationale en cryo-EM établie en 2016 et ayant fait l'objet d'un AMI équipements structurants début 2017 (project France-Cryo-EM) suivi en 2021 par la sélection d'une demande ESR-EquipEx⁺ coordonnée par le centre strasbourgeois et adossée à l'infrastructure FRISBI, en adéquation avec les axes prioritaires retenus par l'Etat et les organismes pour les infrastructures nationales. Cet EquipEx⁺ France-Cryo-EM permettra de financer 3 cryo-EM au niveau national dont un pour le centre CN-cryo Strasbourgeois.

Ce projet d'envergure ESRI (Enseignement Supérieur, Recherche et Innovation) fort d'une volonté de structuration technologique majeure en Région Grand Est et sur le territoire de l'Eurométropole, ainsi que sur le plan national, avec une visibilité internationale via les infrastructures Instruct-ERIC et iNEXT-Discovery, a été présenté aux parties prenantes de la programmation CPER et du plan Triennal de l'Eurométropole (Région, Eurométropole, DRRT, FEDER). Ayant reçu un intérêt soutenu et collégial des partenaires territoriaux, le projet a bénéficié d'un premier co-financement du FEDER « Programme Compétitivité Alsace 2014-2020 » et de l'Eurométropole (2020-2021) pour l'équipement du CBI d'un cryo microscope électronique de criblage (Glacios) et d'un système de congélation des échantillons par jet (appareil exploratoire), qui ont été installés 2021/22, ce qui constitue le lancement du projet CN-cryo. Aussi, ce projet bénéficie du soutien EquipEx⁺ France-Cryo-EM et du CPER 2021-2027 pour le développement du centre en termes d'équipements de pointe en cryo-EM, notamment pour un cryo microscope électronique 200 kV. **Ce dernier pourra grâce à la présente demande être équipée d'une caméra de dernière génération et des outils informatiques pour le traitement des images à la volée, avec une utilisation optimisée grâce à l'acquisition d'un système de congélation de grilles de routine pour assurer un débit élevé en lien avec la quantité croissante des échantillons.**

Contexte scientifique du projet

Le contexte scientifique du projet s'inscrit dans celui du CBI dédié aux études structurales et fonctionnelles en biologie en lien avec l'infrastructure FRISBI. L'apport de la biologie structurale pour l'étude des mécanismes moléculaires de complexes macromoléculaires (protéines, ADN, ARN), en synergie avec des études fonctionnelles, donne lieu à de nombreuses retombées dans le domaine biomédical, car les études des mécanismes moléculaires sous-jacents permettant de fournir les bases pour le développement d'applications dans le domaine de la santé (*drug design*). Au cours de la dernière décennie, une synergie forte s'est développée entre différentes méthodes d'analyses structurales, notamment la cristallographie, la cryo microscopie électronique (cryo-EM), l'imagerie moléculaire et diverses approches de caractérisation biophysiques conduisant progressivement vers une démarche de **biologie structurale intégrée**, incluant les nombreuses techniques de systèmes d'expression de protéines et de préparation biochimique des échantillons.



Les études structurales s'orientant de plus en plus du niveau atomique vers le niveau moléculaire et cellulaire, la cryo-EM joue un rôle important dans l'intégration **multi-échelle et multi-résolutive**. Aussi, la cryo-EM est en pleine révolution technologique et est une technique de choix pour la détermination de structures tridimensionnelles à haute résolution (de l'ordre de 3 Å, résolution à laquelle un modèle atomique peut être construit avec précision) de complexes macromoléculaires biologiques dont nombreuses sont des cibles thérapeutiques. La crise COVID-19 a montré et conforté la puissance de la cryo-EM pour des études structurales ayant permis d'obtenir les structures de la protéine spicule (« spike ») du virus SARS-CoV-2 témoignant de la rapidité, de la qualité et de la pertinence des méthodes de cryo-EM pour la recherche biomédicale, notamment pour la conception de médicaments et de vaccins.

