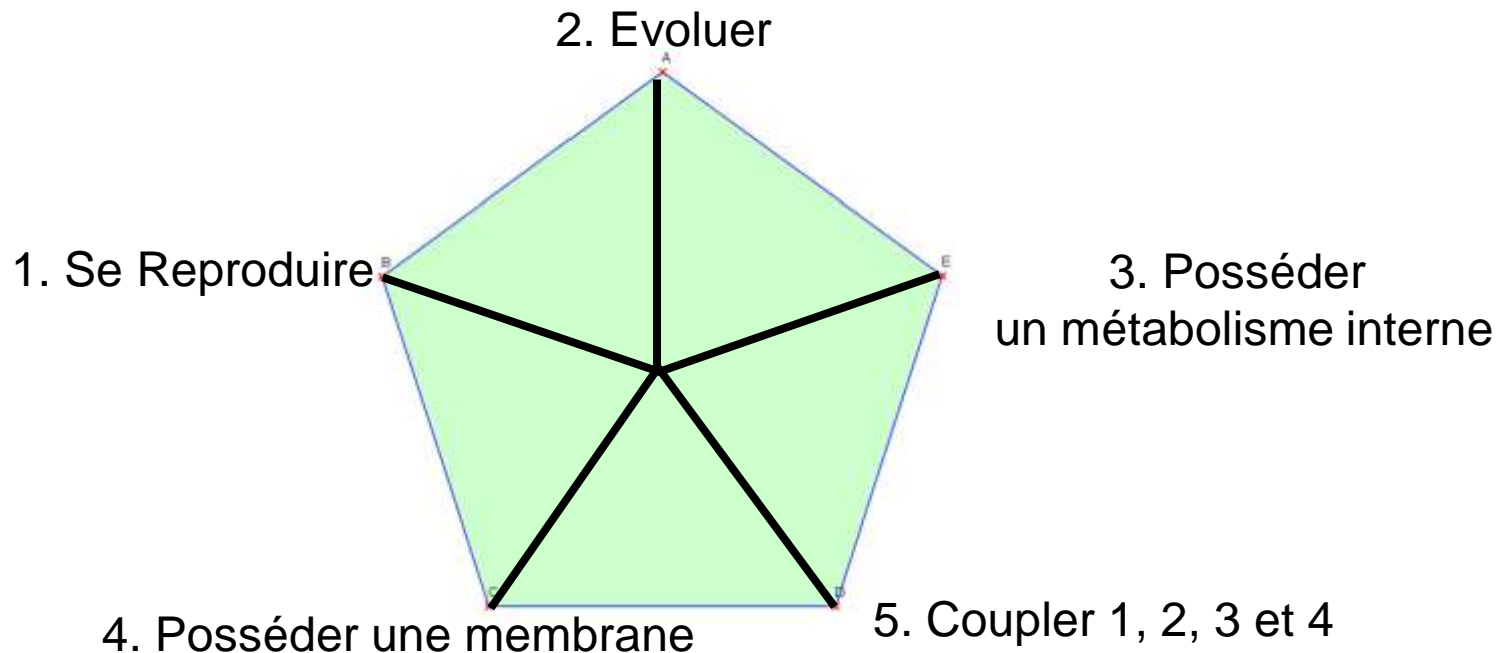
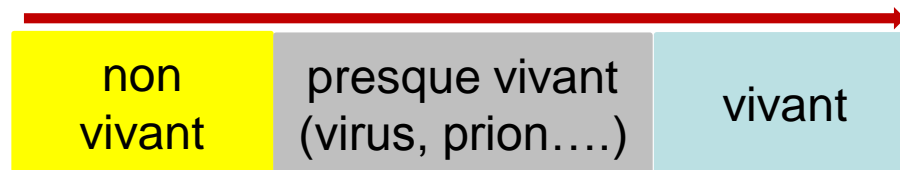


# Ouverture à la Biologie

*THM: l'avenir de la biologie est dans les mains des informaticiens*

# Définition

- . **Biologie** = l'étude (logos) de la vie (bios)
- . **Vie** = > 300 définitions recensées (Radu Popa\_Astrobiologiste)!
- . **Pour la NASA** : la vie est un système chimique autoentretenu qui obéit à l'évolution darwinienne



# L'informatique pour comprendre l'apparition de la vie: Concept de vie artificielle

## Unshackling Evolution: Evolving Soft Robots with Multiple Materials and a Powerful Generative Encoding

Nick Cheney, Robert MacCurdy, Jeff Clune\*, Hod Lipson  
Creative Machines Lab, Cornell University  
Ithaca, New York, USA

\*Evolving AI Lab, University of Wyoming

\*Laramie, Wyoming, USA

Genetic and Evolutionary Computation Conference, Amsterdam 2013



Evolving AI Lab

# L'informatique pour comprendre l'apparition de la vie: Concept de vie artificielle

---

**soft-voxel simulator** (called VoxCAD), **voxel** = volumetric pixel = 3D pixel

**two types of voxels**: those that expand and contract (**muscle**) at a pre-specified frequency, and passive voxels with no intrinsic actuation, which are either soft or hard (**tissus & os**)

CNPP = compositional pattern-producing network (Standley 2007 *Genetic Programming and Evolvable Machines*) (generative encoding vs direct encoding)

NEAT algorithm

# L'informatique pour comprendre l'apparition de la vie: Concept de vie artificielle

---

## Penalty Functions

To explore performance under different selective or environmental pressures, we tested four different penalty regimes. All four require the soft robot to move as far as possible, but have different restrictions:

**In one environment**, the soft robots are penalized for their number of voxels, similar to an animal having to work harder to carry more weight.

**In another**, the soft robots are penalized for their amount of actuatable material, analogous to the cost of expending energy to contract muscles.

**In a third treatment**, a penalty is assessed for the number of connections (adjoining faces between voxels), akin to animals that live in warm environments and overheat if their surface area is small in comparison to their volume.

**Finally**, there is also the baseline treatment in which no penalties are assessed.



Unshackling\_Evolution\_Evolving\_Soft\_Robots\_with\_Multiple\_Materials.mp4

# L'informatique pour comprendre l'apparition de la vie: Concept de vie artificielle

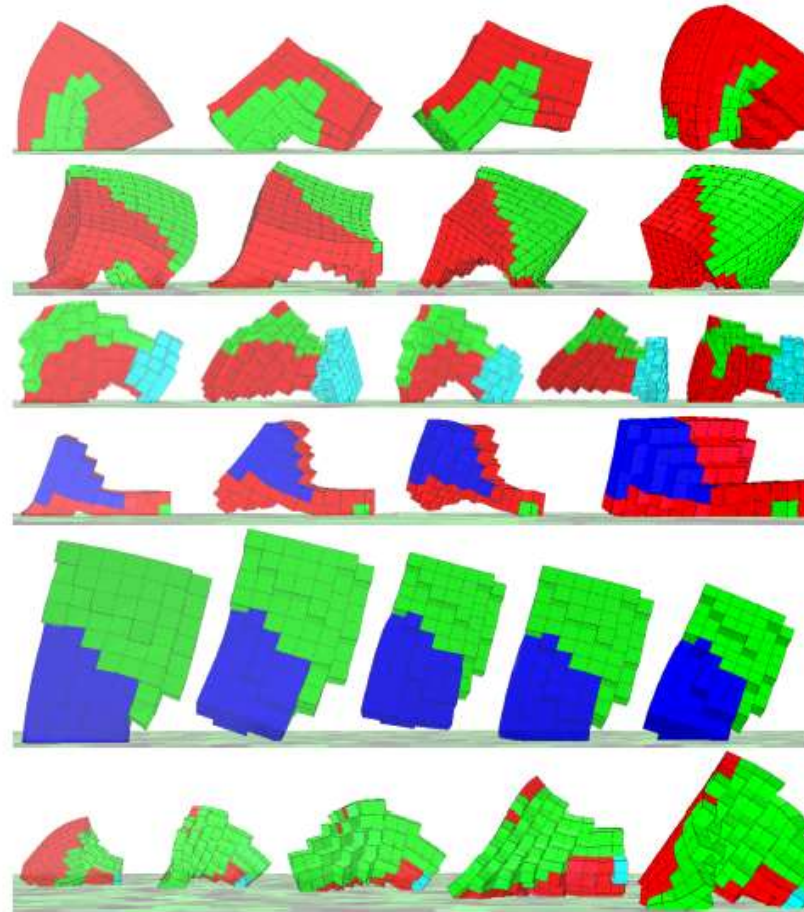


Figure 12: Time series of common soft robot behaviors as they move from left to right across the image. From top to bottom, we refer to them as L-Walker, Incher, Push-Pull, Jitter, Jumper, and Wings. Fig. 11 reports how frequently they evolved.

# **L'informatique pour comprendre l'apparition de la vie: Concept de vie artificielle**

---

**Ever wonder what it would be like  
to see evolution happening  
right before your eyes?**

# L'informatique pour comprendre l'apparition de la vie: Concept de vie artificielle

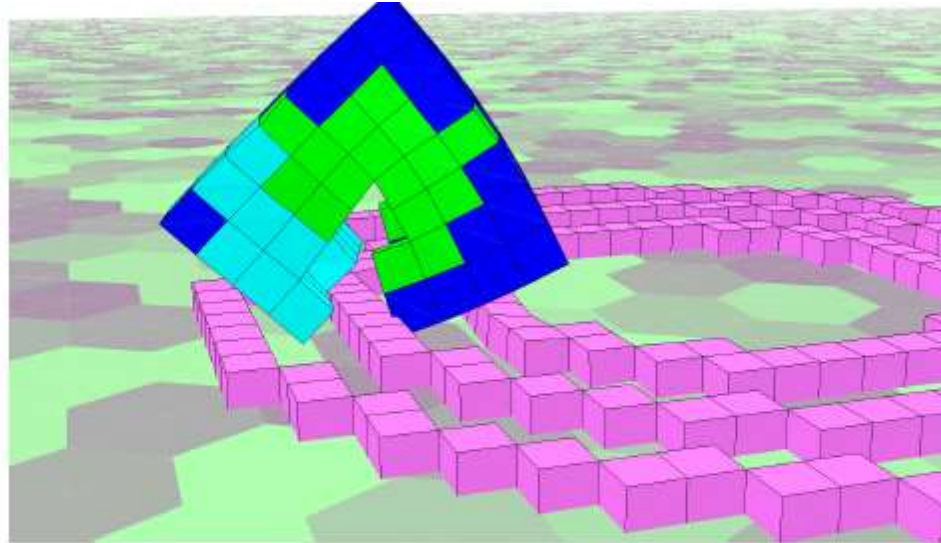


Figure 15: An example of a soft robot that has evolved “teeth” to hook onto the obstacle rings in its environment and propel itself across them.

<http://tinyurl.com/EvolvingSoftRobots>



# Echelle de la Biologie et Niveaux de Complexité

## *(traitement informatique et mathématique des données)*

---

- Univers (parsec,  $\sim 10^{16}$  m) ( $9 \times 10^9$  planètes habitables)
- Biosphère tous les environnements qui abritent la vie (Km,  $10^7$  m, diamètre de la terre)
  - Ecosystèmes (êtres vivants dans la même région (>Km))
- Communautés biologiques (organismes dans le même écosystème, < Km)
- Populations (individus d'une même espèce vivant dans une même région)
  - Organismes (individu)
    - Organes
    - Tissus
  - cellules (mm/ $\mu$ m)\*
    - Organites ( $\mu$ m)
    - Molécules (nm)
      - Atome ( $\text{Å}^\circ$ )
- Particules élémentaires (physique quantique)

# Stratégies d'étude et multidisciplinarité

Biologie synthétique



« bottom-up »



« top-down »



Biologie des systèmes

- Discipline à l'**interface** entre *biologie, chimie, physique, mathématiques, électronique, informatique et sciences de l'ingénieur*, elle a pour objectif d'utiliser **les principes d'ingénierie** pour concevoir et construire de **nouveaux systèmes ou fonctions biologiques**.

# International Genetically Engineered Machine





# Une bactérie pour sauver les platanes du Canal du Midi



**G I A N T 2 0**  
**J A M B O R E E 1 4**

October 30 - November 03

**6 janvier 2014**

## Quand traiter les platanes ?

Modèle de température cardinal de Rosso (1992)

$$\mu = \frac{\mu_{opt} \cdot (T - T_{max}) \cdot (T - T_{min})^2}{(T_{opt} - T_{min}) \cdot ((T_{opt} - T_{min}) \cdot (T - T_{opt}) - (T_{opt} - T_{max}) \cdot (T_{opt} + T_{min} - 2 \cdot T))}$$

↖ Croissance bactérienne

### Modélisation de l'arbre

- ✓ Volume : 30m<sup>3</sup>
- ✓ Densité : 650kg/m<sup>3</sup>
- ✓ Inoculation des bactéries : 10mL at 10<sup>9</sup>cfu/mL

Deux conditions :

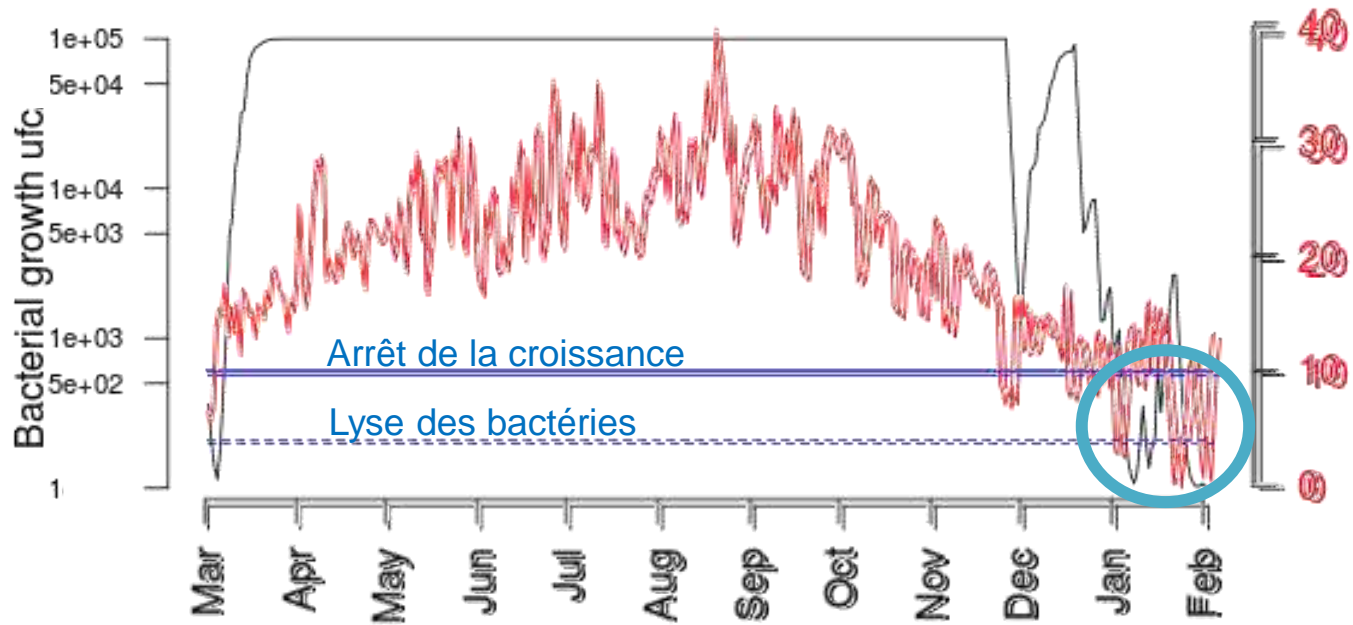
Toulouse ↙

$$\text{if: } T > 10^\circ C \Rightarrow \frac{d\mu}{dt} = \mu(T) \times N \times \left(1 - \frac{N}{N_{max}}\right)^m$$

$$\text{else: } T \leq 10^\circ C \Rightarrow \frac{d\mu}{dt} = \mu(T) \times N \times \left(1 - \frac{N_{min}}{N}\right)^n$$



Cycle bactérien =  $f(T)$   
Prédiction de l'activité de SubtiTree



Températures moyennes à Toulouse

Période d'action de SubtiTree

Lyse de SubtiTree

Mars



# Objectif



**iGEM Toulouse 2013**  
Médaille d'Or



**iGEM Toulouse 2014**  
Médaille d'Or  
Prix de la meilleure  
approche de mesure



**iGEM Toulouse 2015**  
Médaille d'Or  
Nomination au prix du meilleur  
design appliqué





SYNTHETIC BIOLOGY

# Engineered yeast paves way for home-brew heroin

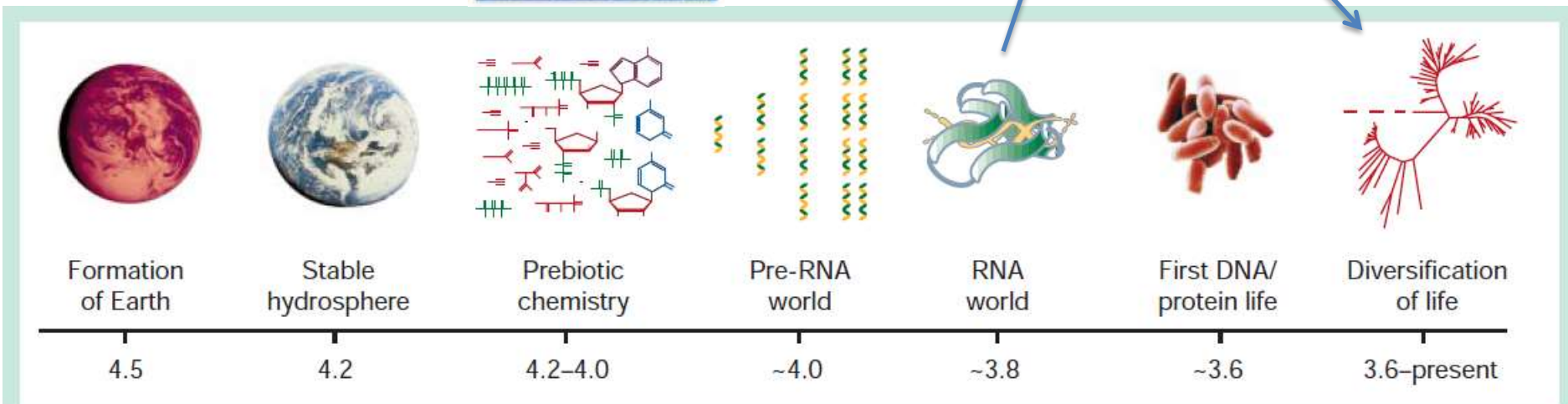
*Advance holds potential for better opiate painkillers — but raises concerns about illicit use.*

1. DeLoache, W. C. *et al. Nature Chem. Biol.* <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.1816> (2015).
2. Fossati, E., Narcross, L., Ekins, A., Falgueyret, J. P. & Martin, V. J. J. *PLoS ONE* **10**, e0124459 (2015).
3. Oye, K., Bubela, T. & Lawson, J. C. H. *Nature* **521**, 281–283 (2015).



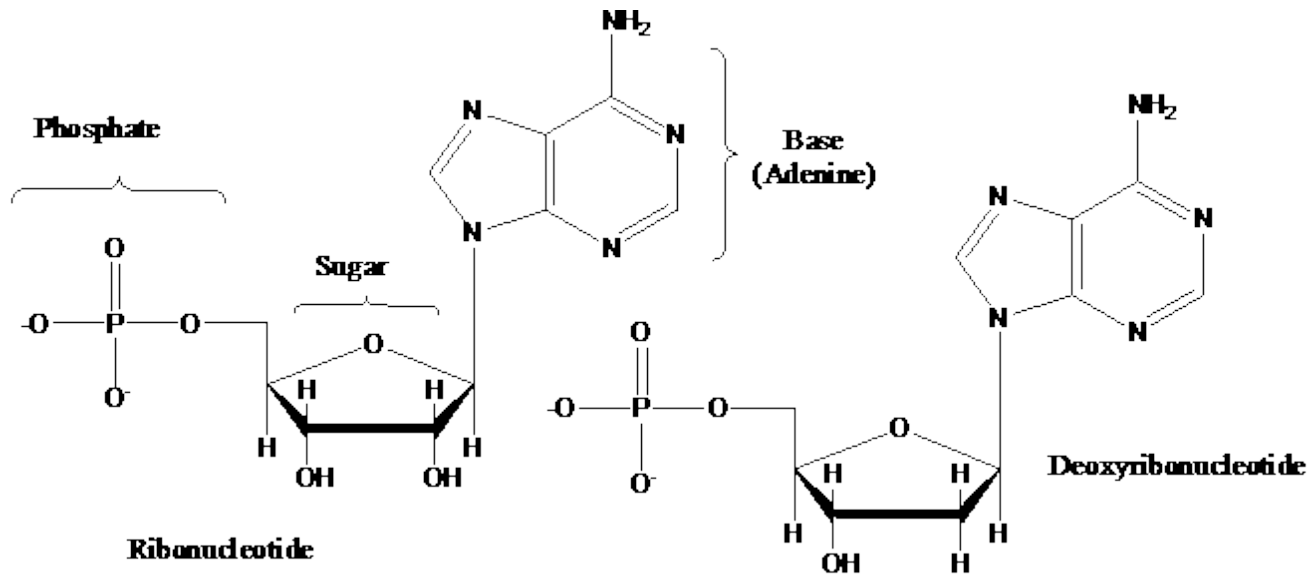
Life from water droplets?  
JC Baret and coll.

Protein → DNA (Forterre, 2010)



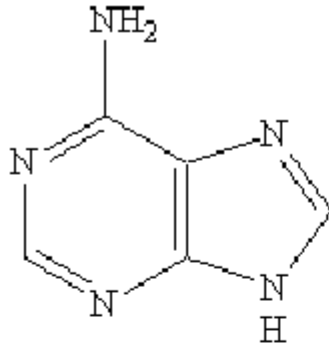
**Figure 1** Timeline of events pertaining to the early history of life on Earth, with approximate dates in billions of years before the present.

Ribozymes, Ribonucléotide réductase et stabilité:  
arguments pour le schéma ARN => Protéine => ADN

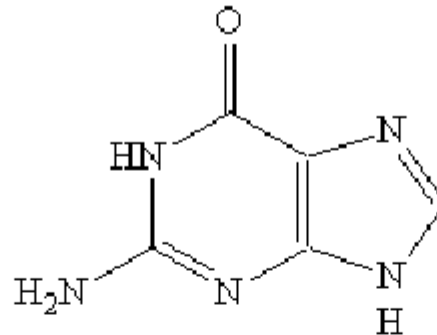


## Structure des nucléotides

# Les bases pyrimidiques et puriques

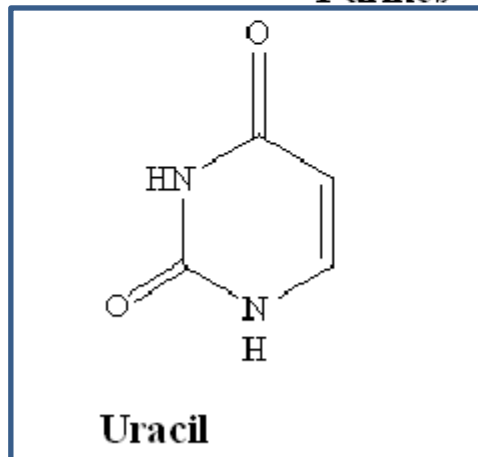


**Adenine**

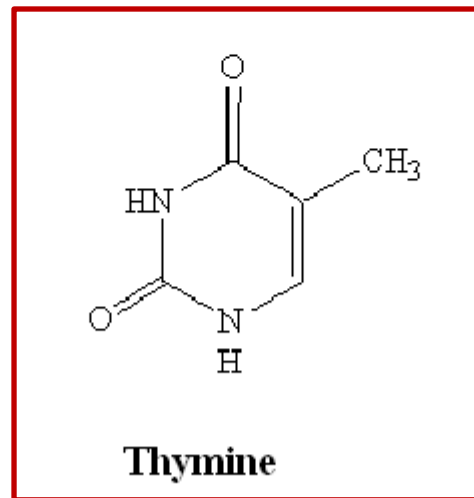


**Guanine**

## **Purines**

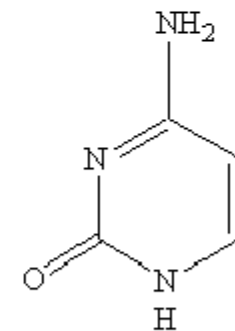


**Uracil**



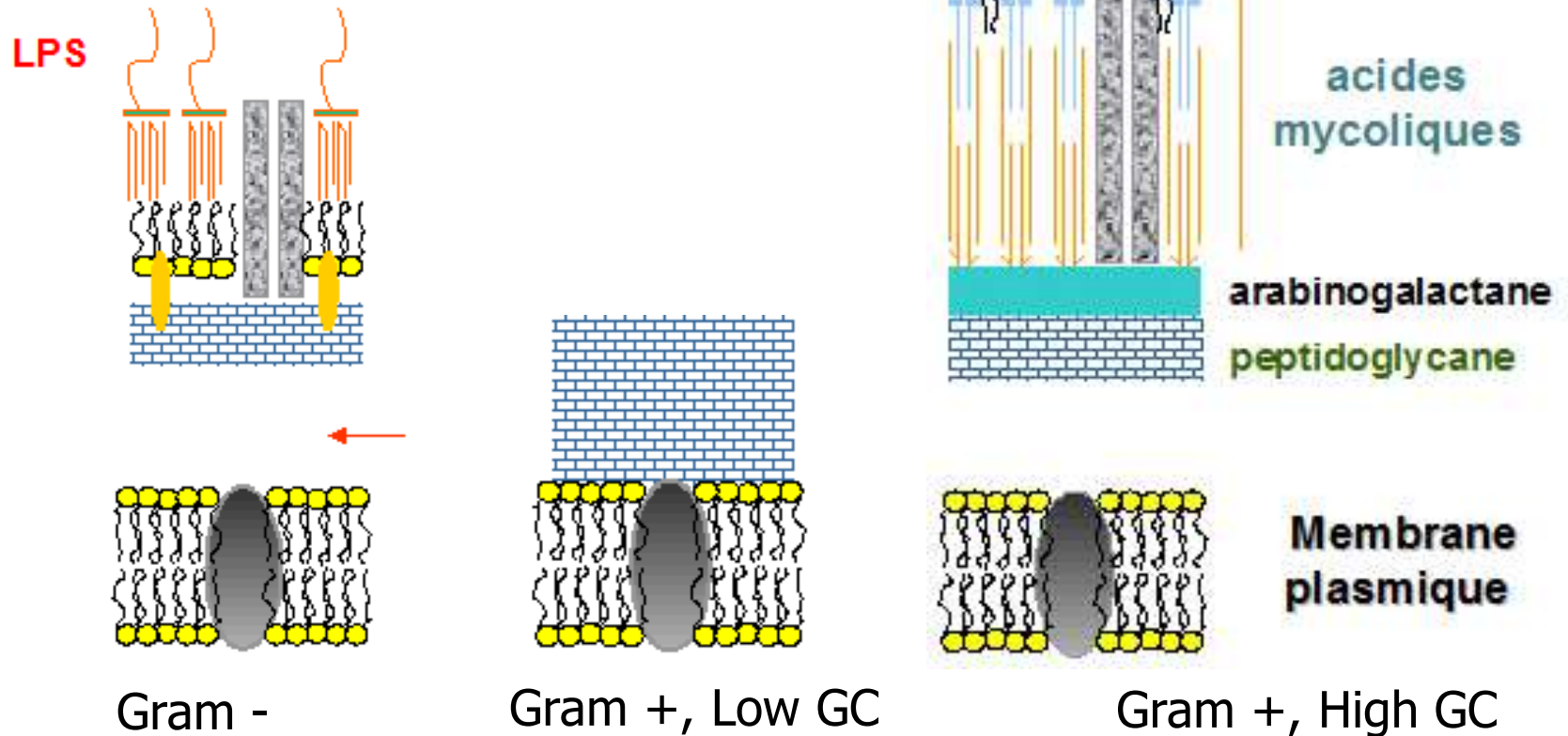
**Thymine**

## **Pyrimidines**

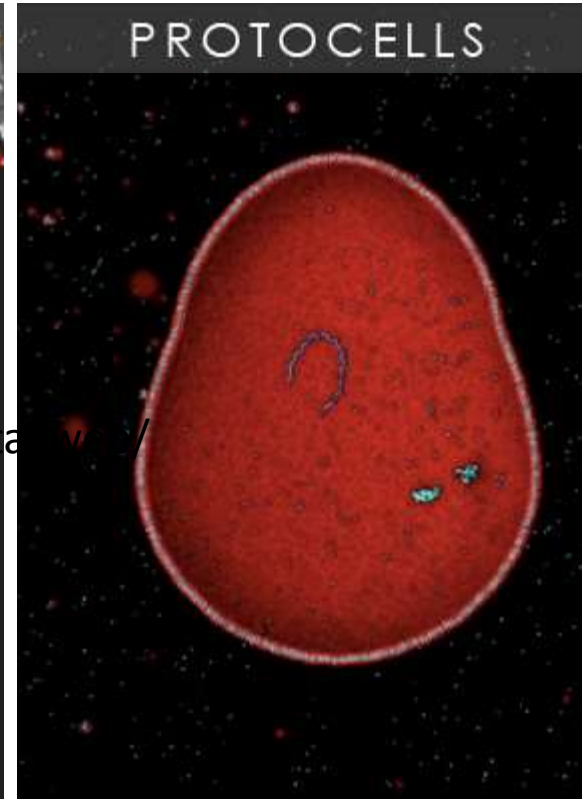
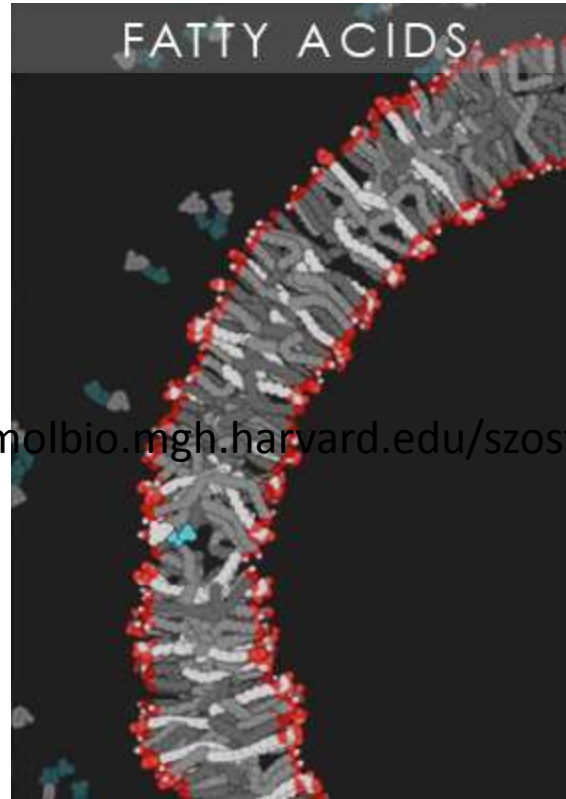
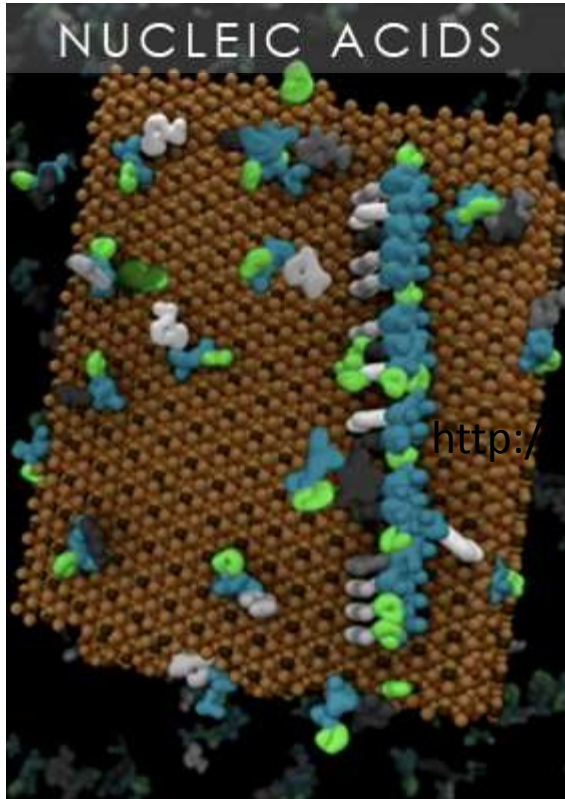


**Cytosine**

# L'enveloppe cellulaire: monoderme et diderme



# La première cellule = protocellule (bottom-up)

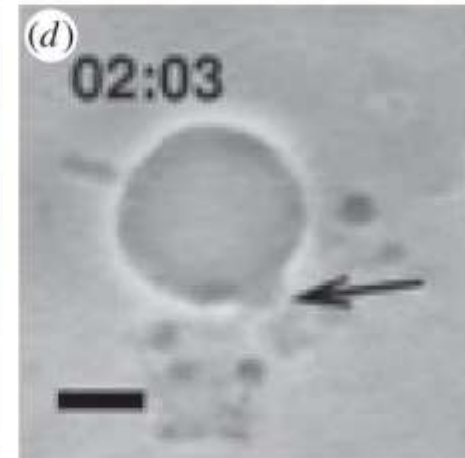
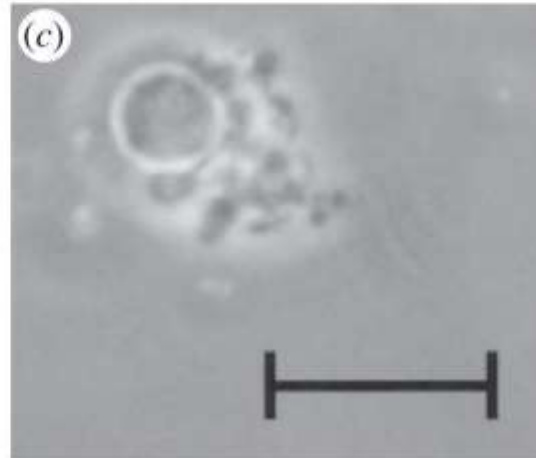
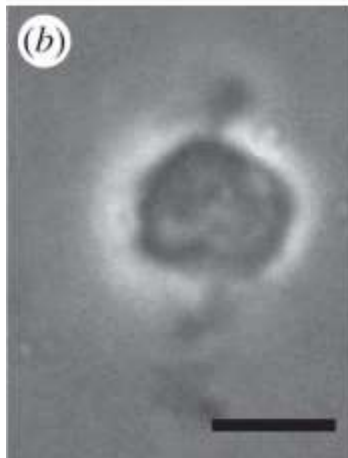
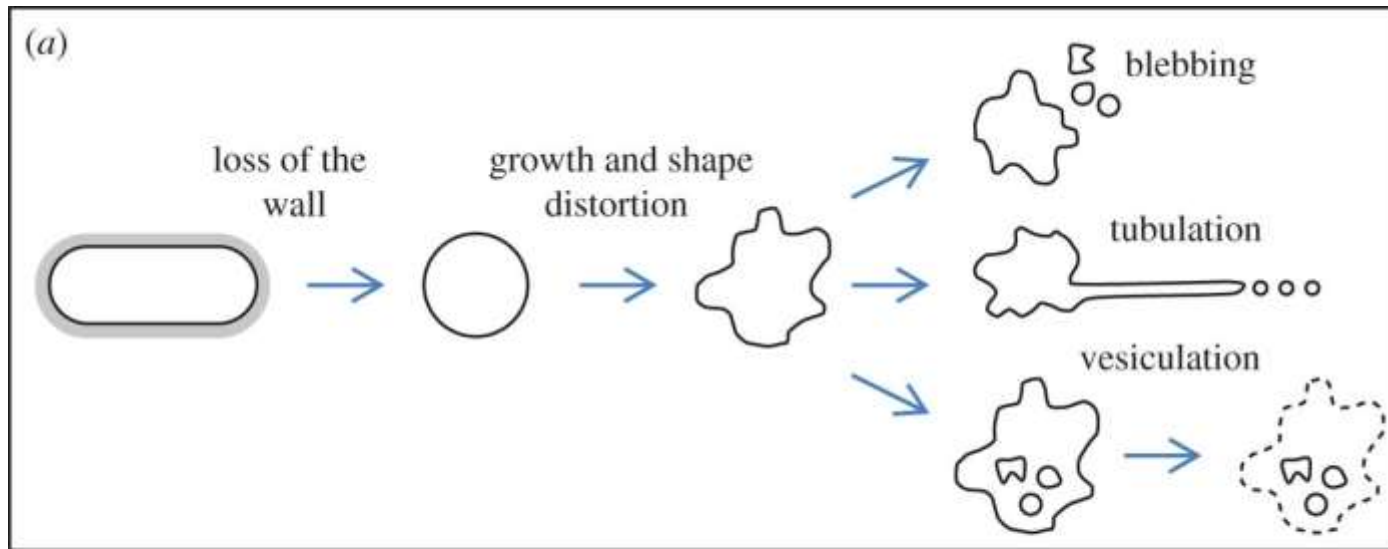


<http://molbio.mgh.harvard.edu/szostakweb/>

<http://exploringorigins.org/protocell.html>

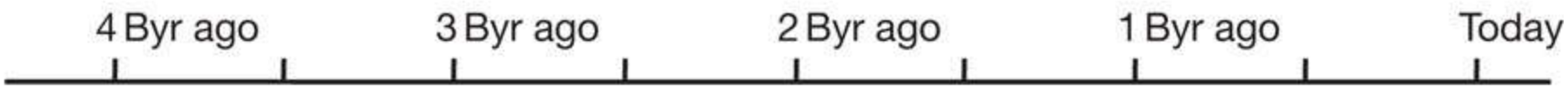
<http://molbio.mgh.harvard.edu/szostakweb/>

# L-form proliferation and its similarity to in vitro vesicle replication (Top-down)

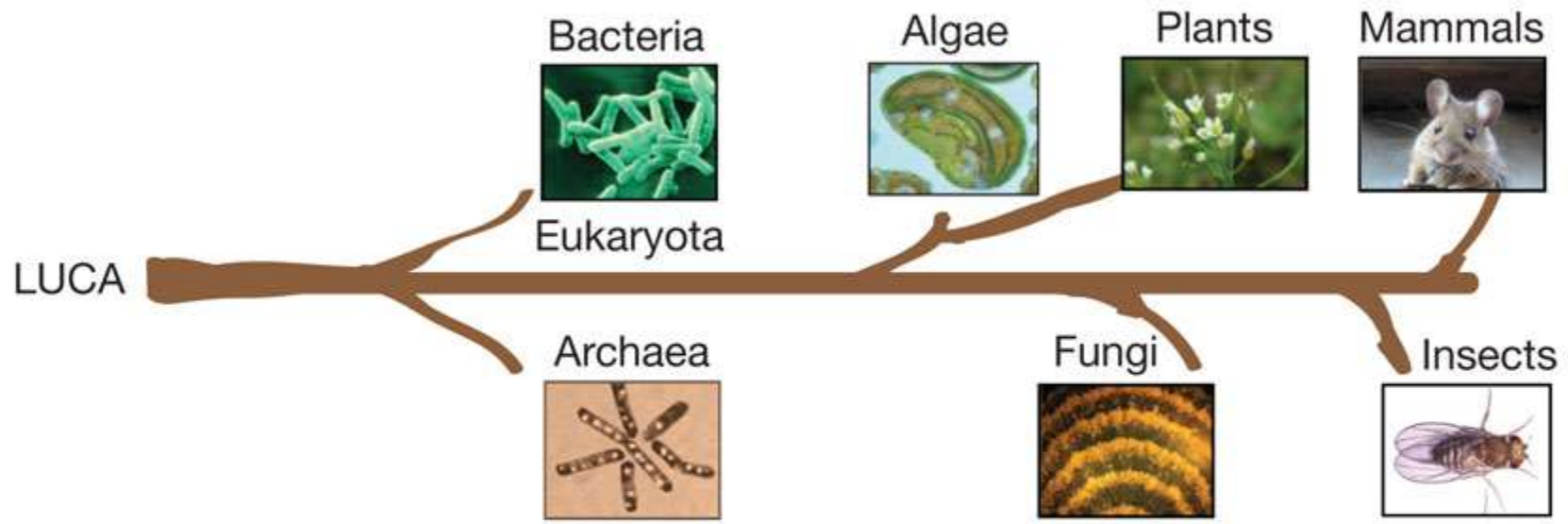


Errington J *Open Biol.* 2013;3:120143

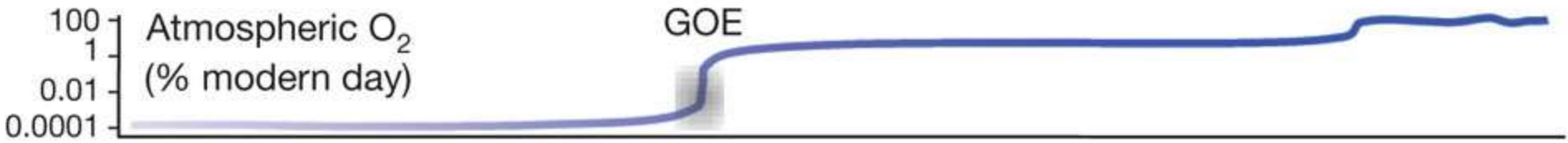
Age



Hadean      Archean      Proterozoic      Phanerozoic



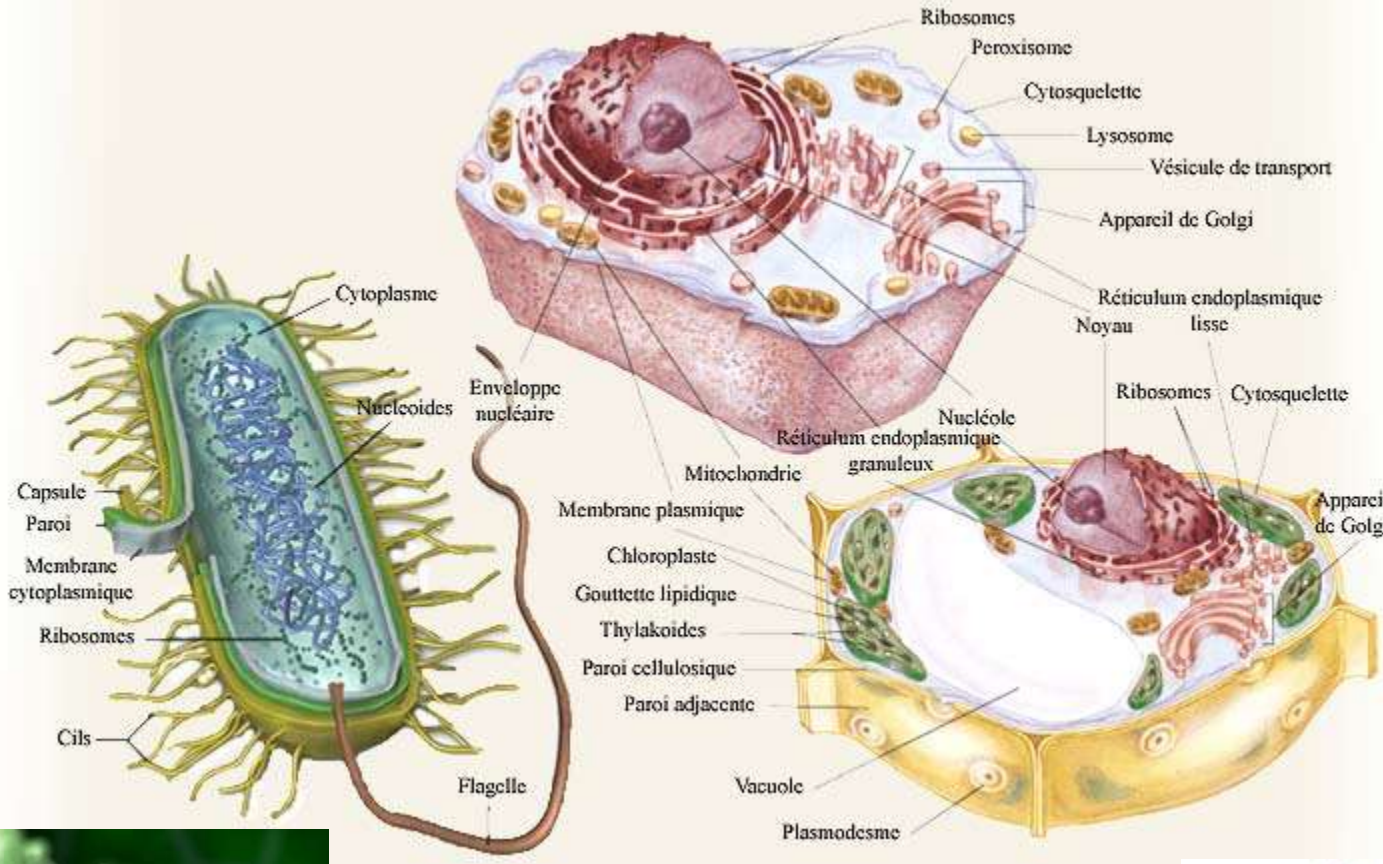
- ROS pathways (PRX, SOD)
- KaiABC oscillator
- cAMP/Ca<sup>2+</sup> signalling, CK1/2, GSK3
- TOC1-CCA1 oscillator
- FRQ oscillator
- PER oscillator





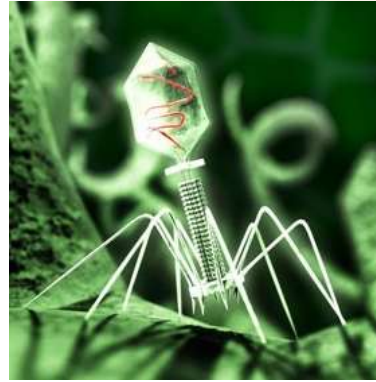
# Cellules procaryote et eucaryote, virus et bactériophage

~  $\mu\text{m}$

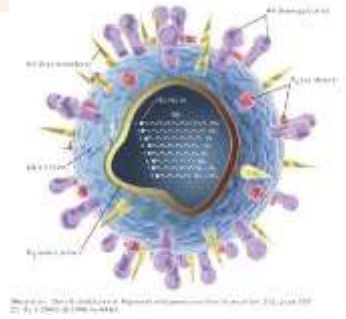


> 10  $\mu\text{M}$

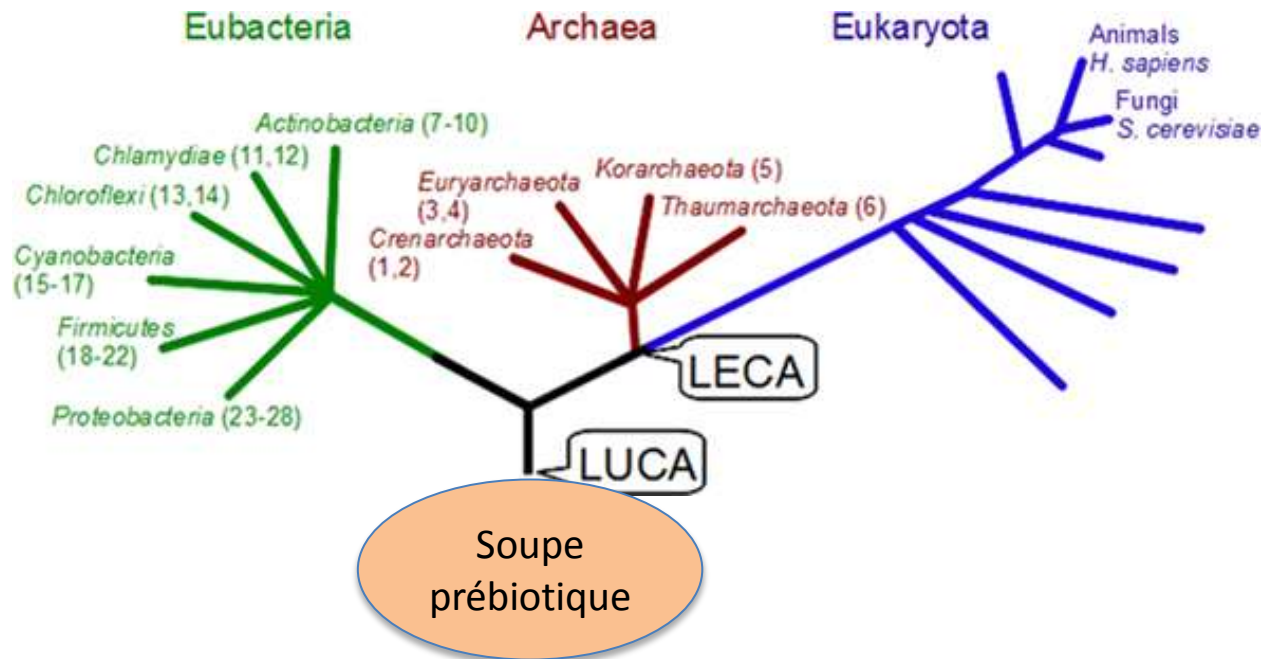
~ 0,1  $\mu\text{m}$



< 0,25  $\mu\text{M}$  à 1  $\mu\text{M}$



# Arbre phylogénétique: 2, 3 ou 4 domaines?



NB. Seulement 324 gènes conservés entre les 3 embranchements  
Virus: une 4<sup>ème</sup> branche (hypothèse d'une virosphère ancestrale)?