Dans son ensemble, le projet CN-cryo comprend (avec un co-financement CPER, et PIA3 ainsi que prévisionnel Triennal et FEDER) :

1) le renforcement de l'instrumentation en cryo-EM avec des cryo microscopes électroniques de pointe (2-3) et des microscopes de criblage (2-3) ainsi que des upgrades de caméras à detection directe tous les 3-4 ans vu l'évolution rapide des technologies détecteurs (sensibilité et rapidité); un des microscopes électroniques de pointe sera dédié à la tomographie pour les études dans le contexte cellulaire avec des équipements permettant de développer la microscopie corrélative qui est l'avenir dans ce domaine ;

2) un interfaçage avec : (i) la cristallographie aux rayons-X à travers l'étude de cristaux par cryo microdiffraction électronique (μED) (qui s'appuiera sur les modules de production de protéine et cristallisation de la plateforme de biologie structurale intégrée au CBI) ; (ii) les études dans le contexte cellulaire tel que la cryo tomographie électronique et les coupes cellulaires par FIB/SEM (*focused ion beam / scanning electron microscopy*) ; (iii) l'imagerie moléculaire, la cryo microscopie super-résolutive et la cryo microscopie corrélative moléculaire ; et (iv) l'informatique scientifique pour la reconstruction 3D et l'analyse des images et structures obtenues en cryo-EM, μED et imagerie moléculaire corrélative et super-résolutive en 3D.

L'aspect opérationnel du projet est soutenu par les personnels dédiés à l'infrastructure (soutien CNRS, Inserm, Unistra) et environnés par les chercheurs et les personnels techniques du département de Biologie Structurale Intégrée du CBI/IGBMC.

Projet Triennal et aspect structurant pour les partenariats académiques et public-privé

Le présent projet Triennal vise à l'équipement du Centre National de cryo-EM biomédical (CN- cryo) localisé sur l'Eurométropole de Strasbourg dans les locaux disponibles du CBI/IGBMC Illkirch d'une caméra CMOS pour un cryo microscope électronique et d'un système de congélation de grilles de cryo-EM.

Avec l'implantation de ces nouveaux équipements de pointe, ce projet du Plan Triennal créera une forte visibilité et attractivité européenne et internationale. Il s'inscrit dans le cadre des infrastructures de biologie structurale nationale, FRISBI et européennes Instruct-ERIC et iNEXT-Discovery, infrastructures ouvertes aux utilisateurs académiques et privés, nationaux et européens. Ces infrastructures ont pour missions d'offrir aux utilisateurs locaux, régionaux, nationaux et européens des accès à des équipements et des savoirs faire de pointe avec aussi un fort engagement pour la formation par l'organisation de workshops à envergure européenne et internationale, une forte implication dans le master de biologie structurale intégrative et bioinformatique et le programme PhD de l'IGBMC et de l'école doctorale Sciences de la Vie et de la Santé de l'Université de Strasbourg, le programme MSc/PhD international IMCBio ainsi que le réseau national de formation en biologie structurale ReNaFoBiS (coordination). Ce projet Triennal s'inscrit aussi dans les programmes européens Horizon Europe en cours ISIDORE et canSERV (HORIZON-INFRA-2021-EMERGENCY-02) pour lesquels le centre est partenaire via l'infrastructure Instruct-ERIC et pourra s'inscrire dans des programmes Horizon Europe à venir INFRA-DEV, INFRATECH et INFRASERV. Dans ce contexte, le CN-cryo apportera également un soutien puissant au tissu industriel local, national et européen, avec un effet levier pour l'économie et l'emploi sur l'Eurométropole et la Région Grand Est.

Plan de financement prévisionnel

Demande Plan Triennal (plan 2021-2023) : 361 600 € pour une caméra de dernière génération qui équipera un cryo microscope électronique avec outils informatiques pour le traitement des images à la volée, et un système de congélation de grilles de cryo-EM pour les échantillons à analyser.

Coûts prévisionnels :

- une caméra haute définition pour cryo microscope électronique (328 000 €)
- outils informatiques pour traitement à la volée (45 000 €)
- un système de congélation des grilles de cryo-EM (79 000 €)

Total 452 000€.