Richard David Emes<sup>1\*</sup> and Seth G. N. Grant<sup>2</sup>

Front. Neurosci., 31 March 2011

Woese et al 1990 , ARN16S

# Virus et Evolution

---

Pour réintroduire clairement les virus dans le vivant, distinguer:

- les organismes avec ribosome (**Ribosomal Harboring Organisms, RHO**)
- les organismes avec capsid (**Capsid Harboring Organisms, CHO**)

*(Raoult & Forterre, 2008)*

Les **RHO** organismes des trois domaines sont infectés par des virus (**bacteriavirus, archaeavirus et eucaryavirus**- David Prangishvili et Patrick Forterre )

Virus à l'origine de l'ADN à partir de l'ARN

Origine virale des systèmes de **réplication et de transcription** chez les mitochondries  
(Filée et al., 2005)

les virus seraient à **l'origine du noyau des cellules eucaryotes** (viral eukaryogenesis) et vice versa dans le cas des plus gros virus (nuclear virogenesis) (Takemura, 2001, Bell, 2001, Claverie, 2006)

Les virus à **l'origine de l'évolution du placenta des mammifères?** (nécessaires à l'implantation embryonnaire en supprimant les défenses de la mère)

# Classifications alternatives du vivant

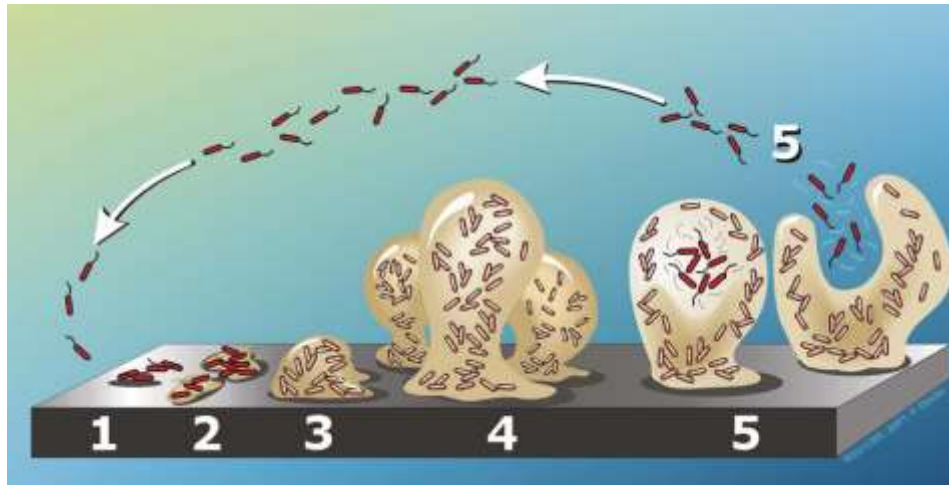
---

- Procaryotes/Eucaryotes
- Bacteries/Archées/Eucaryotes
- Organismes à ribosome/organismes à capsid

# Développement procaryote et eucaryote

**La cellule eucaryote** existe sous-forme **unicellulaire** (levure, paramécie..) et **multicellulaire** (animaux, plantes...). La forme multicellulaire implique une **différentiation cellulaire**, *i.e.*, à partir d'une première cellule (l'œuf), et donc d'un même patrimoine génétique des cellules différentes seront générées (~ 250 chez l'Homme, foie, cœur, cerveau, peau...)

**La cellule procaryote** existe sous-forme **unicellulaire** (bactéries) mais également sous-forme **multicellulaire** avec des cellules différenciées (**biofilms**). Cette vie multicellulaire a probablement même été antérieure à la vie unicellulaire et a permis l'émergence de celle-ci.



Ensemble du matériel génétique d'une espèce codé par dans la majorité des cas par son ADN (exception de certains virus dont le génome est porté par des molécules d'ARN).

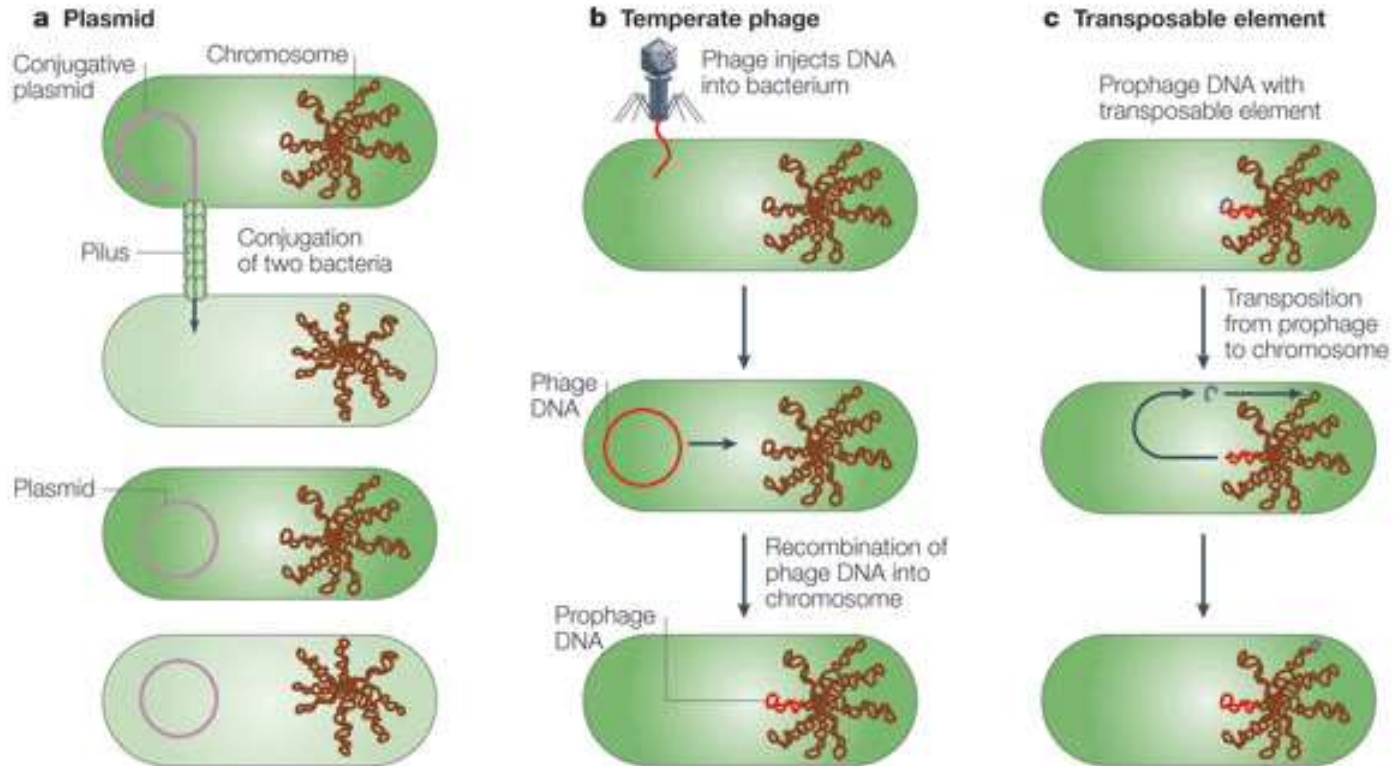
Chez les bactéries ou archaeae :

- génome en général contenu dans une molécule d'ADN circulaire -> un seul chromosome circulaire
- présence également de génomes extrachromosomiques contenu dans les plasmides
- des exceptions : existence de génomes linéaires (ex : *Streptomyces* pour les bactéries et *Methanobacterium thermoautotrophicum* pour les archaea) et existence de procaryotes possédant plusieurs chromosomes (2 ou 3, ex: les *Burkholderia* (3 chromosomes))

Chez les eucaryotes :

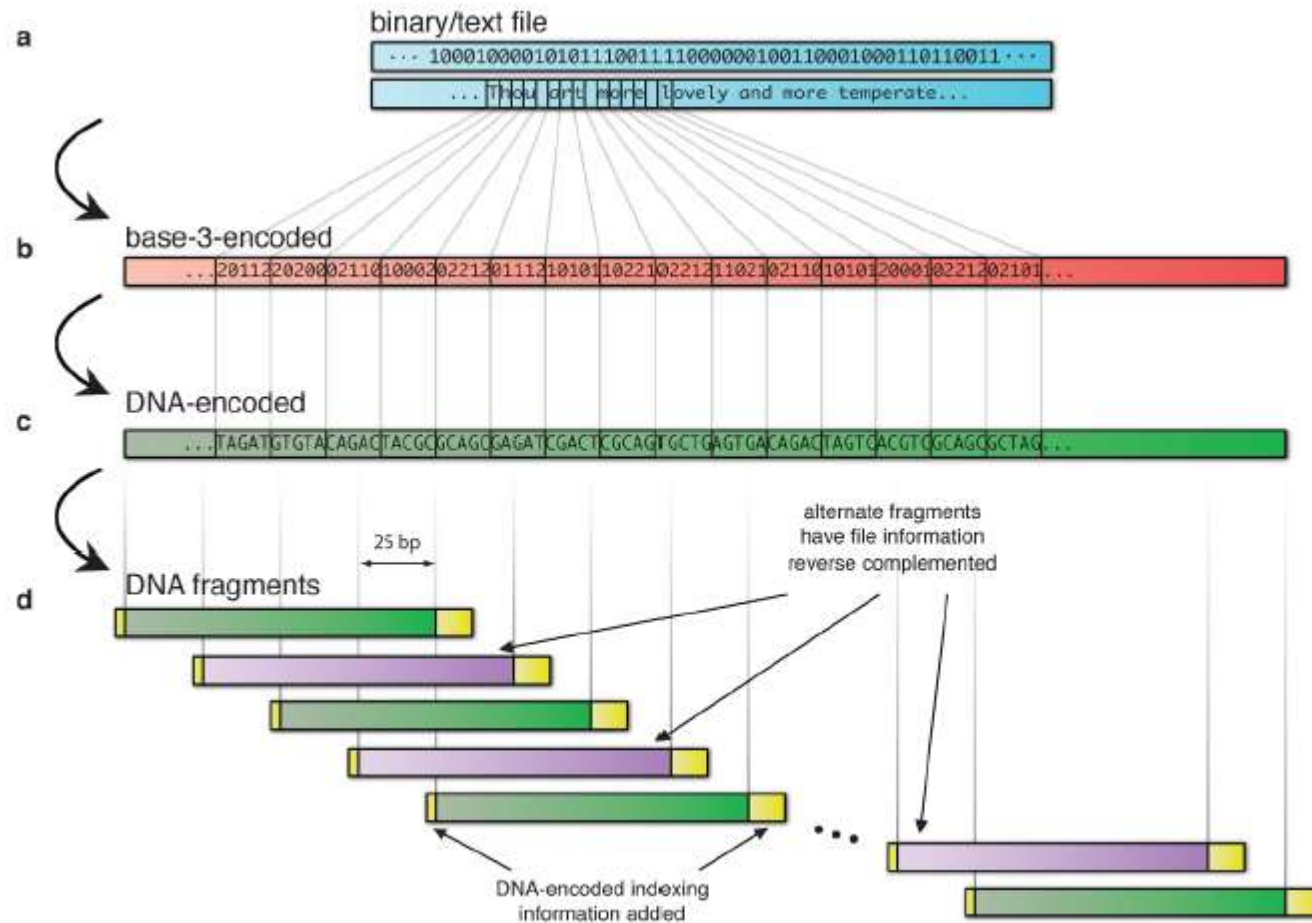
- génome nucléaire contenu dans le noyau et formé de plusieurs chromosomes (46 chez l'homme).
- génomes non nucléaires :
  - le génome mitochondrial contenu dans les mitochondries (chez la quasi-totalité des eucaryotes)
  - le génome chloroplastique contenu dans les chloroplastes (chez les algues et plantes supérieures)

# Eléments extrachromosomiques et plasticité du génome (transfert horizontal)



# ADN et stockage des données informatiques (Stabilité et volume de stockage minimum)

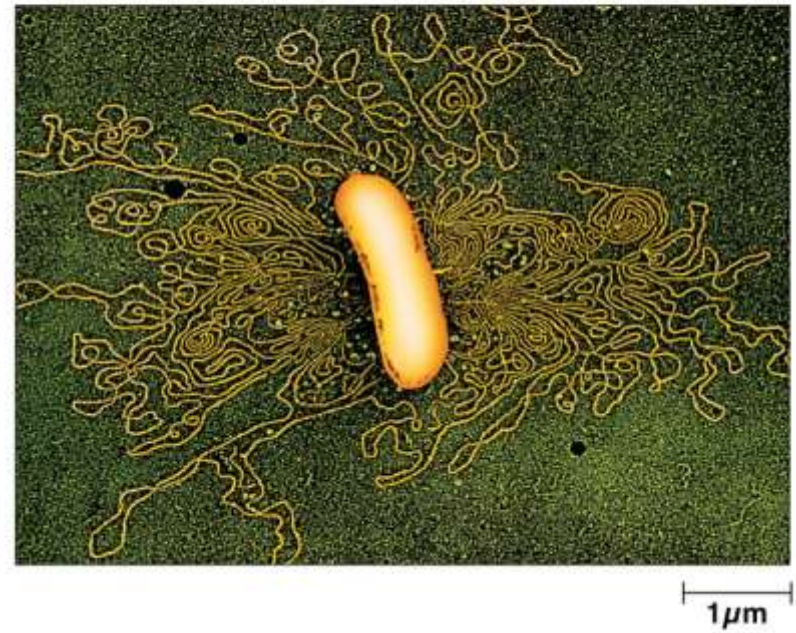
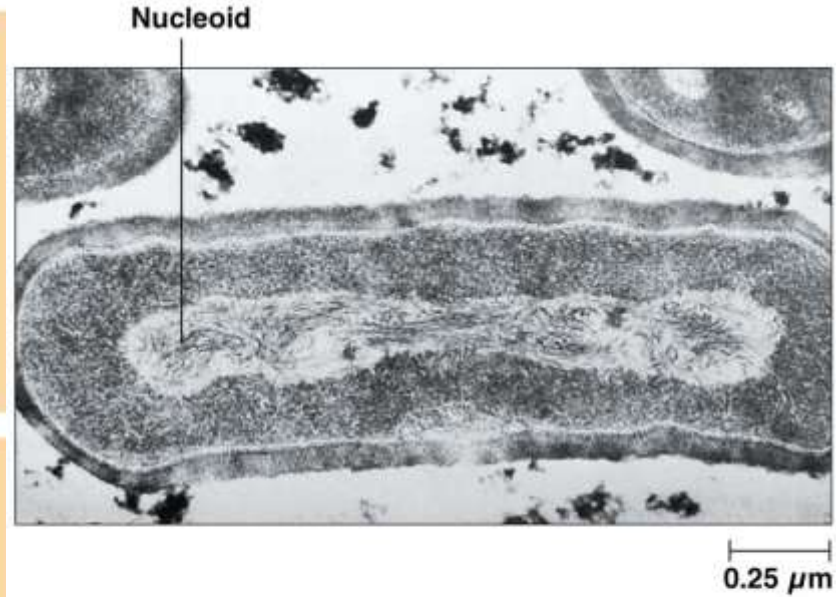
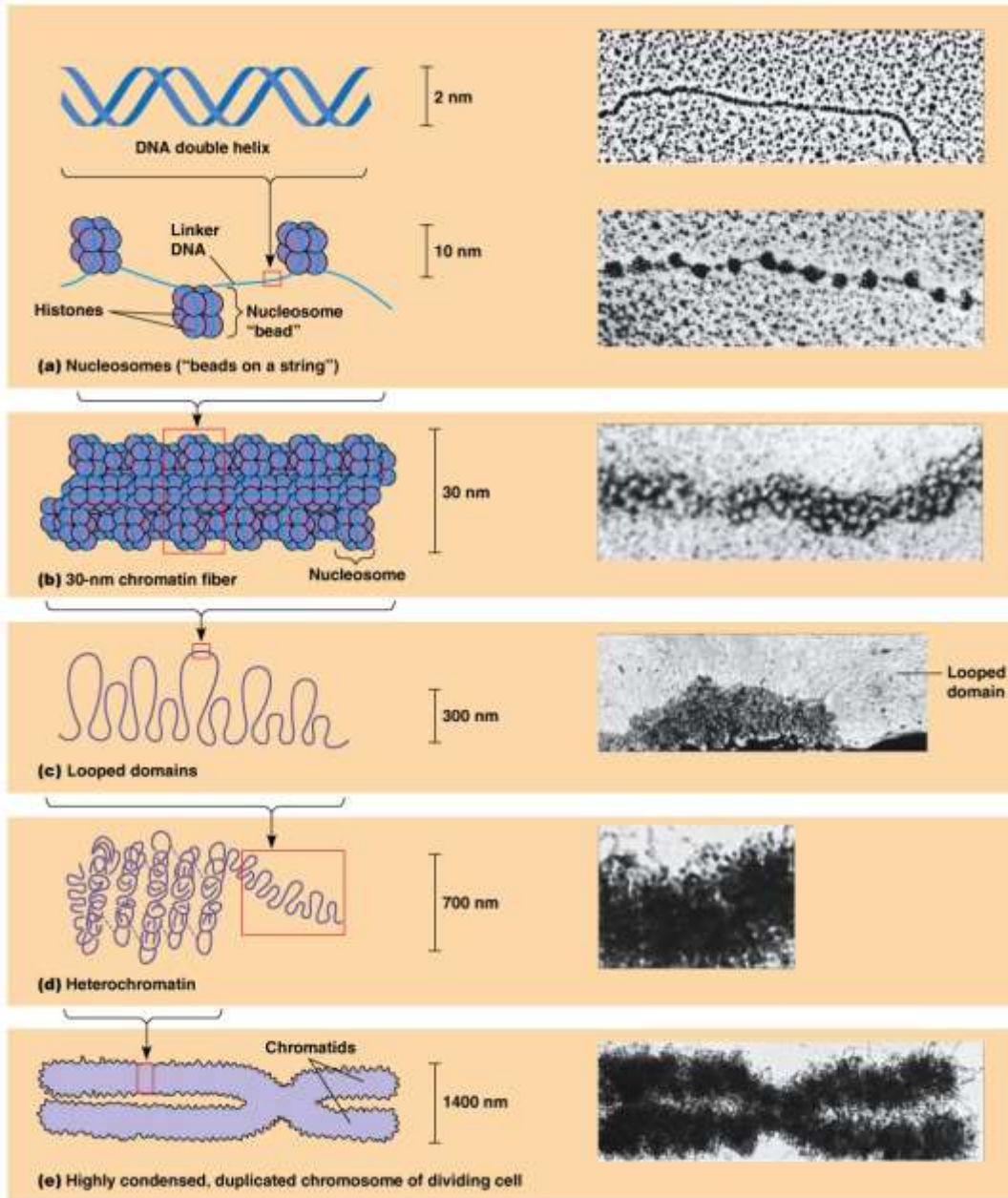
Church et al 2012 Science: 55 000 brins d'ADN qui contiennent l'information  
D'un livre de 300 pages, 50 000 mots et une dizaine d'illustrations ( $\sim 5 \cdot 10^6$  bits)  
Goldman et 2013 Nature:  $739 \cdot 10^6$  bits (plus de limite en terme de quantité)



*NB: le groupe de musique OK GO vient de sortir un album encodé dans l'ADN*



# Compaction et structure des chromosomes

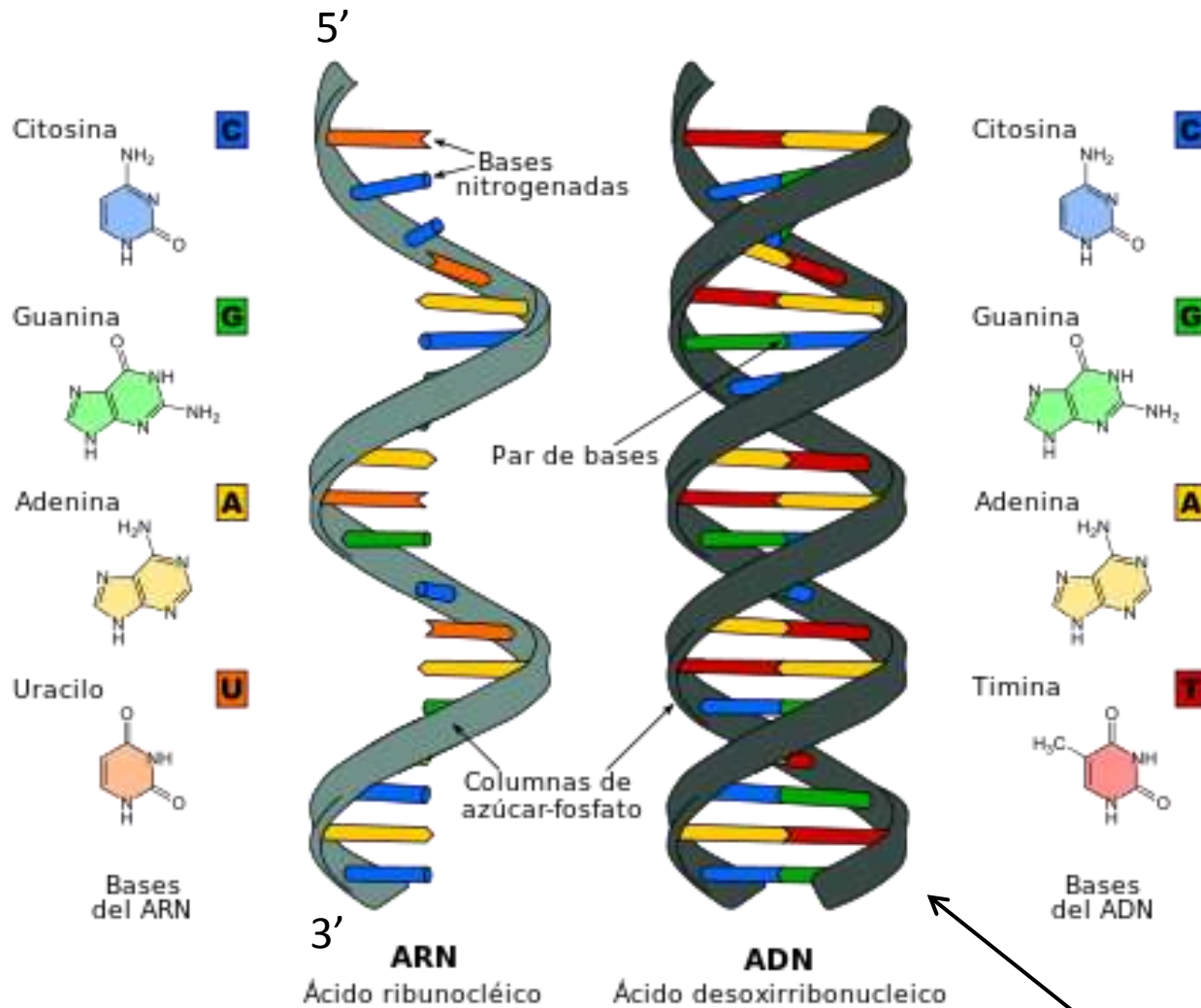


# Glossaire

---

- **ADN**: acide **d**ésoxyribonucléique
- **ARN**: acide ribonucléique
- **Génome**: ensemble du matériel génétique (ADN ou ARN)
- **Génomique**: la science qui étudie le génome
- **Taille du génome** = valeur **C** exprimée soit en **pg** (picogramme) soit en **Mb** (1 million de nucléotide) avec  $1 \text{ pg} = 978 \text{ Mb}$  (*NB: initialement la taille du génome faisait référence au nombre de gènes contenus dans le génome*)
- **Gène**: porte l'information pour coder une protéine ou un ARN

# Différences entre ADN et ARN



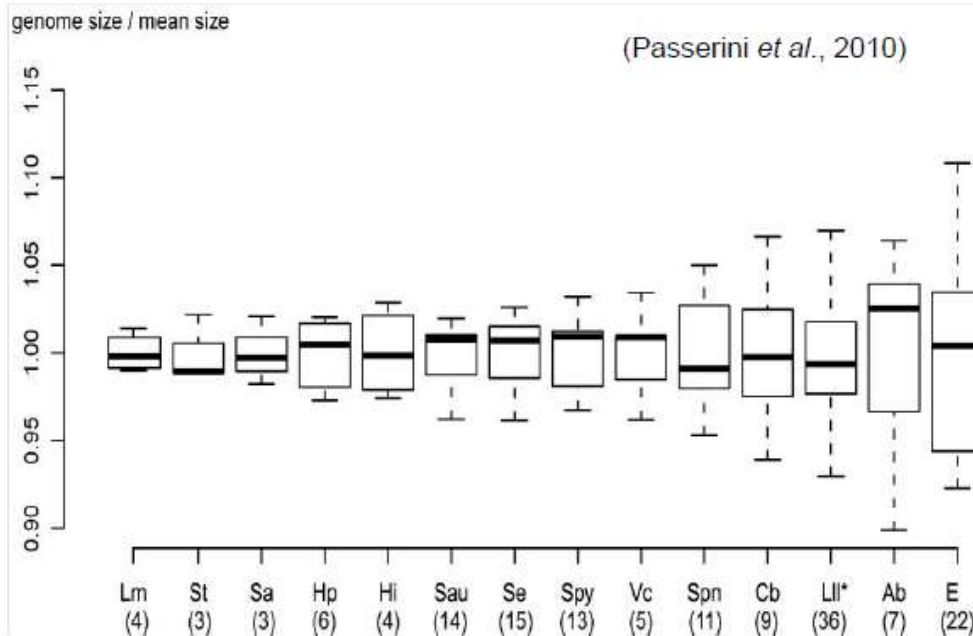
# Pas de corrélation apparente entre la taille du génome et la « complexité » d'un organisme: l'énigme de la valeur C

Organisme	Valeur de C (Mpb)	Nombre de gènes (codant pour une protéine)
Virus	0,013 ( <i>Myxovirus influenzae</i> -ARN_Mb)	11
	1,2 (mimivirus)	1260
Bactérie	0,816 ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> )	689
	4,64 ( <i>Escherichia coli</i> )	4243
	6,99 ( <i>Mycobacterium smegmatis</i> )	6 717
	0,49 ( <i>Nanoarchaeum equitans</i> )	536
Archée	1,77 ( <i>Pyrococcus abyssi</i> )	1 898
	3 ( <i>Sulfolobus solfataricus</i> )	2 977
Eucaryote	675 000 ( <i>Polychaos dubium</i> – amibe-)*	?
	2,9 ( <i>Encephalitozoon cuniculi</i> )**	1 996
	12 ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	5 863
	119 ( <i>Arabidopsis thaliana</i> )	27 379
	5000 ( <i>Zea mais</i> )	54 606
	3 400 ( <i>Mus musculus</i> )	30 000
3 400 ( <i>Homo sapiens</i> )	26 517	

# Notions de coregénome, pangénome et métagénome

Cependant, au sein d'une même espèce bactérienne, la taille du génome peut varier considérablement :

Exemple parmi 42 souches d'*Escherichia coli*, on observe une variation de la taille du génome allant de 2,6 Mb à 5,7 Mb



Lm, *L. monocytogenes*; St, *S. thermophilus*; Sa, *S. agalactiae*; Hp, *H. pylori*; Hi, *H. influenzae*; Sau, *S. aureus*; Se, *S. enterica*; Spy, *S. pyogenes*; Vc, *V. cholerae*; Spn, *S. pneumoniae*; Cb, *C. botulinum*; Lll, *L. lactis* subsp. *lactis*; Ab, *A. baumannii*; Ec, *E. coli*.

# Réplication et flux informationnel du matériel génétique

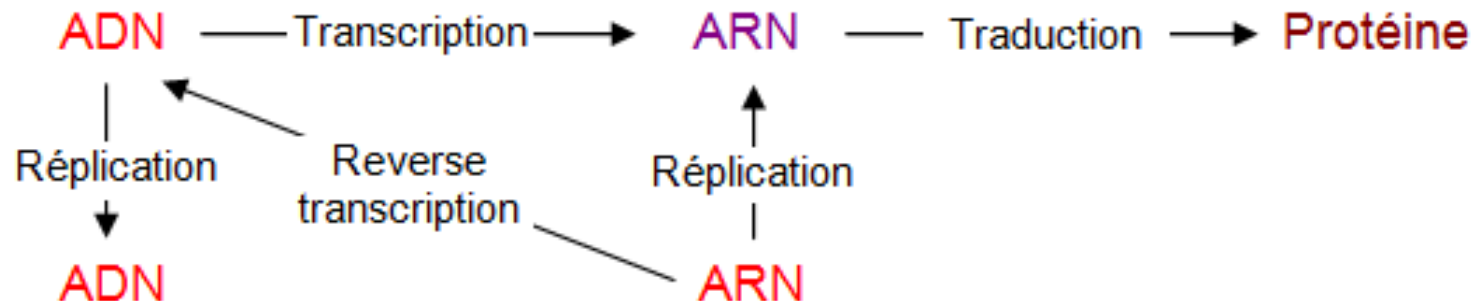
© Georges Dolisi

## ADN - ARN : Le dogme de WATSON

**ADN** — Transcription —> **ARNm** — Traduction —> **Protéine**

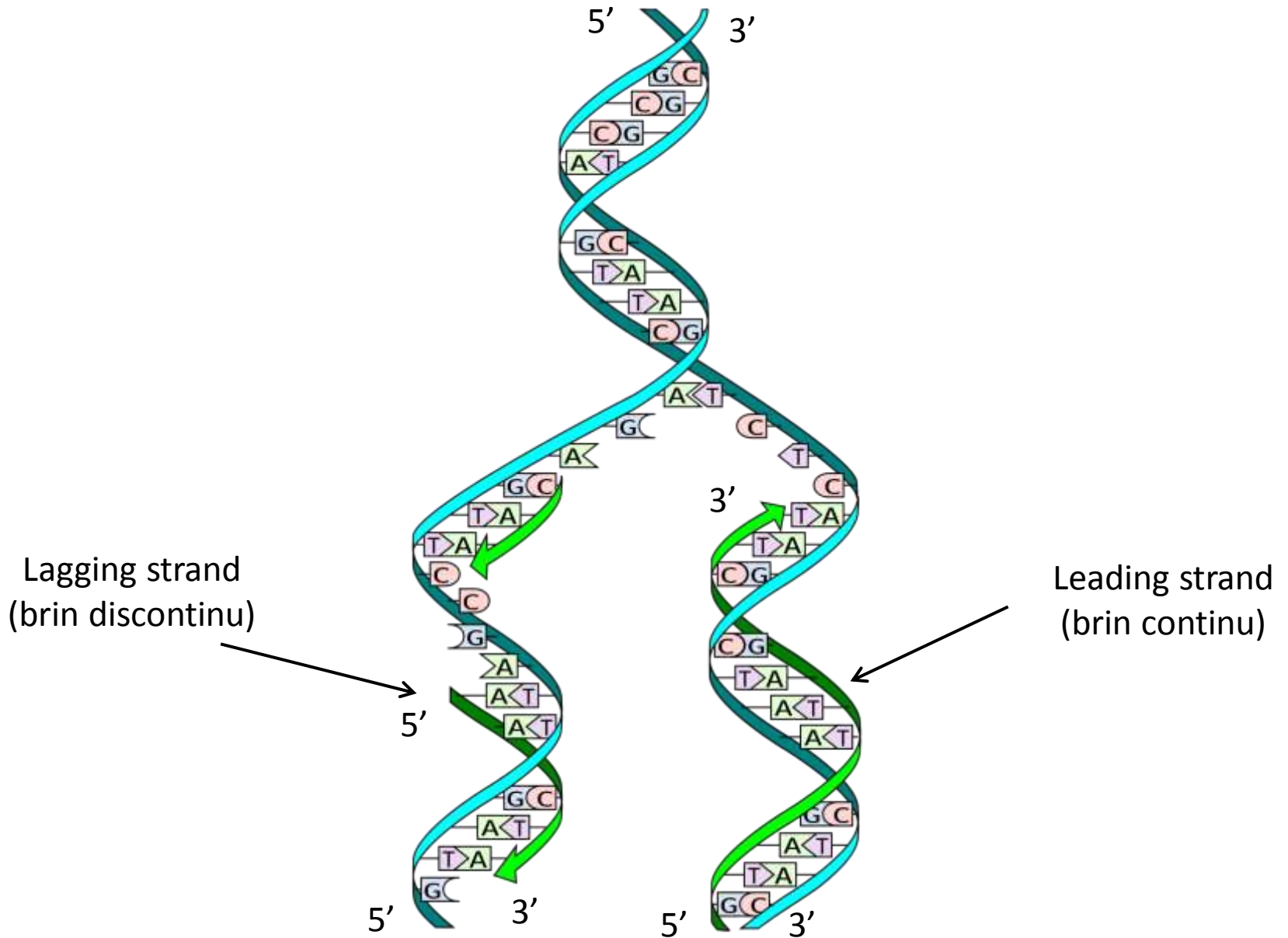
Pour coder la synthèse d'une protéine, l'ADN nucléaire doit être transcrit en ARNm (messenger) qui va sortir du noyau et sera traduit par les ribosomes du cytoplasme en polypeptides puis en protéine

## La version actuelle

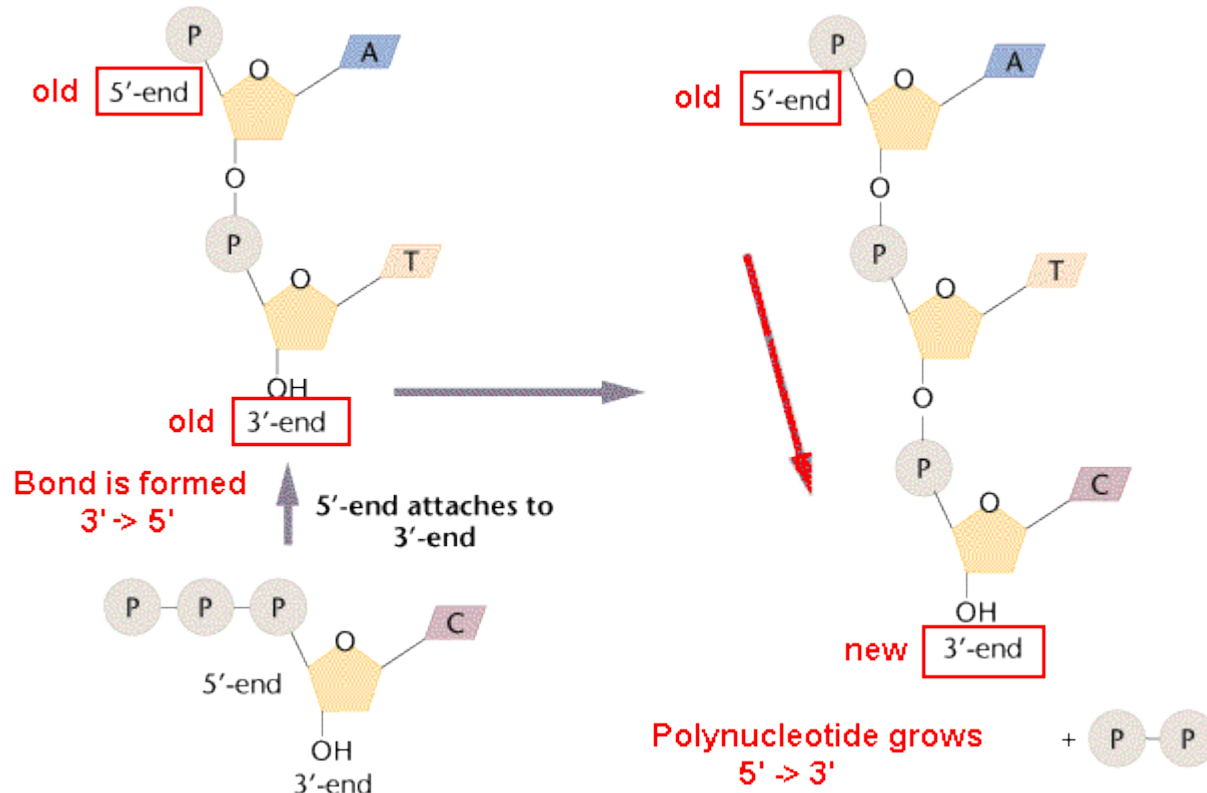


La version précédente est toujours valable, mais on sait en plus qu'un ARN peut se répliquer et, grâce à la reverse transcriptase, être transcrit en ADN puis transcrit en ARNm et traduit en protéine.

# La réplication semi-conservative du matériel génétique



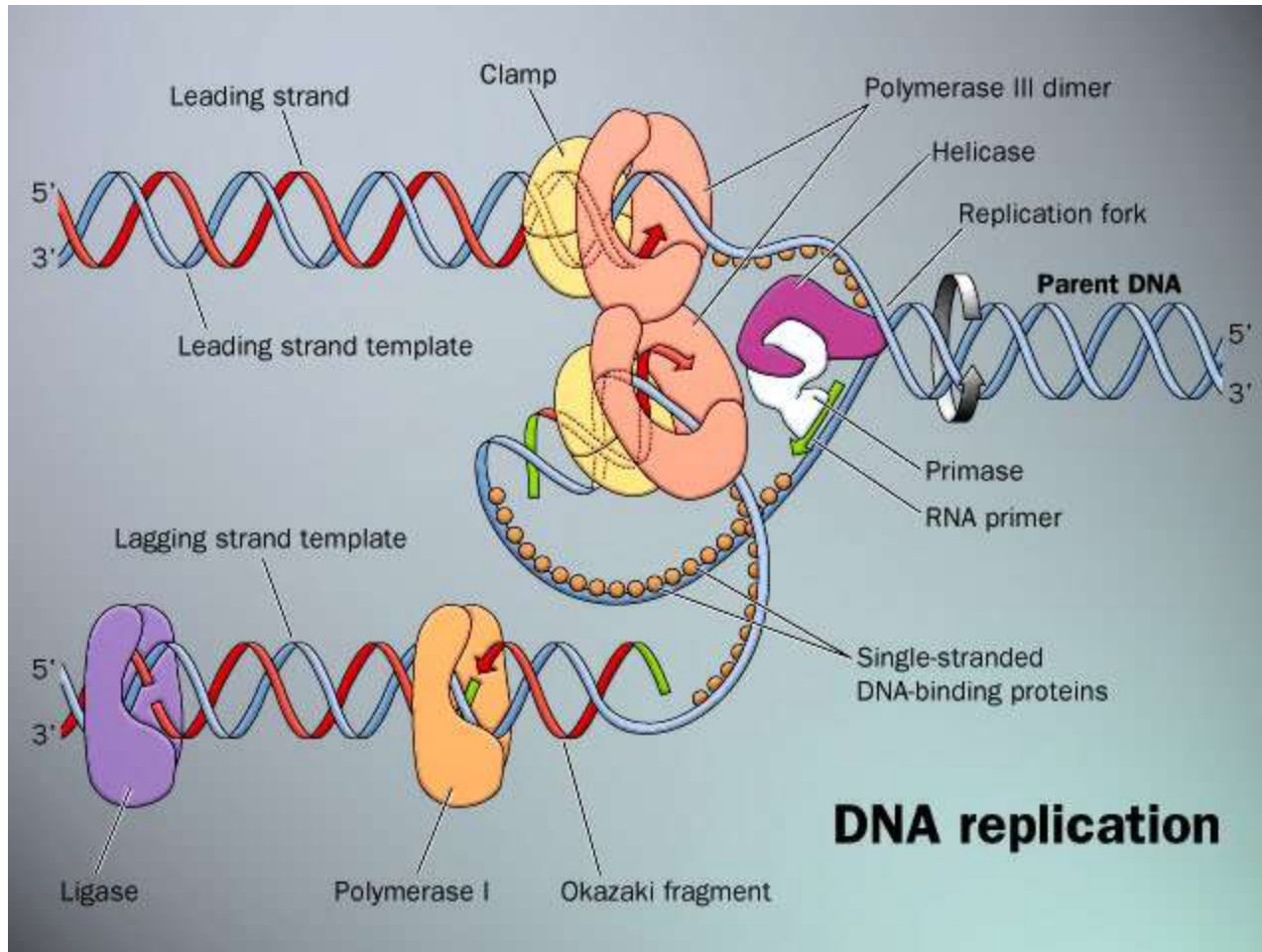
# Réaction de polymérisation de 5' vers 3'



(after Klug & Cummings 1997)



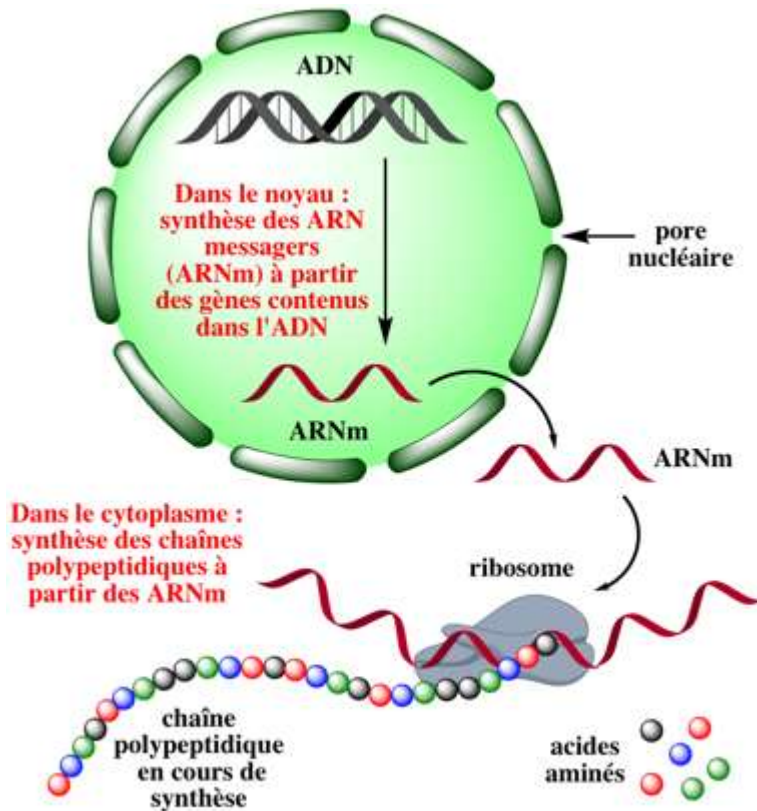
# L'enzymologie de la réplication est parfaitement connue



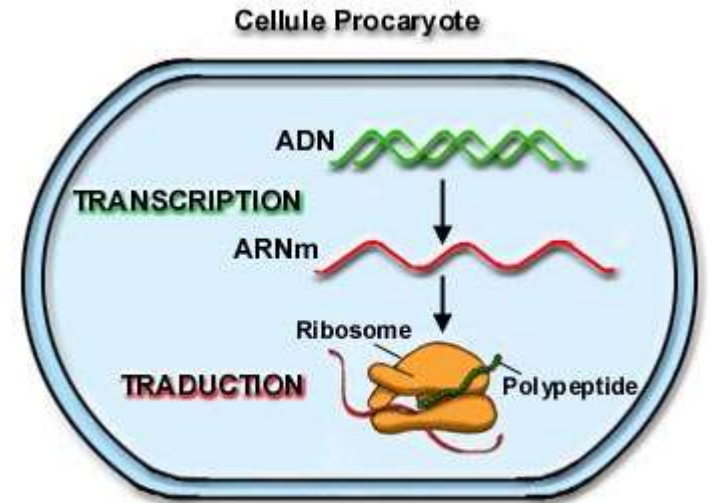
*NB: La réplication est fonctionnelle in vitro avec les composants purifiés –A. Kornberg-*

*NB: La réplication des archées est similaire à celle des eucaryotes*

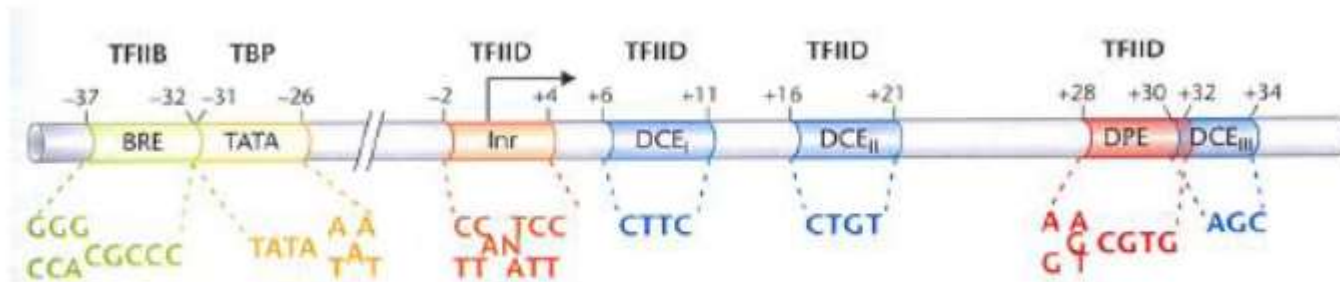
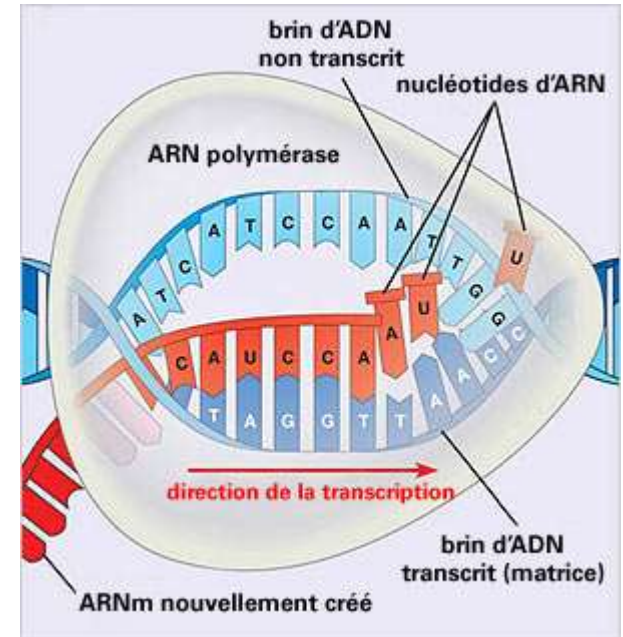
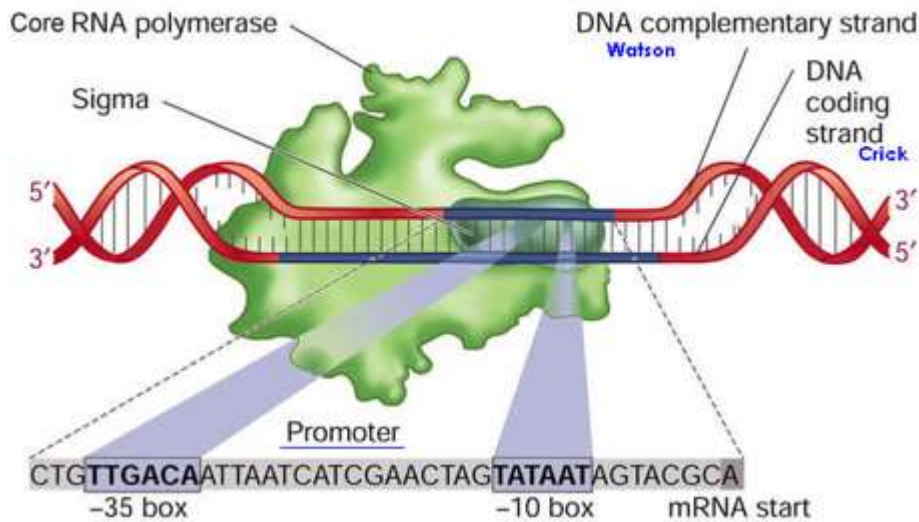
# Les particularités eucaryotes / procaryotes: couplage transcription-traduction chez les procaryotes



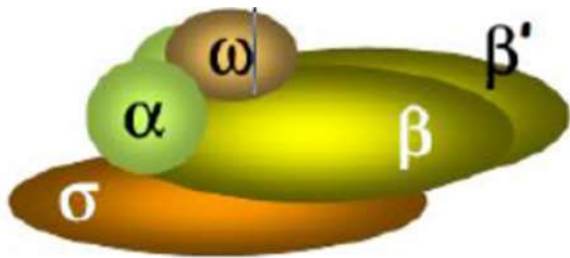
*E. Jaspard (2013)*



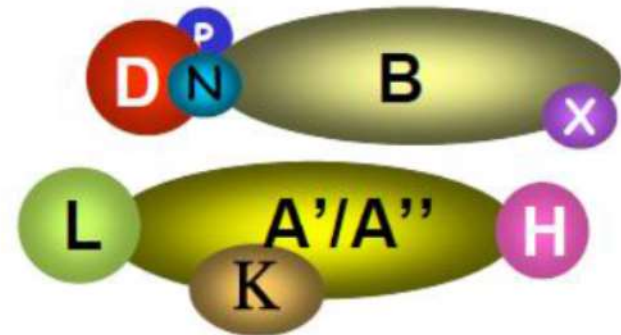
# La transcription: initiation/élongation/terminaison similarités et différences procaryote/eucaryote



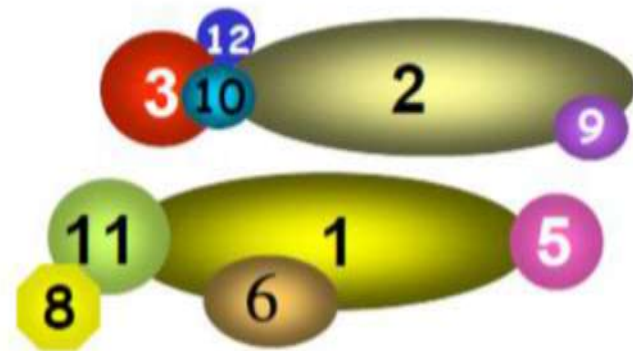
# L'enzymologie de la transcription est bien connue



ARN polymérase procaryote



ARN polymérase archaea



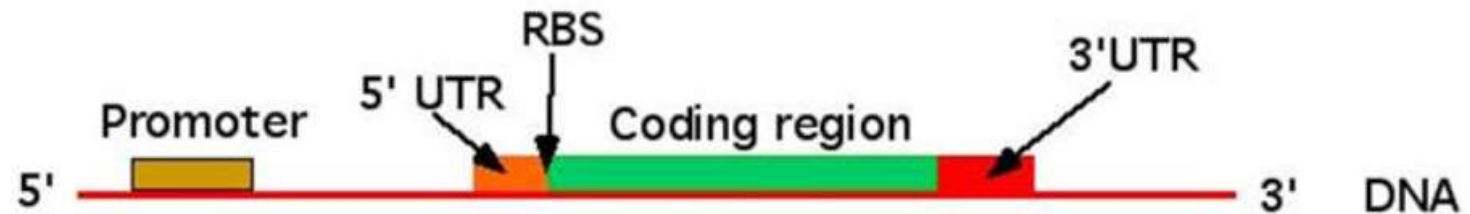
ARN polymérase eucaryote

# Notion de gène

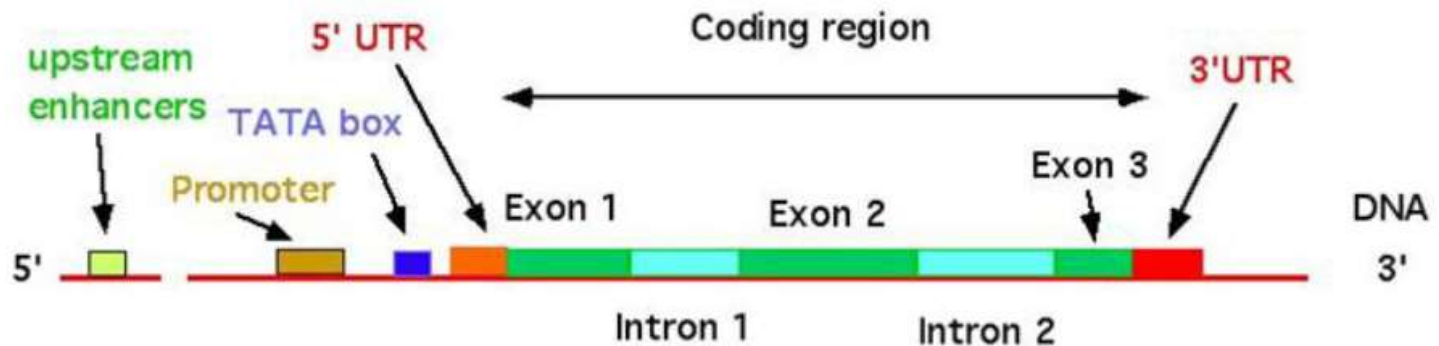
(porte l'information pour coder une protéine ou un ARN)

Structure du gène :

Procaryote

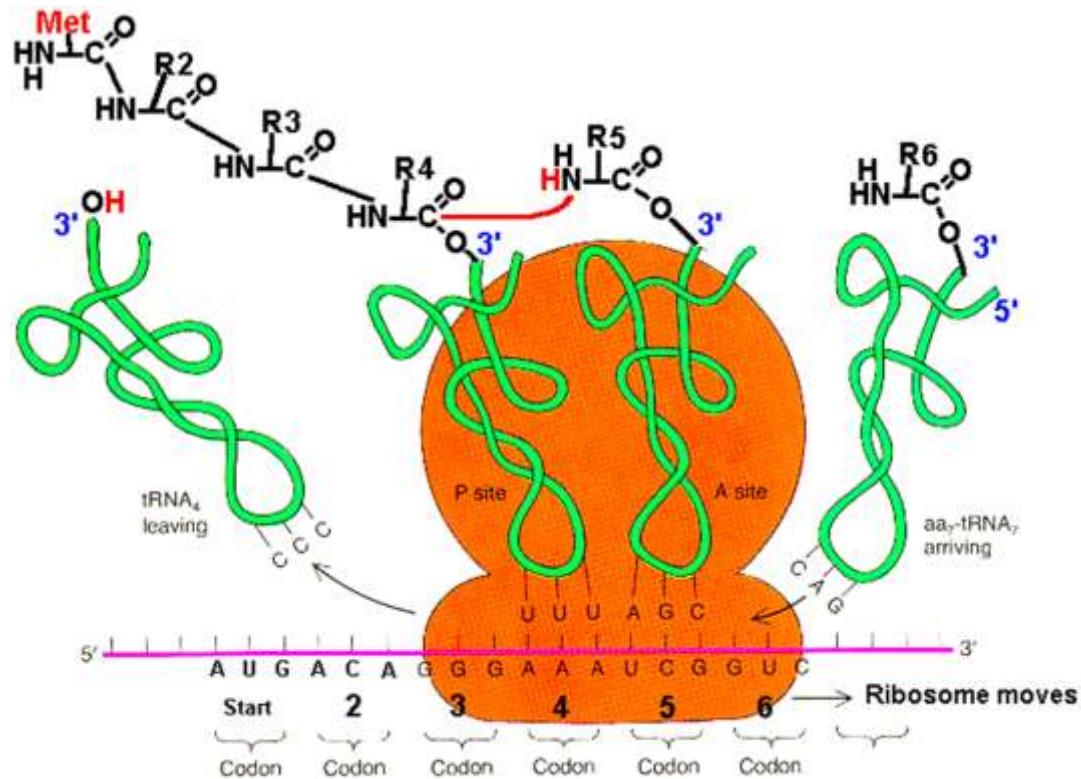


Eucaryote

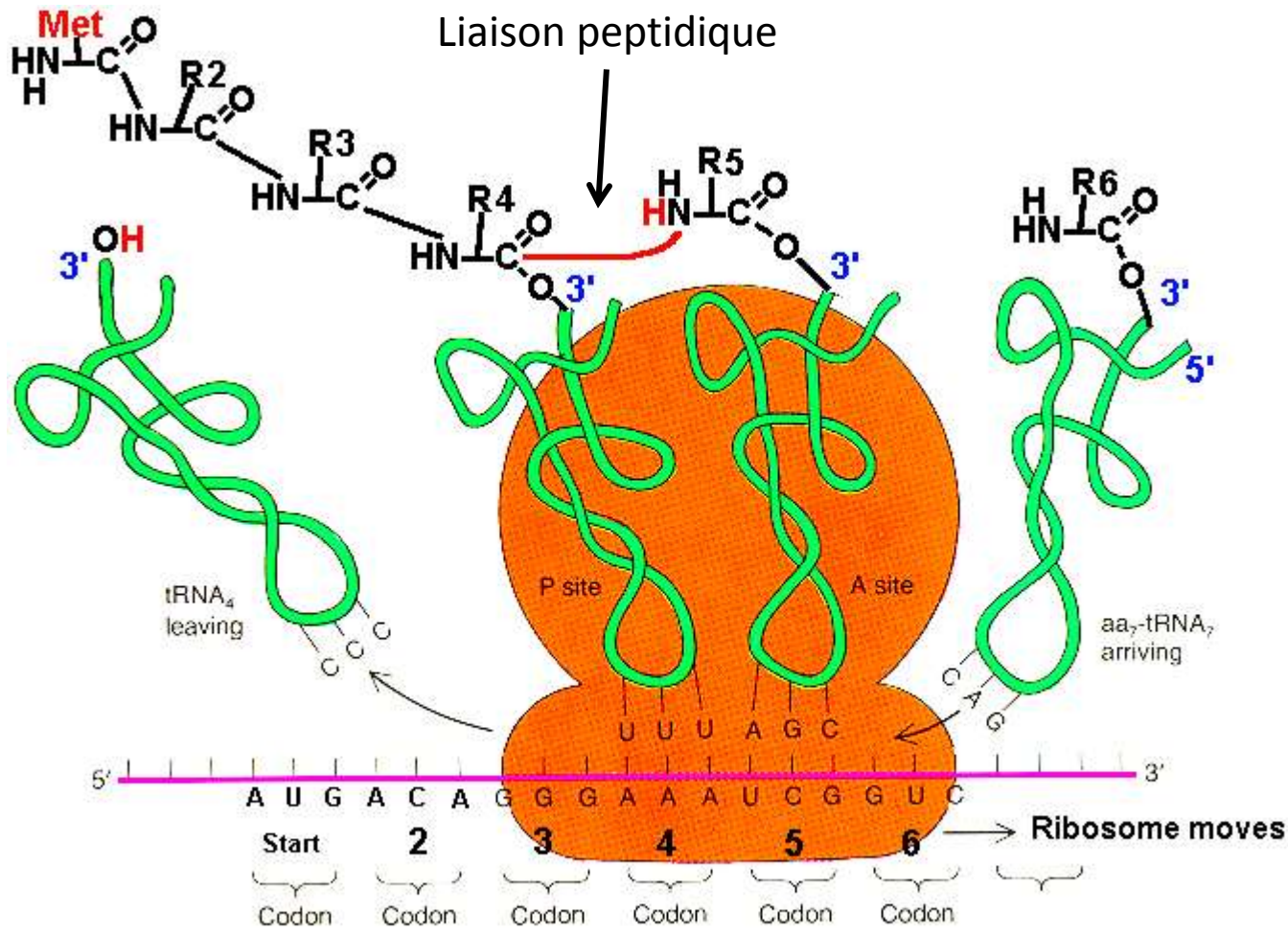


# La transcription génère différents acides ribonucléiques (ARN)

- **ARNm**: porte l'information stockée dans l'ADN pour la synthèse des protéines
- **ARNr**: constitue le ribosome, la machine qui permet de lire l'information et de synthétiser la protéine correspondante
- **ARNt**: permet de traduire l'information de l'ARNm en acides aminés
- **ARNnc**: éléments régulateur de l'expression génique ou de l'activité enzymatique



# Le ribosome est un complexe ARN-Protéine qui permet avec les ARNt de traduire l'ARNm en protéine



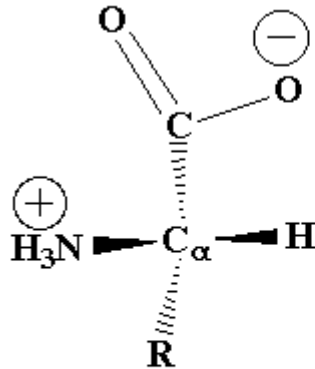
Modified from Griffiths et al., AN INTRODUCTION TO GENETIC ANALYSIS, 6th Ed., W.H. Freeman & Co., 1996.

# Le code génétique est un code dégénéré à 3 bases

		Second Letter					
		T	C	A	G		
First Letter	T	TTT } Phe TTC } TTA } Leu TTG }	TCT } TCC } Ser TCA } TCG }	TAT } Tyr TAC } TAA Stop TAG Stop	TGT } Cys TGC } TGA Stop TGG Trp	T	C
	C	CTT } CTC } Leu CTA } CTG }	CCT } CCC } Pro CCA } CCG }	CAT } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGT } CGC } Arg CGA } CGG }	T	C
	A	ATT } ATC } Ile ATA } ATG Met	ACT } ACC } Thr ACA } ACG }	AAT } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGT } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	T	C
	G	GTT } GTC } Val GTA } GTG }	GCT } GCC } Ala GCA } GCG }	GAT } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGT } GGC } Gly GGA } GGG }	T	C
						A	G

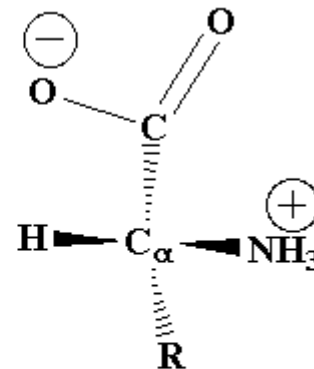


# Bien qu'il existe chimiquement deux isomères stéréochimiques (énantiomères) des acides aminés, le vivant n'a sélectionné que la forme L : question sur l'origine de la vie



acide aminé L

R = chaîne latérale



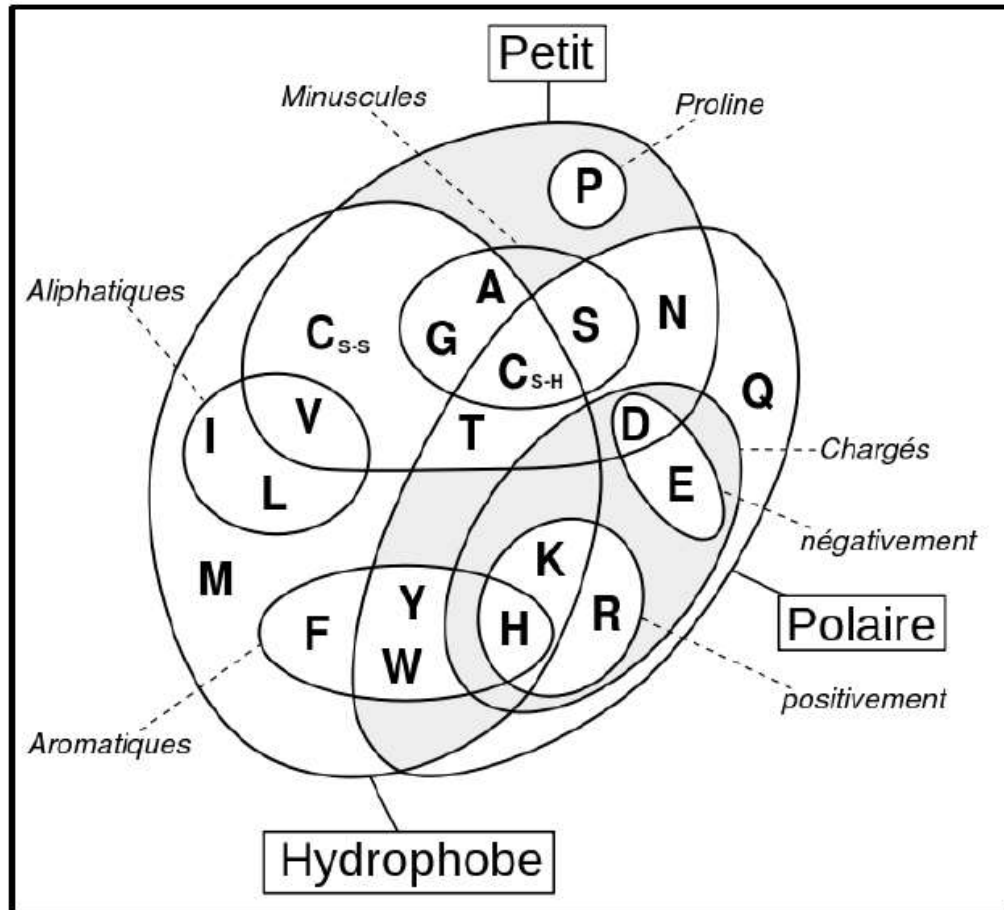
acide aminé D

*E. Jaspard (2005)*

*NB: Il existe des formes D dans l'enveloppe de certains microorganismes*

*NB: 20 acides aminés retrouvés dans tous les organismes*

# Les acides aminés ont des propriétés physico-chimique qui vont dicter la structure/fonction des protéines



Acide aminé polaire ou hydrophile, localisé le plus souvent à la surface des protéines (certains sont chargés)

Acide aminé hydrophobe ou apolaire ou aliphatique tendent à occuper le cœur de la protéine.

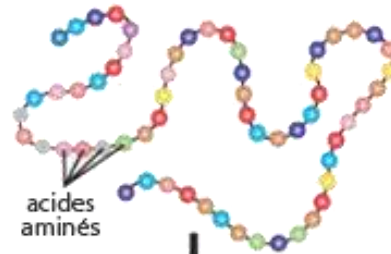
Les acides aminés aromatiques possèdent un cycle dans leur chaîne latérale.

La cystéine permet d'établir des ponts disulfures

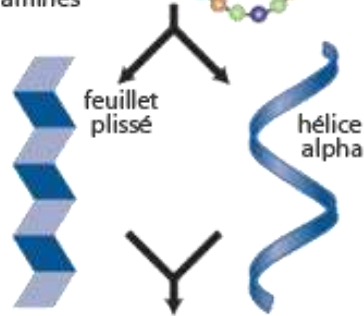
Diagramme de Venn des propriétés des acides aminés

# La structure des protéines est déterminée par les propriétés physico-chimiques des acides aminés

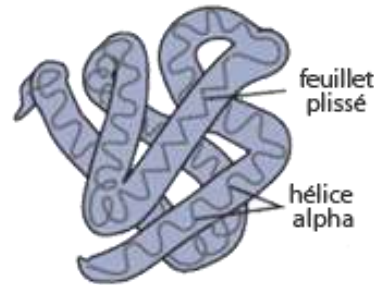
Etapes de l'organisation d'une protéine



*Structure primaire d'une protéine est la séquence d'une chaîne d'acides aminés.*



*Structure secondaire d'une protéine se produit quand la séquence d'acides aminés est reliée par des liaisons d'hydrogène.*



*Structure tertiaire d'une protéine se produit quand certaines attractions se présentent entre les hélices alpha et les feuillets plissés.*



*Structure quaternaire d'une protéine est une protéine composée de plus d'une chaîne d'acides aminés.*

# Biologie des systèmes

---

- **Objectif:** modéliser le comportement dynamique de systèmes biologiques entiers (quelque soit le niveau du système) de manière quantitative et prédictive
- **S'appuie sur les sciences en -ique** [**Génomique** (étudie les génomes dans leur globalité), **Transcriptomique** (étudie l'ensemble des transcrits), **Protéomique** (étudie l'ensemble des protéines), **Métabolomique** (étudie le métabolisme dans sa globalité...)]. Nécessite de générer de manière exhaustive des données donc s'appuie sur des **technologies à haut-débit**
- Traitement des données: Biologistes, **(Bio)informatique** et Mathématiques...(chercheurs, ingénieurs, médecins...)

# La biologie des systèmes de *M. tuberculosis*: une collaboration à l'échelle planétaire

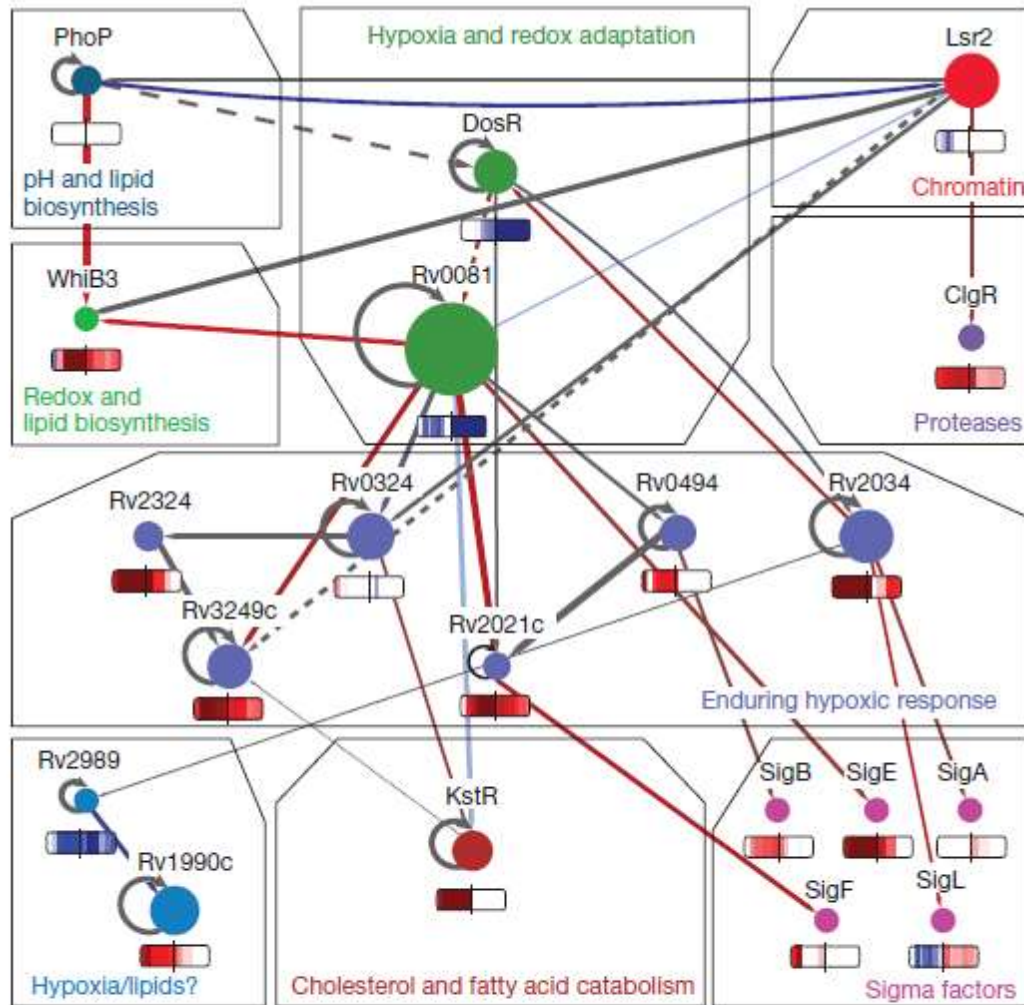
---

## The *Mycobacterium tuberculosis* regulatory network and hypoxia

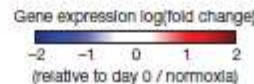
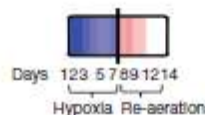
James E. Galagan<sup>1,2,3,4</sup>, Kyle Minch<sup>5\*</sup>, Matthew Peterson<sup>1\*</sup>, Anna Lyubetskaya<sup>3\*</sup>, Elham Azizi<sup>3\*</sup>, Lindsay Sweet<sup>6\*</sup>, Antonio Gomes<sup>3\*</sup>, Tige Rustad<sup>5</sup>, Gregory Dolganov<sup>7</sup>, Irina Glotova<sup>3</sup>, Thomas Abeel<sup>4,8</sup>, Chris Mahwinney<sup>1</sup>, Adam D. Kennedy<sup>9</sup>, René Allard<sup>10</sup>, William Brabant<sup>5</sup>, Andrew Krueger<sup>1</sup>, Suma Jaini<sup>1</sup>, Brent Honda<sup>1</sup>, Wen-Han Yu<sup>1</sup>, Mark J. Hickey<sup>5</sup>, Jeremy Zucker<sup>4</sup>, Christopher Garay<sup>1</sup>, Brian Weiner<sup>4</sup>, Peter Sisk<sup>4</sup>, Christian Stolte<sup>4</sup>, Jessica K. Winkler<sup>5</sup>, Yves Van de Peer<sup>8</sup>, Paul Iazzetti<sup>1</sup>, Diogo Camacho<sup>1</sup>, Jonathan Dreyfuss<sup>1</sup>, Yang Liu<sup>7</sup>, Anca Dorhoi<sup>11</sup>, Hans-Joachim Mollenkopf<sup>12</sup>, Paul Drogaris<sup>10</sup>, Julie Lamontagne<sup>10</sup>, Yiyong Zhou<sup>10</sup>, Julie Piquenot<sup>10</sup>, Sang Tae Park<sup>2</sup>, Sahadevan Raman<sup>2</sup>, Stefan H. E. Kaufmann<sup>11</sup>, Robert P. Mohn<sup>9</sup>, Daniel Chelsky<sup>10</sup>, D. Branch Moody<sup>6</sup>, David R. Sherman<sup>5,13</sup> & Gary K. Schoolnik<sup>7,14</sup>

**We have taken the first steps towards a complete reconstruction of the *Mycobacterium tuberculosis* regulatory network**

# Réseau de régulation mis en oeuvre par *M. tuberculosis* pour l'adaptation à un stress hypoxique



Line thickness : peak height/TF maximum — 1.0 — 0.5



Privilégier l'étude de Rv0081?

Galagan et al Nature 2013

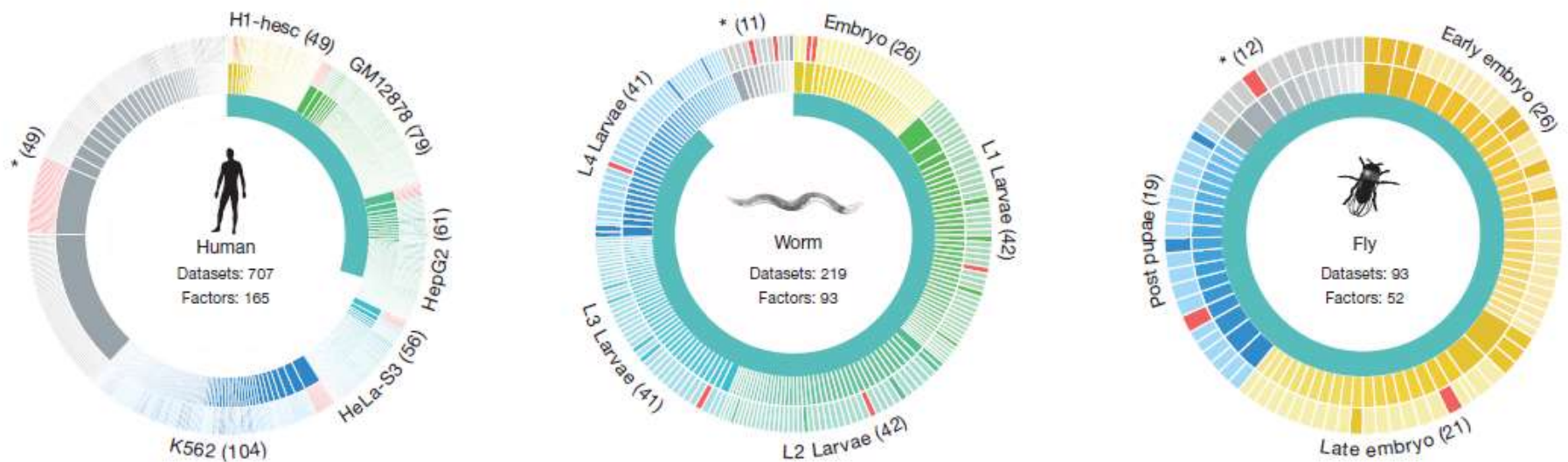
# La Bioinformatique au cœur des projets ENCODE/modENCODE

---

- The [Encyclopedia of DNA Elements](#) (ENCODE) Consortium is an international collaboration of research groups funded by the National **Human Genome** Research Institute ([NHGRI](#)). The goal of ENCODE is to build a **comprehensive** parts list of **functional elements in the human genome**, including elements that act at the **protein and RNA levels**, and **regulatory elements** that control cells and **circumstances in which a gene is active**.
- The modENCODE Project, **Model Organism ENCYclopedia Of DNA Elements**,

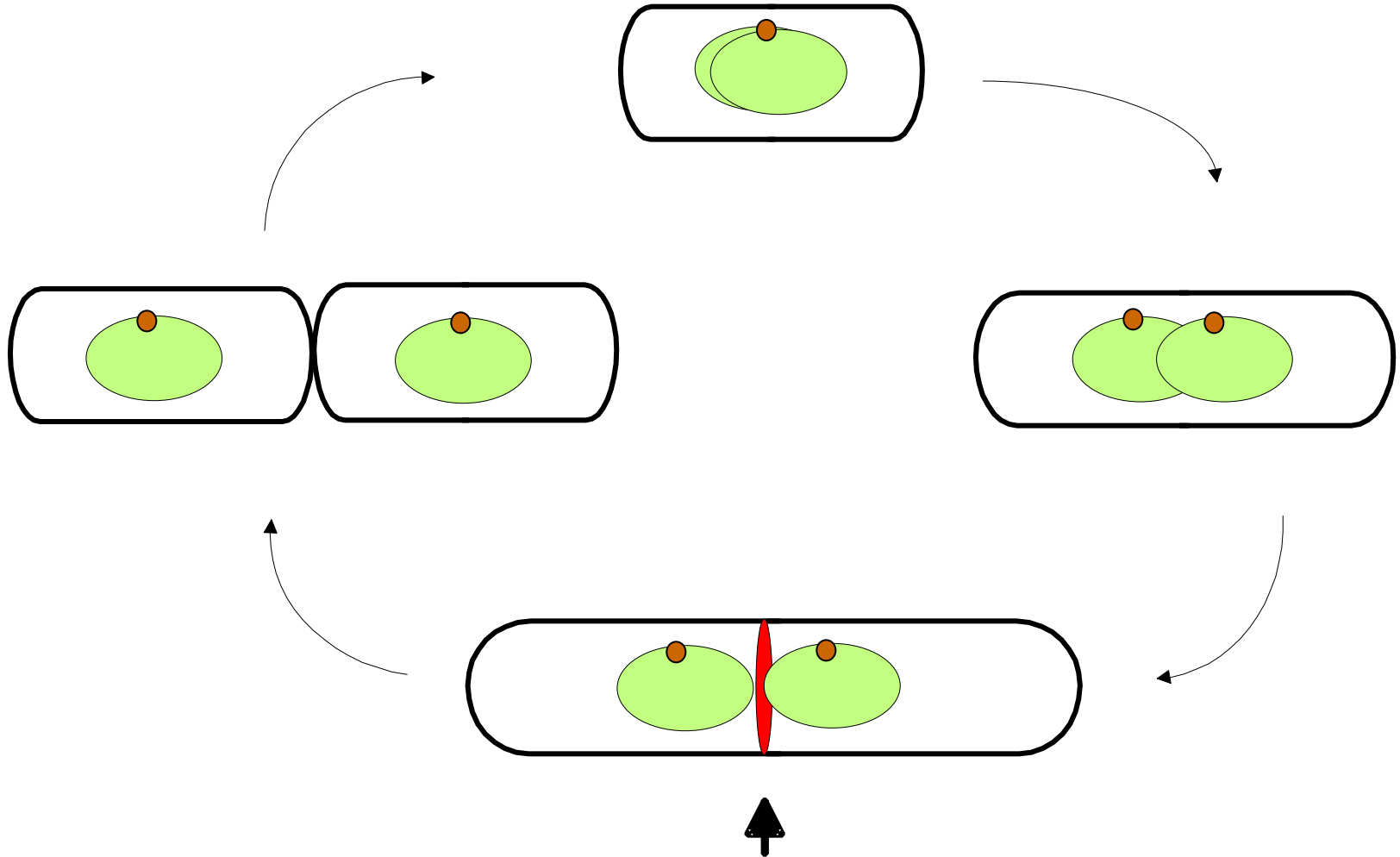
# Comparative analysis of regulatory information and circuits across distant species

Alan P. Boyle<sup>1\*</sup>, Carlos L. Araya<sup>1\*</sup>, Cathleen Brdlik<sup>1</sup>, Philip Cayting<sup>1</sup>, Chao Cheng<sup>2</sup>, Yong Cheng<sup>1</sup>, Kathryn Gardner<sup>3</sup>, LaDeana W. Hillier<sup>4</sup>, Judith Janette<sup>3</sup>, Lixia Jiang<sup>1</sup>, Dionna Kasper<sup>3</sup>, Trupti Kawli<sup>1</sup>, Pouya Kheradpour<sup>6</sup>, Anshul Kundaje<sup>5,6</sup>, Jingyi Jessica Li<sup>7,8</sup>, Lijia Ma<sup>4</sup>, Wei Niu<sup>3</sup>, E. Jay Rehm<sup>9</sup>, Joel Rozowsky<sup>2</sup>, Matthew Slattery<sup>9</sup>, Rebecca Spokony<sup>9</sup>, Robert Terrell<sup>4</sup>, Dionne Vafeados<sup>4</sup>, Daifeng Wang<sup>2</sup>, Peter Weisdepp<sup>4</sup>, Yi-Chieh Wu<sup>6</sup>, Dan Xie<sup>1</sup>, Koon-Kiu Yan<sup>2</sup>, Elise A. Feingold<sup>10</sup>, Peter J. Good<sup>10</sup>, Michael J. Pazin<sup>10</sup>, Haiyan Huang<sup>7</sup>, Peter J. Bickel<sup>7</sup>, Steven E. Brenner<sup>11,12</sup>, Valerie Reinke<sup>3</sup>, Robert H. Waterston<sup>4</sup>, Mark Gerstein<sup>2</sup>, Kevin P. White<sup>9</sup>§, Manolis Kellis<sup>6</sup>§ & Michael Snyder<sup>1</sup>§

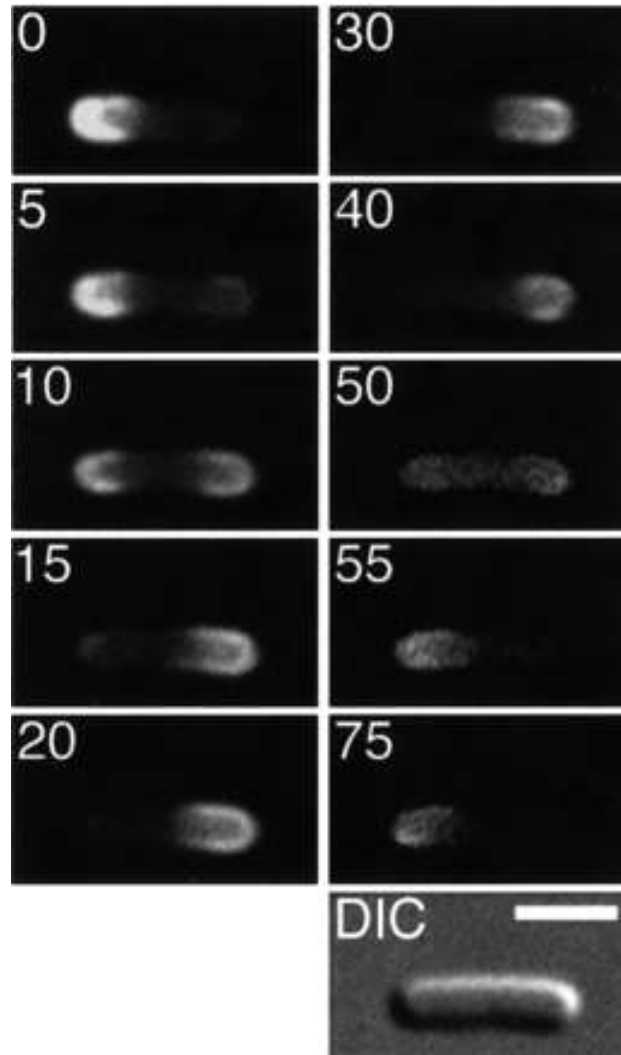




# Objectif premier d'un organisme: Répliquer son patrimoine génétique ET le transmettre à sa descendance : exemple du cycle bactérien



# Hétérogénéité et dynamique intracellulaires: maîtrise du temps et de la distance?



$\tau > 200$  min

Hale *et al.*, 2001

Comment un système peut-il osciller  
pour définir un compartiment  
cellulaire?

# Simulation in silico du comportement dynamique des protéines Min & FtsZ

---

- L'ATPase MinD s'autoassemble de manière autocatalytique sur la membrane et recrute MinC (l'inhibiteur de FtsZ) et MinE (le facteur de spécificité topologique nécessaire à l'oscillation de MinC/D)
- Une accumulation locale de MinE est générée par une réaction formatrice de motifs basée sur un auto-enrichissement local et un effet à distance antagoniste
- MinE décroche MinD de la membrane causant sa propre déstabilisation et un déplacement vers des concentrations plus élevées de MinD

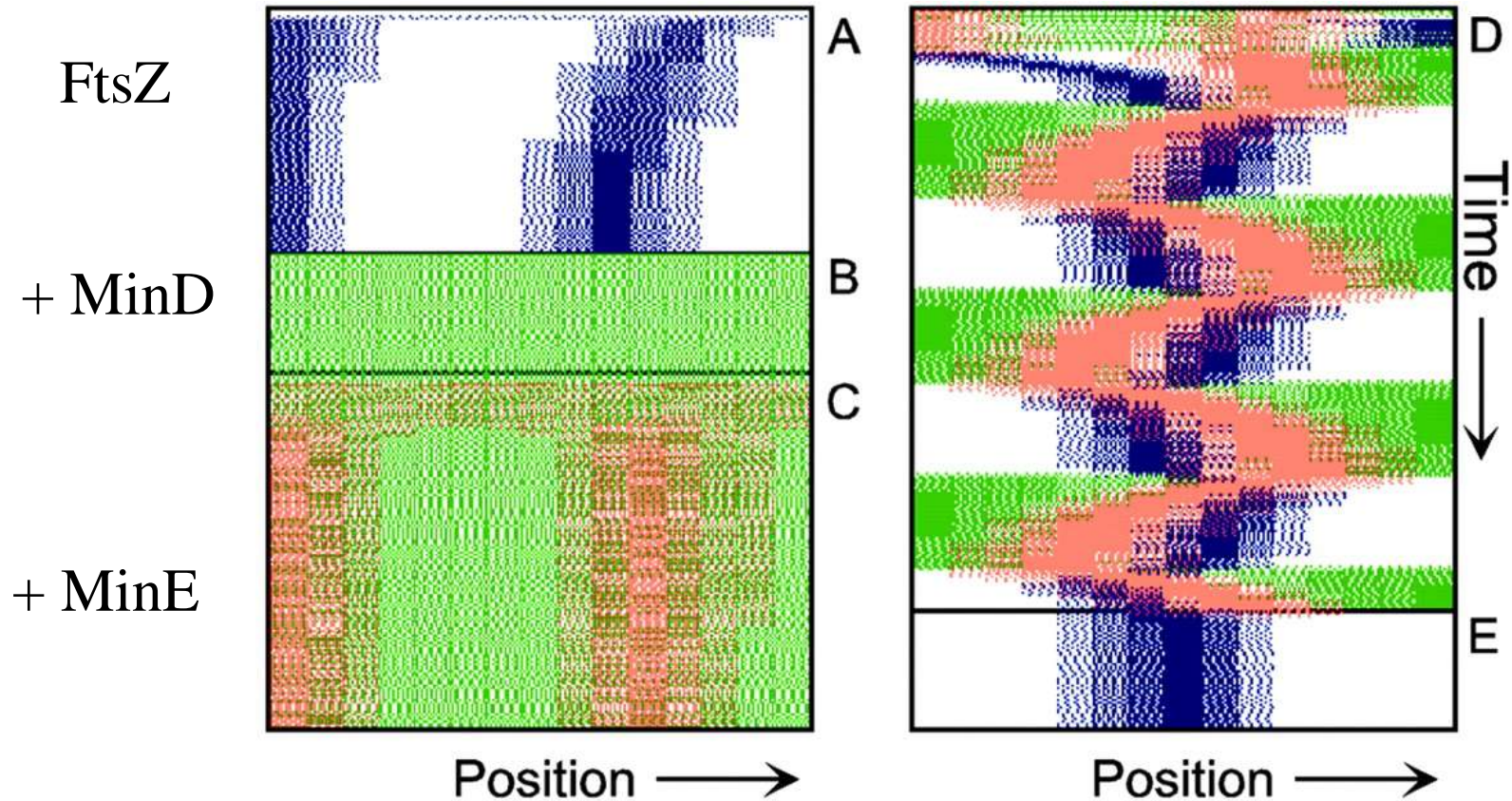
*NB: Basé sur les travaux de Turing (1952) montrant que des interactions entre deux substances possédant des vitesses de diffusion différentes peuvent générer des motifs*

# Traduction en équation

---

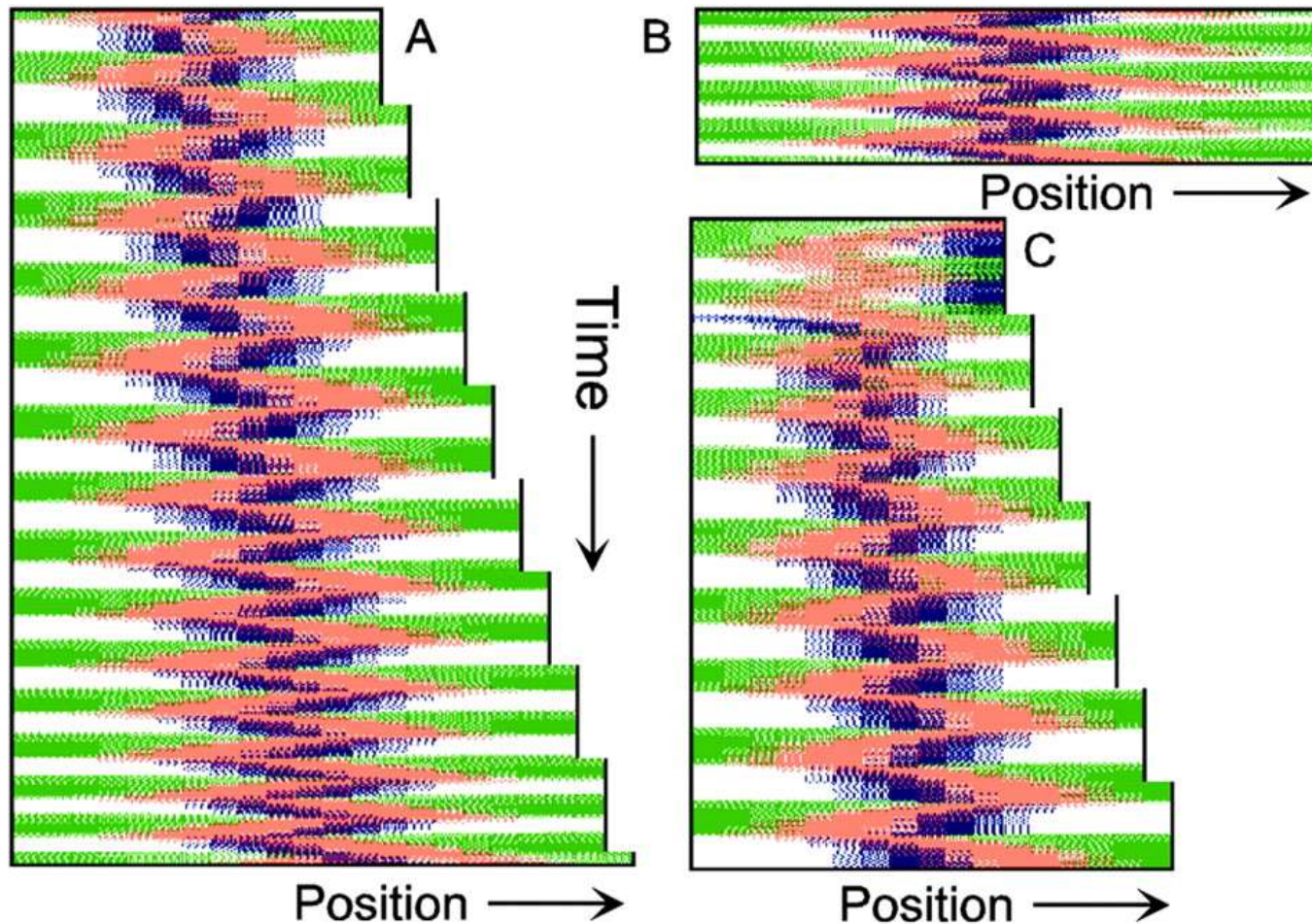
- $dFtsZ/dt$ ,  $dMinD/dt$ ,  $dMinE/dt$ ,  $f$ (protéine associée à la membrane/protéine cytoplasmique, fraction de MinD décrochée par MinE.....)

# Application



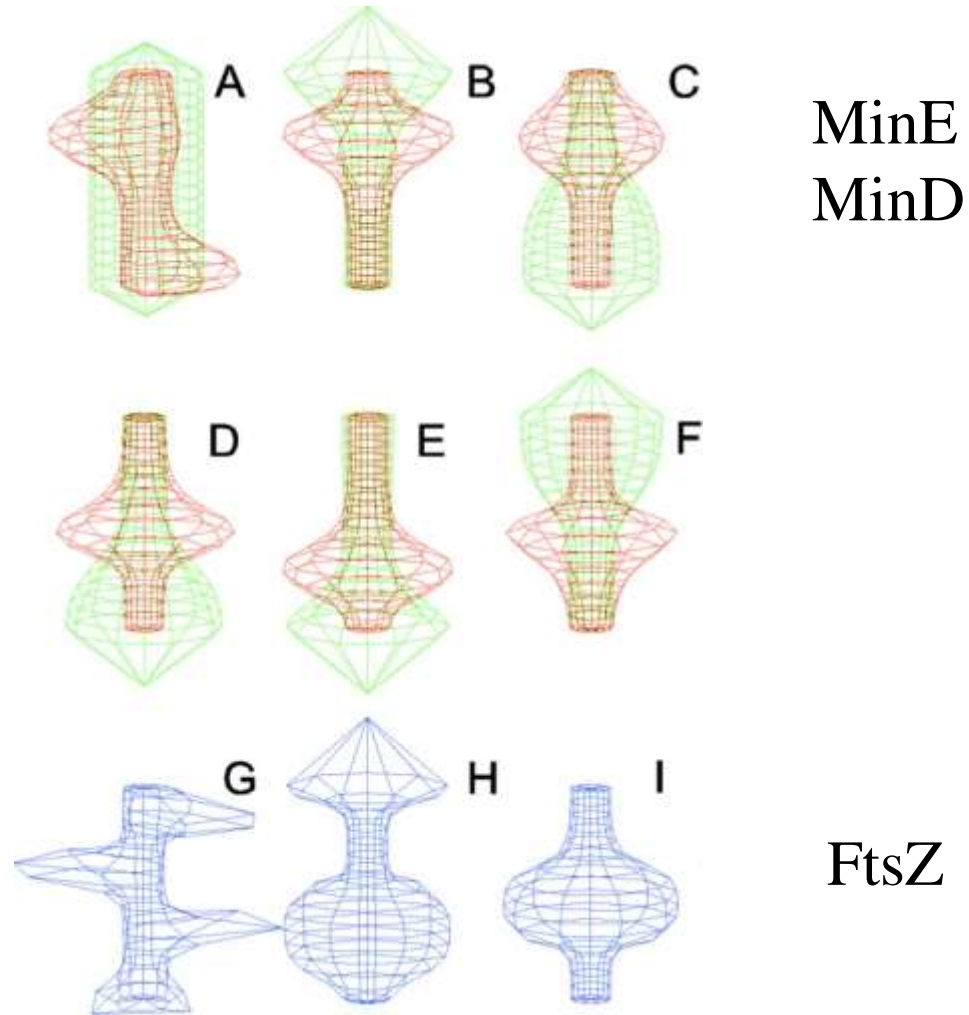
Meinhardt, Hans and de Boer, Piet A. J. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 14202-14207

# Application à un cycle de division



Meinhardt, Hans and de Boer, Piet A. J. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 14202-14207

# Modélisation sur une structure cylindrique



Meinhardt, Hans and de Boer, Piet A. J. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 14202-14207



# A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype

Jonathan R. Karr,<sup>1,4</sup> Jayodita C. Sanghvi,<sup>2,4</sup> Derek N. Macklin,<sup>2</sup> Miriam V. Gutschow,<sup>2</sup> Jared M. Jacobs,<sup>2</sup> Benjamin Bolival, Jr.,<sup>2</sup> Nacyra Assad-Garcia,<sup>3</sup> John I. Glass,<sup>3</sup> and Markus W. Covert<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate Program in Biophysics

<sup>2</sup>Department of Bioengineering

Stanford University, Stanford, CA 94305, USA

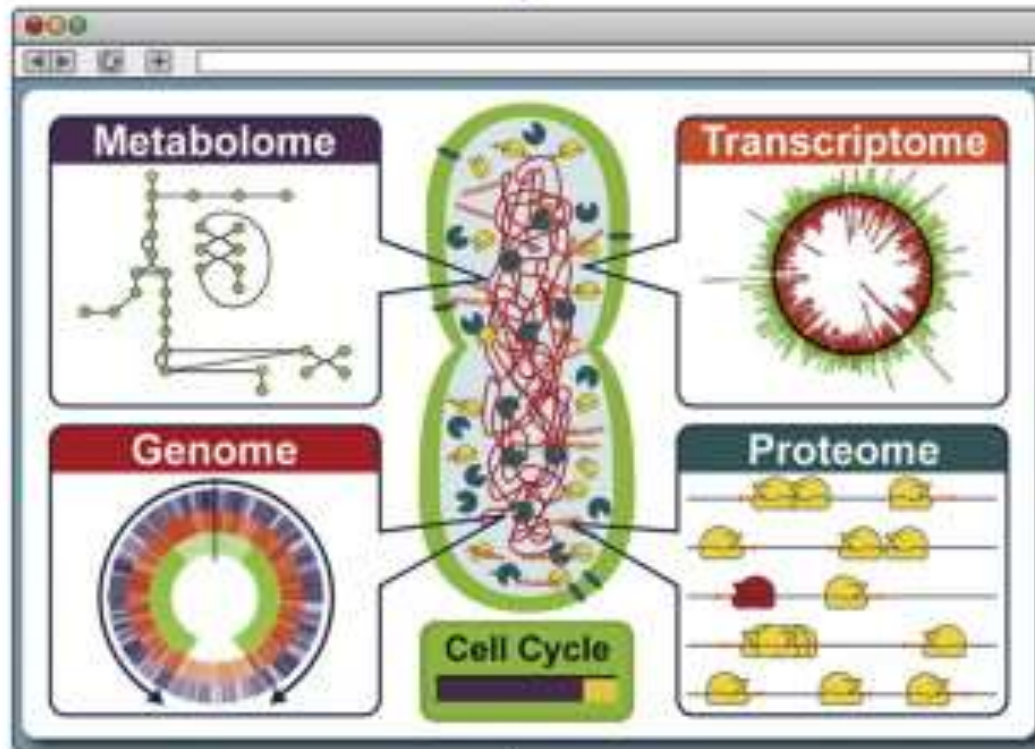
<sup>3</sup>J. Craig Venter Institute, Rockville, MD 20850, USA

<sup>4</sup>These authors contributed equally to this work

\*Correspondence: [mcovert@stanford.edu](mailto:mcovert@stanford.edu)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.044>

100% of genes      900+ publications      1900+ parameters      28 processes



Predictive capacity

Novel hypotheses

Biological discovery

Rational design

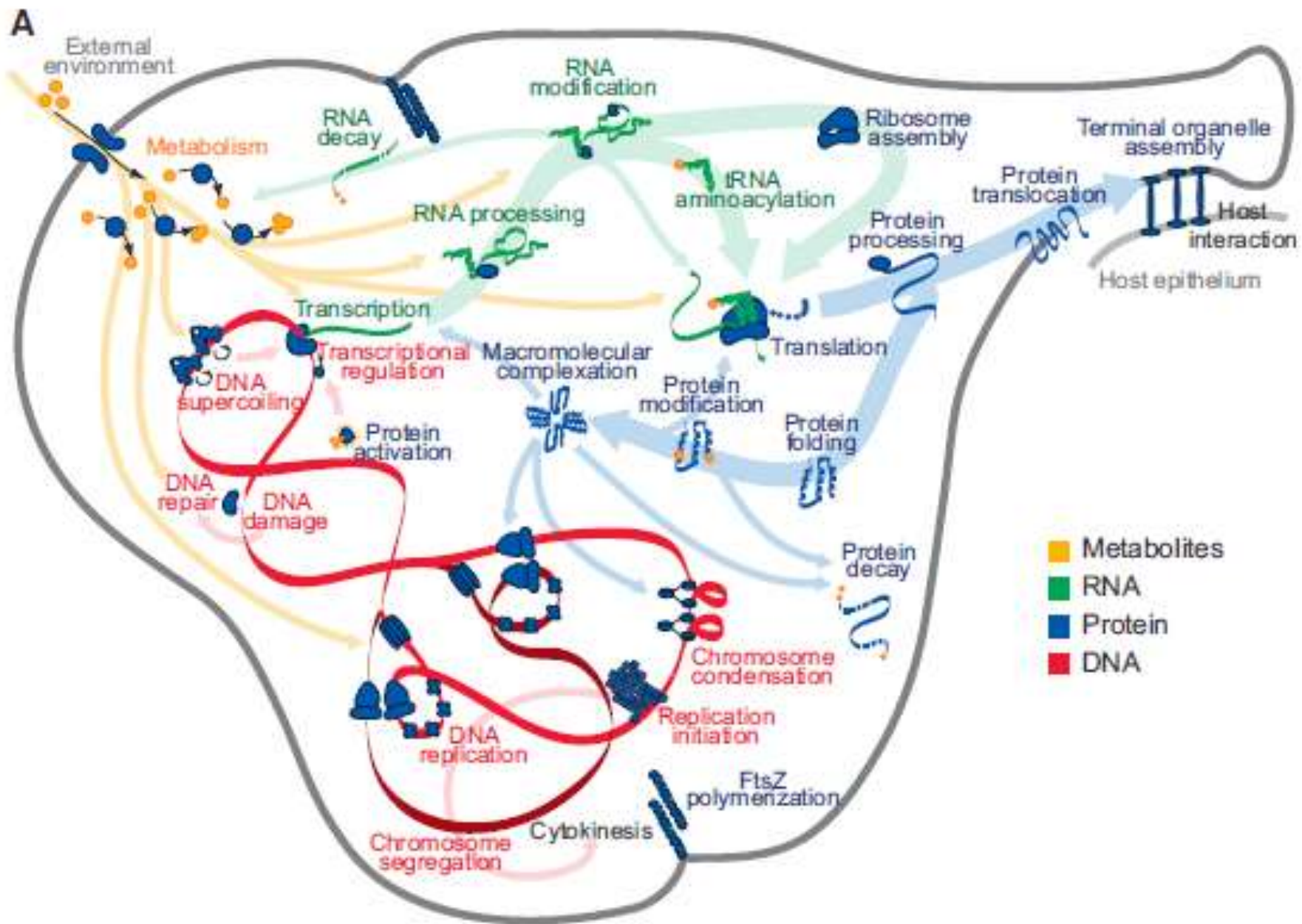


Figure 1. *M. genitalium* Whole-Cell Model Integrates 28 Submodels of Diverse Cellular Processes

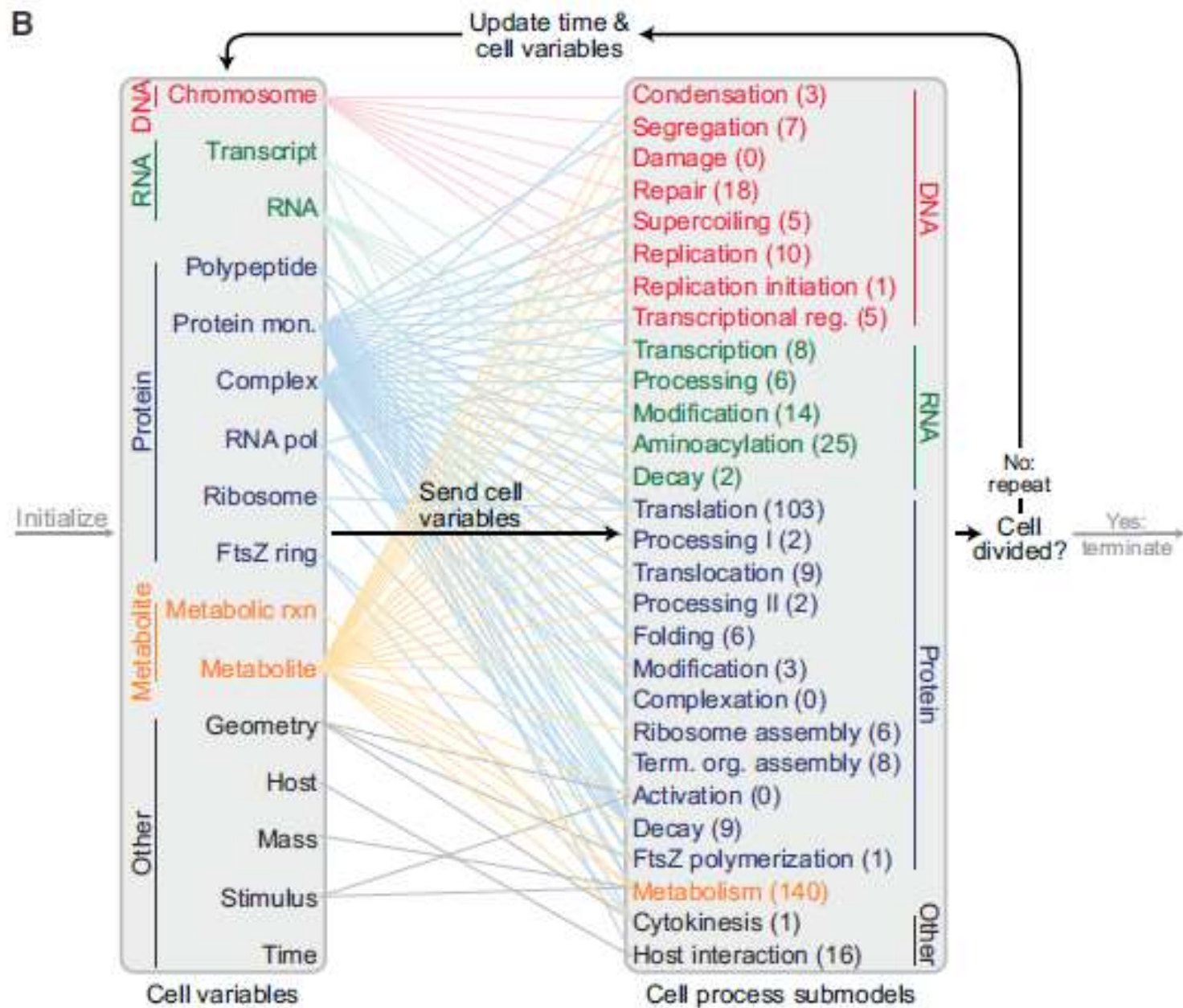


Figure 1. *M. genitalium* Whole-Cell Model Integrates 28 Submodels of Diverse Cellular Processes

# **Application: inactiver un gène et prédire les effets sur le fonctionnement cellulaire**

**=> Identifier les gènes importants et éventuellement les cibles thérapeutiques à privilégier et diminuer les coûts de la recherche expérimentale (Wet lab)**

---



**NIHMS391296-supplement-04.mp4**

# Pas de corrélation apparente entre la taille du génome et la « complexité » d'un organisme: l'énigme de la valeur C

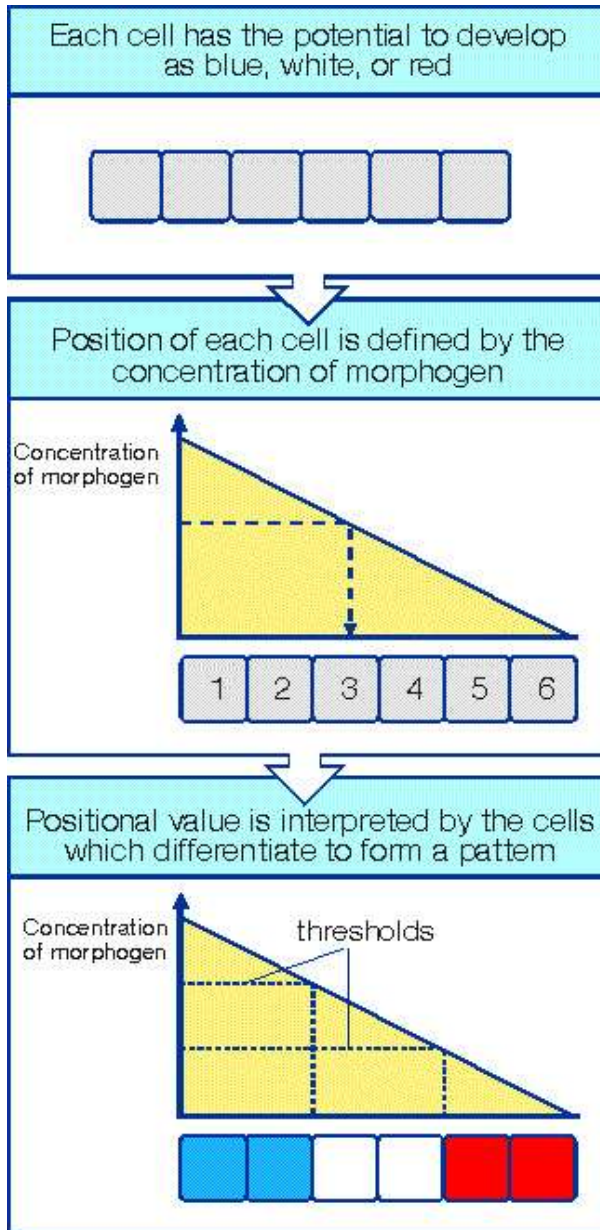
Organisme	Valeur de C (Mpb)	Nombre de gènes (codant pour une protéine)
Virus	0,013 ( <i>Myxovirus influenzae</i> -ARN_Mb)	11
	1,2 (mimivirus)	1260
Bactérie	0,816 ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> )	689
	4,64 ( <i>Escherichia coli</i> )	4243
	6,99 ( <i>Mycobacterium smegmatis</i> )	6 717
	0,49 ( <i>Nanoarchaeum equitans</i> )	536
Archée	1,77 ( <i>Pyrococcus abyssi</i> )	1 898
	3 ( <i>Sulfolobus solfataricus</i> )	2 977
Eucaryote	675 000 ( <i>Polychaos dubium</i> – amibe-)*	?
	2,9 ( <i>Encephalitozoon cuniculi</i> )**	1 996
	12 ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	5 863
	119 ( <i>Arabidopsis thaliana</i> )	27 379
	5000 ( <i>Zea mais</i> )	54 606
	3 400 ( <i>Mus musculus</i> )	30 000
3 400 ( <i>Homo sapiens</i> )	26 517	

# La régulation génique: rôle majeur dans le différentiation cellulaire

---

- Développement (différentiation, > 200 types cellulaires chez l'Homme)
- Reprogrammer des cellules différenciées en cellules souches (**4 régulateurs transcriptionnels** suffisent: Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4\_Wernig et al Nature 2007)
- Dérèglement et pathologie: le syndrome de Rett (RTT\_autisme sévère, mutation sur le **répresseur MeCP2**, gène sur le X, 1/10000 fille, létal pour les garçons avant 2 ans)

# Rôle du gradient de diffusion des morphogènes dans le développement embryonnaire



## The Chemical Basis of Morphogenesis

A. M. Turing

*Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, Vol.

237, No. 641. (Aug. 14, 1952), pp. 37-72.

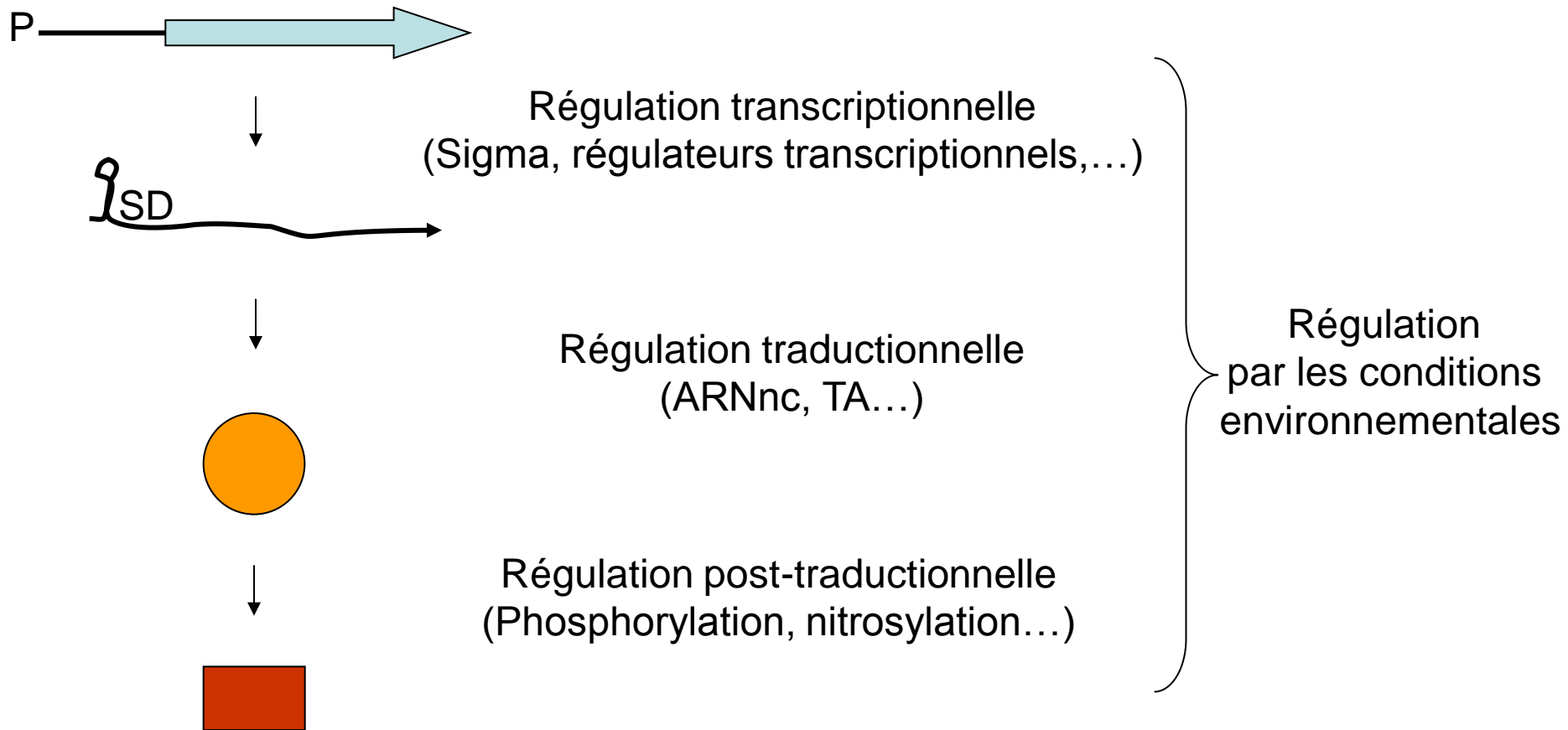


# La régulation génique: rôle majeur dans l'évolution des espèces

---

- **La génomique comparative** nous apprend que globalement les gènes fondamentaux sont conservés des invertébrés (~ 15000 gènes, anémone de mer, ver, insecte) aux vertébrés (~ 25000, l'Homme ~ 30000).
- **La différence n'est pas due à de nouveaux gènes mais à la duplication** de gènes ancêtres: par ex. quelques copies du gène codant pour l'FGF (fibroblast growth factor) chez les invertébrés mais plus de 20 chez les vertébrés. Les animaux ont globalement un ensemble de gènes conservés, **mais ce qui les distingue c'est la manière donc ces gènes sont exprimés**, i.e régulés,
- Donc **la principale force motrice de l'évolution** des organismes supérieurs réside dans **les modifications des réseaux qui contrôlent l'expression des gènes et non dans les gènes eux-mêmes.**

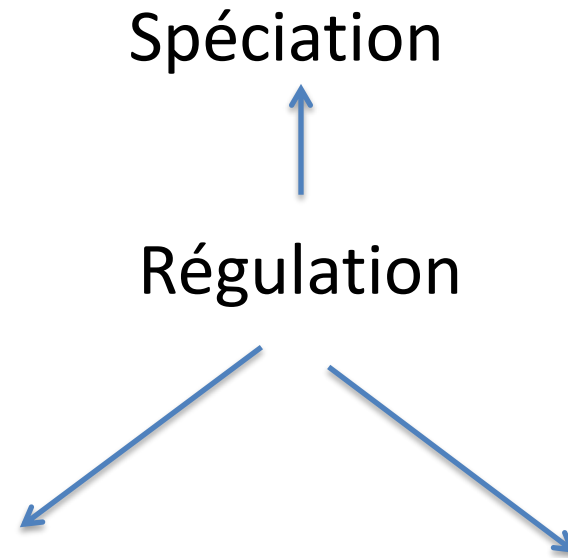
# Expression génique et niveaux de régulation



# Echelles de grandeur

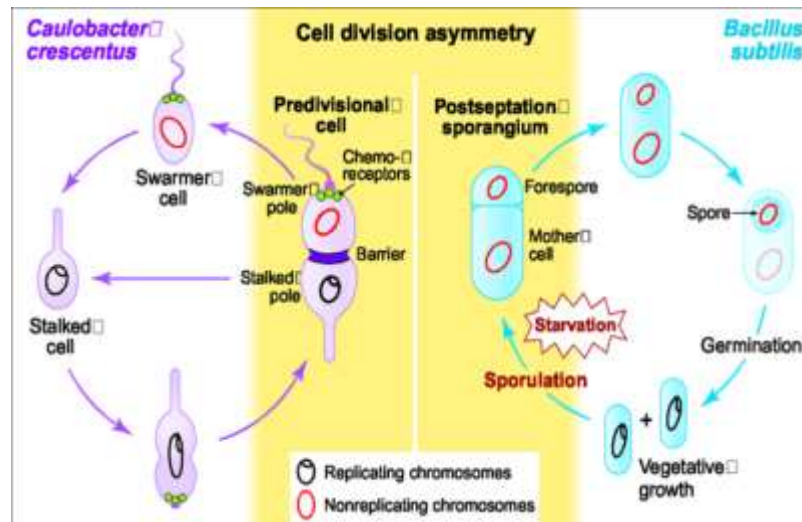
	<u><i>E. coli</i></u>	<u><i>S. cerevisiae</i></u>	<u><i>Fibroblast humain</i></u>
Génération	~ 20 min	~ heure	~ jour
Volume	1 $\mu\text{m}^3$	1000 $\mu\text{m}^3$	10000 $\mu\text{m}^3$
Nb gènes	4500	6600	30000
[ 1protéine/cell.]	1 nM	1 pM	0,1 pM
Diff. protéine	0,1 sec	10 msec	0,1 sec
Diff. petite molécule	1 msec	10 msec	0,1 sec
Transcription/gène	1 min	1 min	30 min
Traduction/gène	2 min	2 min	30 min
Transition états protéiques	1-100 $\mu\text{s}$	1-100 $\mu\text{s}$	1-100 $\mu\text{s}$
Fixation petite molécule à une protéine	1 msec	1 sec	1 sec
Fixation Régulateur/ADN	1 sec	1 sec	1 sec

# La régulation génique est le moteur de la spéciation, du développement et de l'adaptation



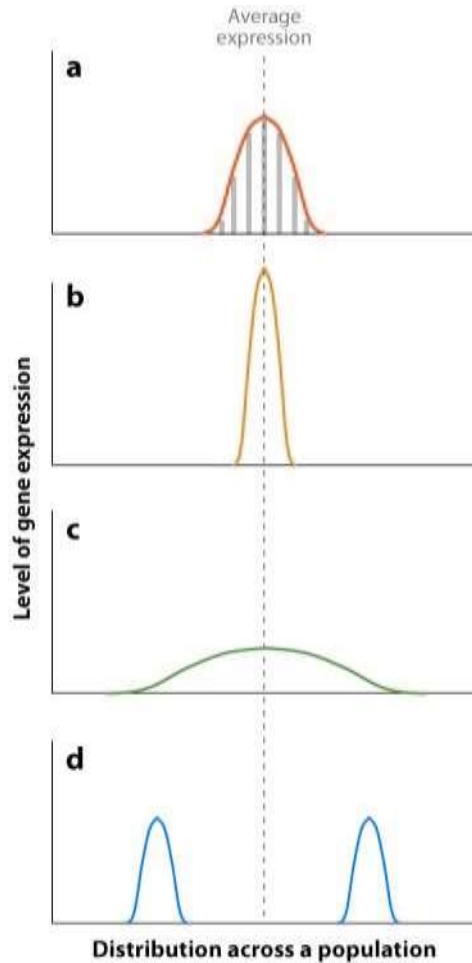
Réponses adaptives

Développement  
(différentiation)



# La bistabilité chez les bactéries

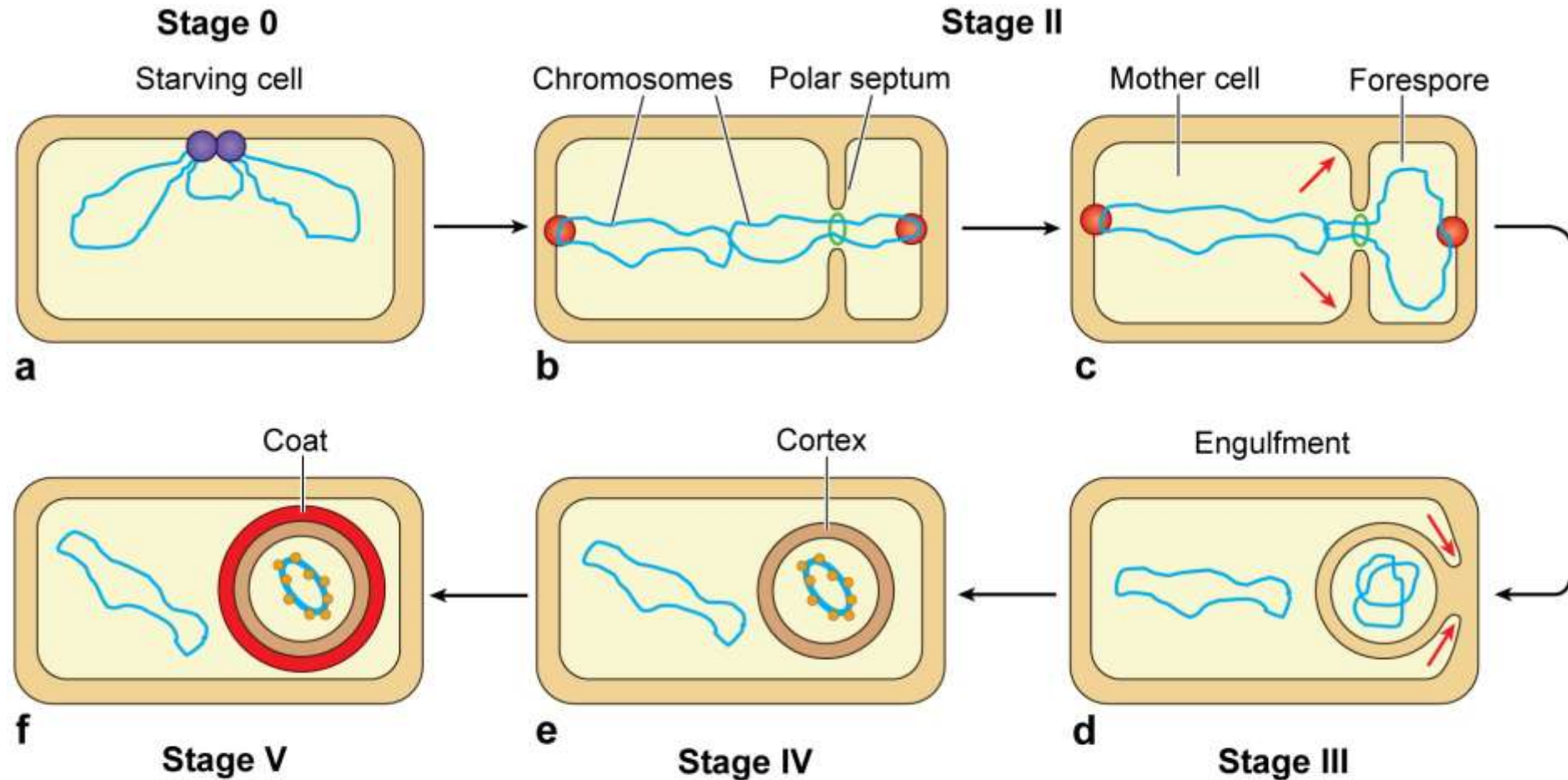
## Notion de "noise"



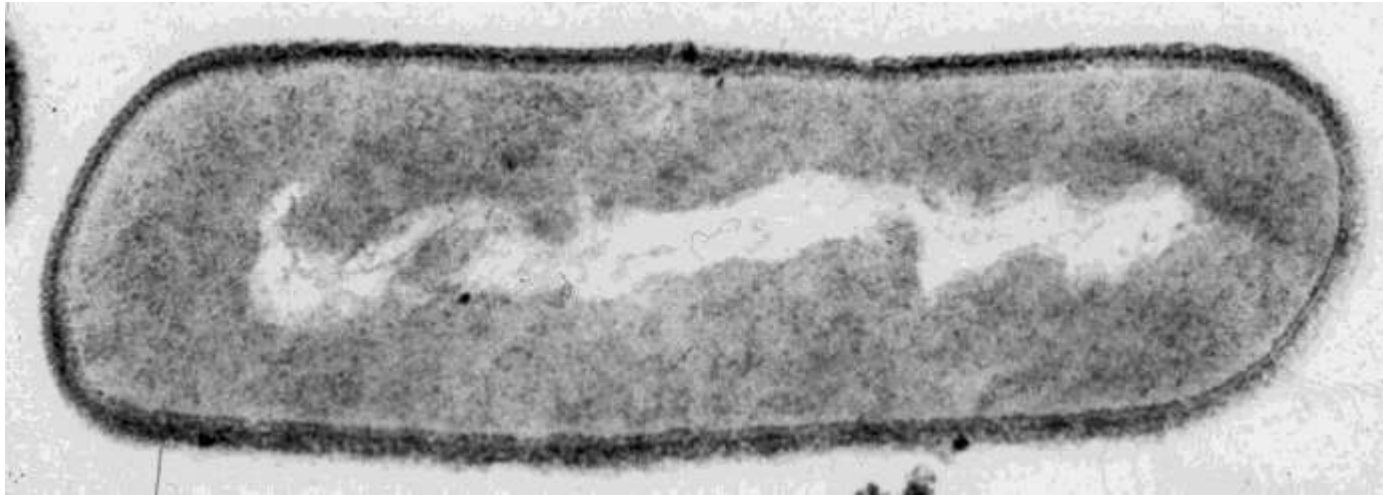
Exemples de niveaux d'expression différents d'un gène, dans des cellules, conduisant à une expression moyenne identique dans l'ensemble de la population.

Noise (« bruit ») :  
Expression aléatoire (stochastique)  
pour un gène donné

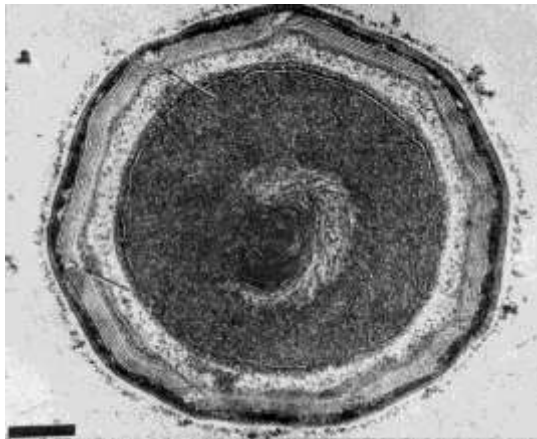
# La régulation génique permet une réponse adaptative face aux stress: exemple de la sporulation chez *Bacillus subtilis*



La sporulation est le résultat d'un programme de développement conduisant à une différenciation cellulaire

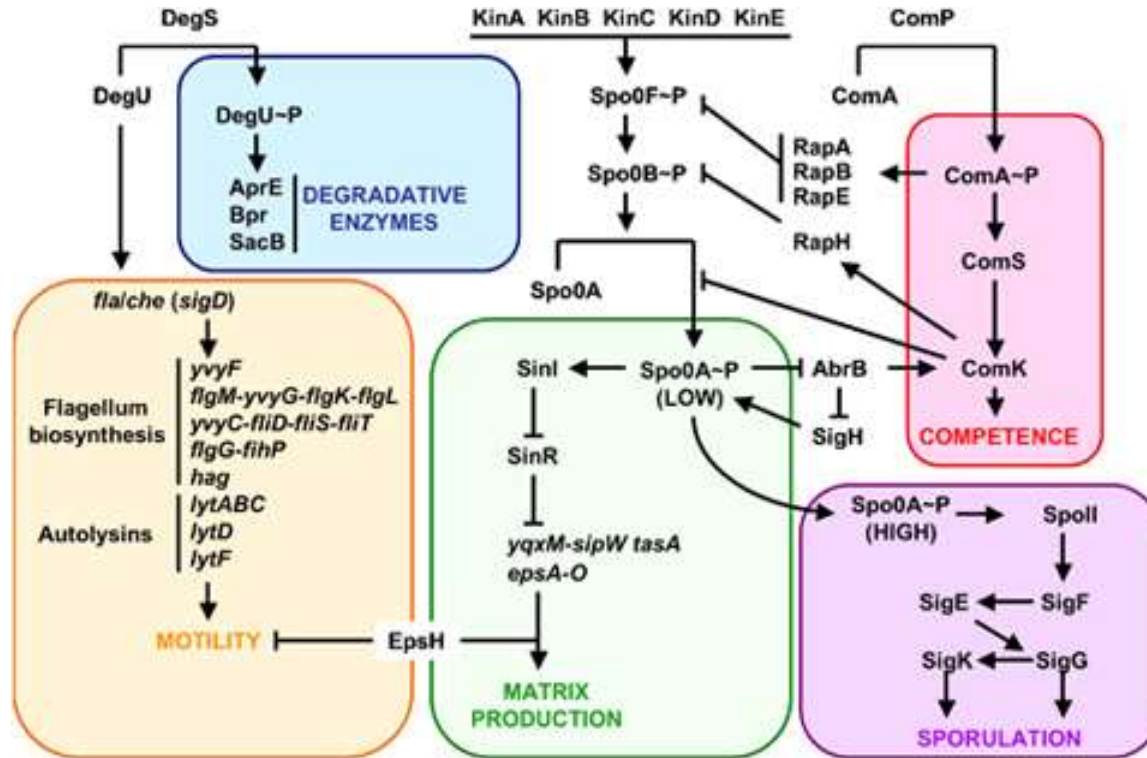


Cellule végétative



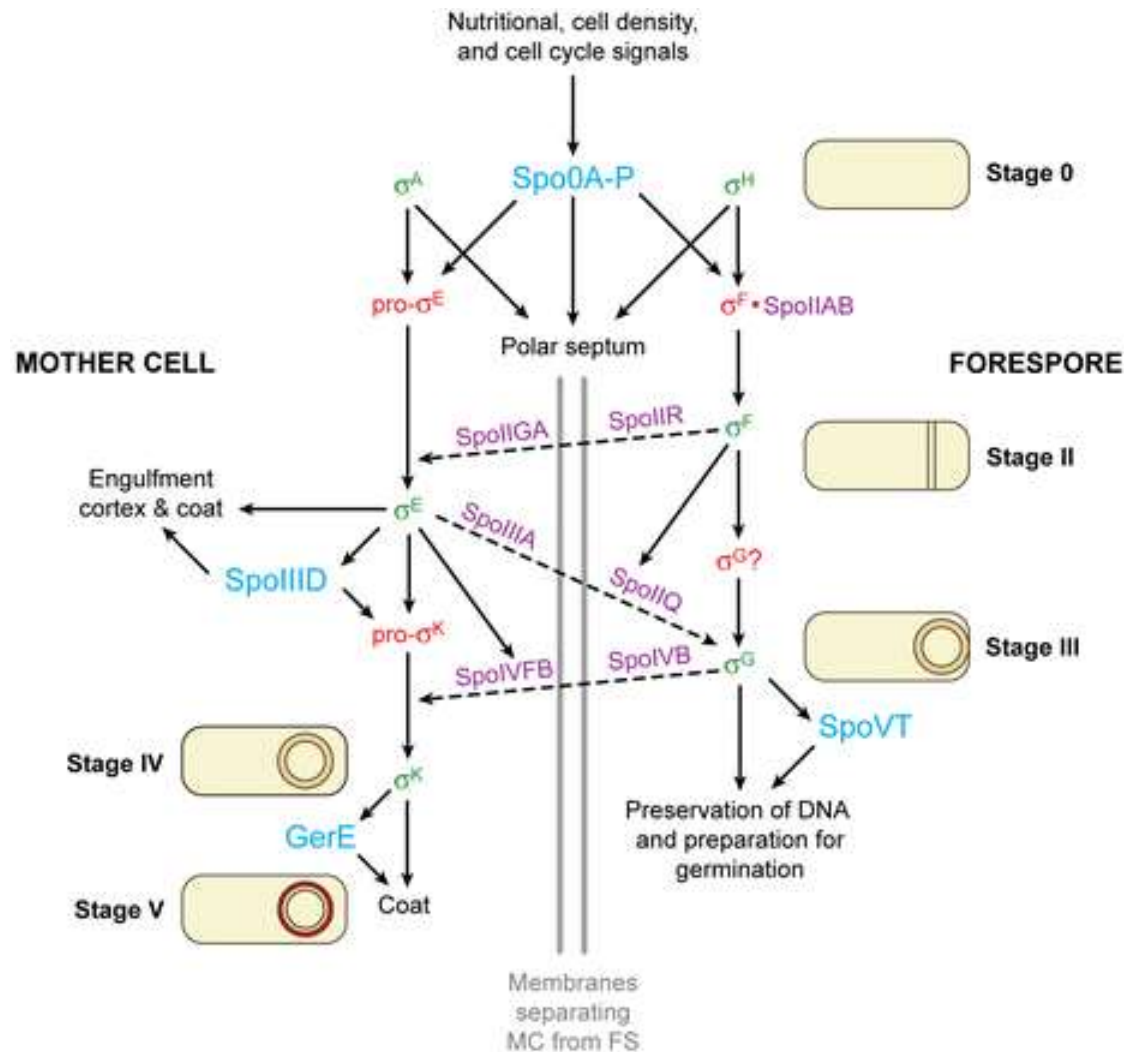
Spore :  
Capable de survivre à 100°C, aux rayons ionisants,  
Pendant de longues périodes de temps,  
etc..

# Interconnexion des programmes de développement chez *B. subtilis*

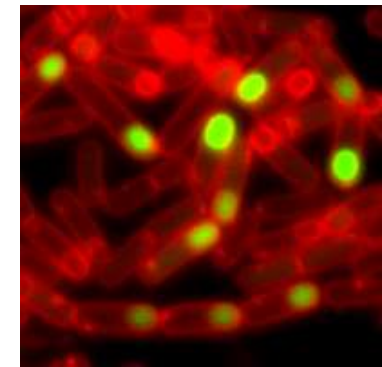
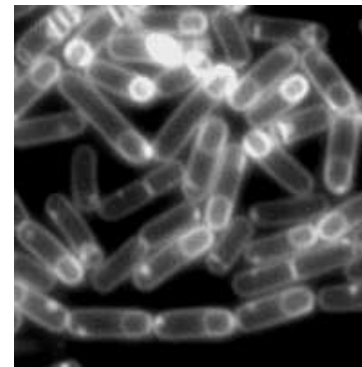
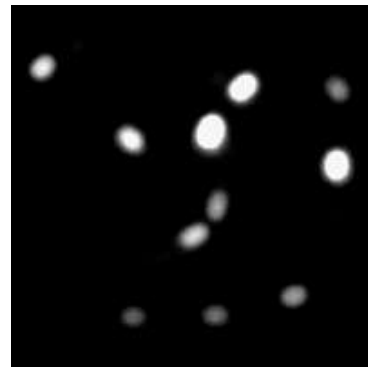
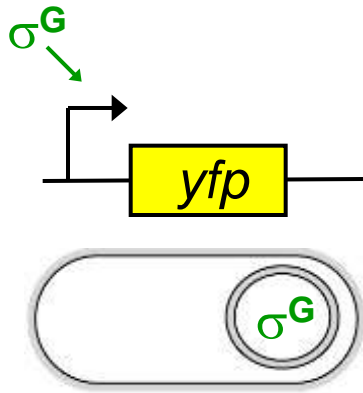
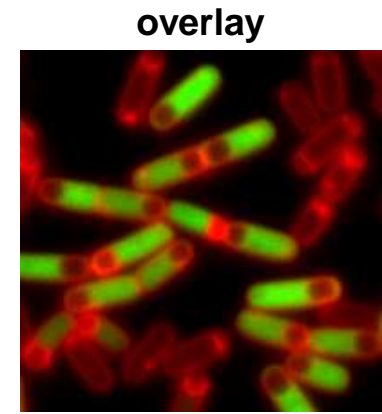
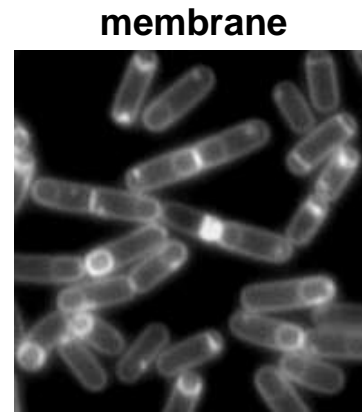
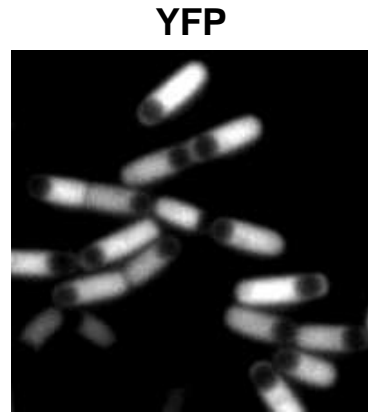
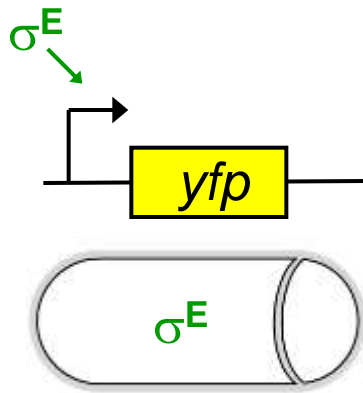




# Le réseau de régulation lors de la sporulation



# Expression génique "compartiment-spécifique"



# Bistabilité

## « Mort Cellulaire Programmée »

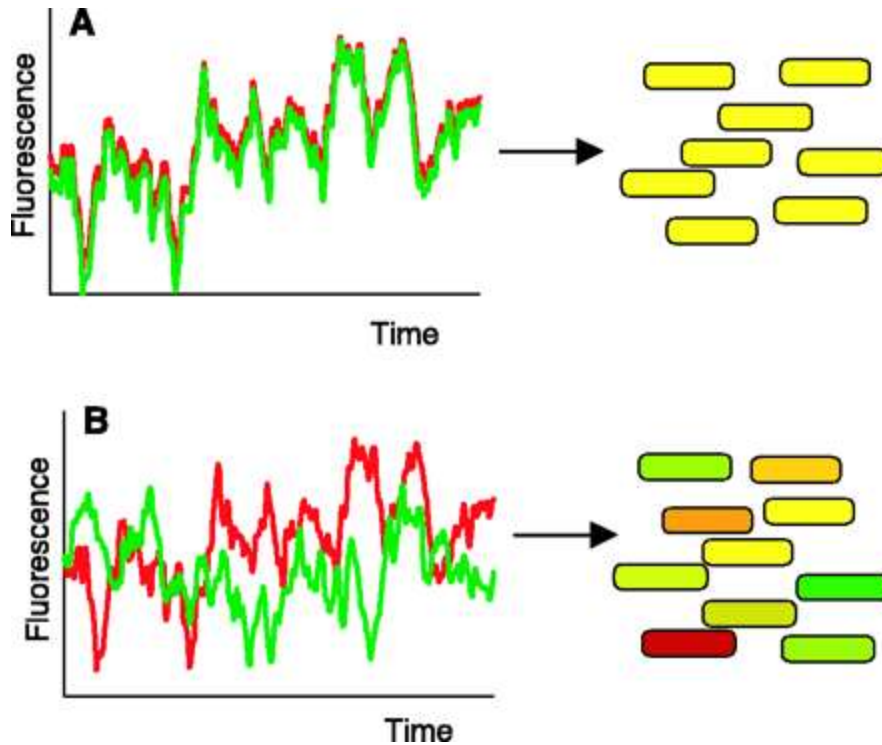
### Cannibalisme

le sacrifice de quelques individus pour la survie de  
l'espèce

# La bistabilité chez les bactéries

## Notion de "noise"

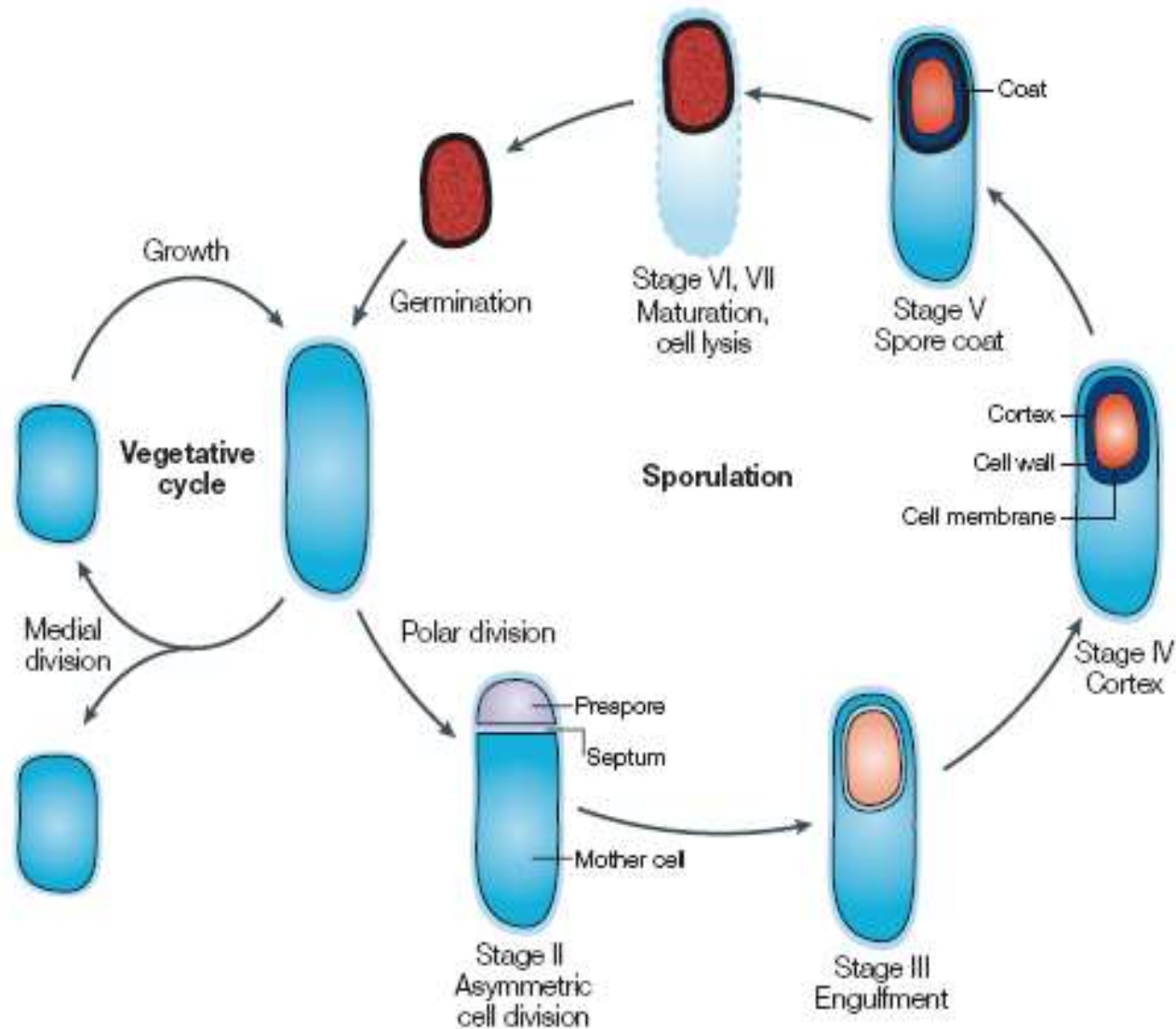
Exemple d'expression de 2 gènes, *cfp* (vert) et *yfp* (rouge), contrôlés par des séquences régulatrices identiques



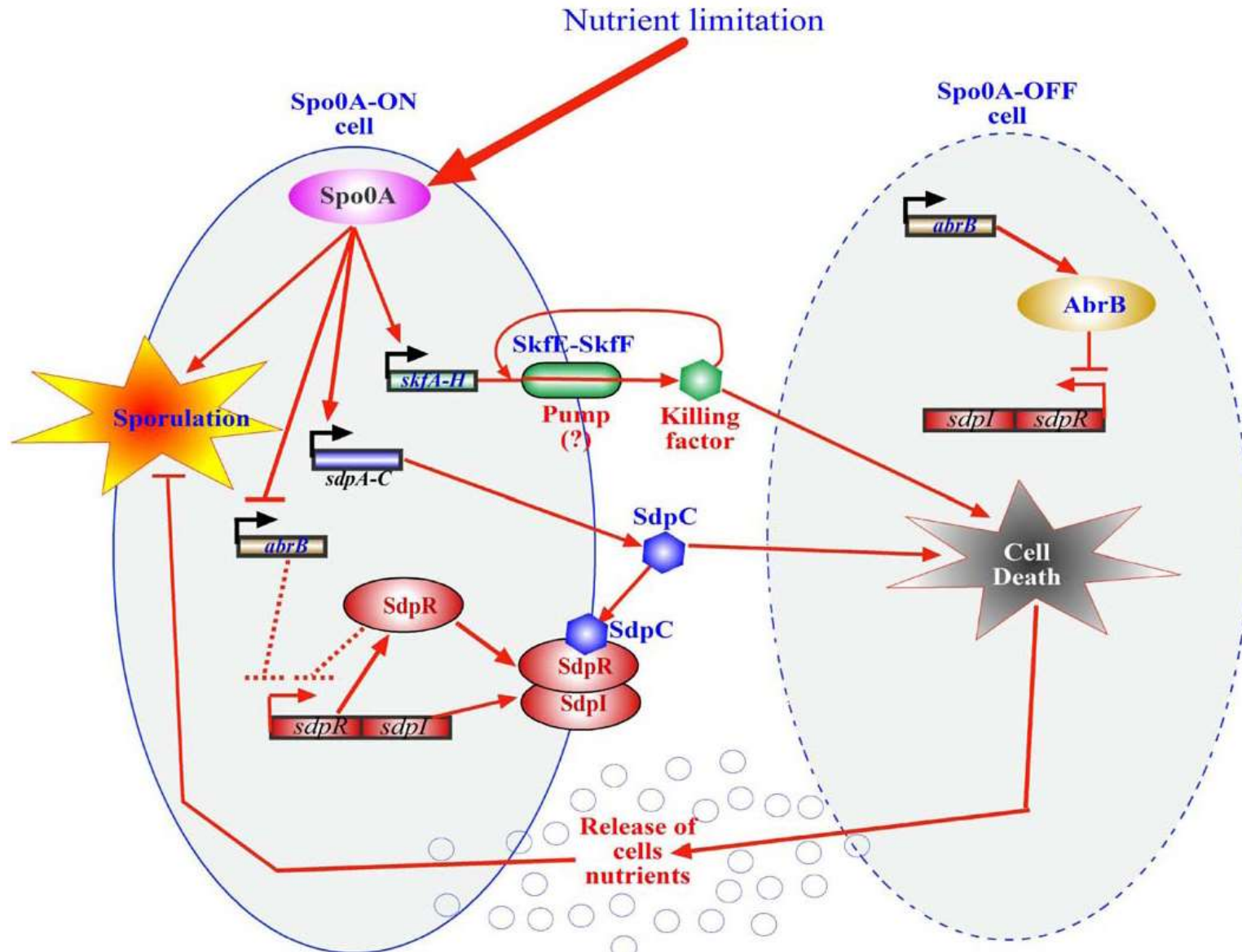
A - Noise extrinsèque :  
Expression dépendant de  
l'environnement extérieur  
=> fluctuations identiques pour les 2  
gènes

B - Noise intrinsèque :  
Expression aléatoire (stochastique)  
=> fluctuations différentes pour les 2

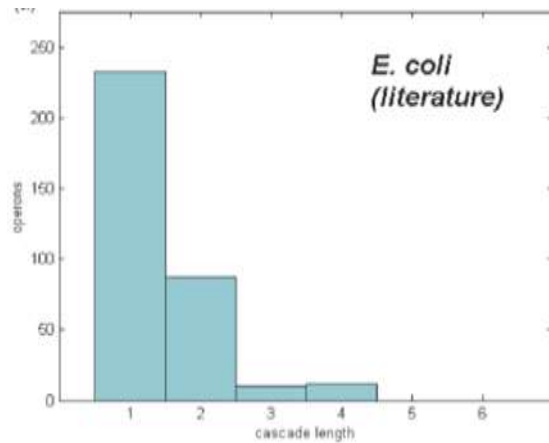
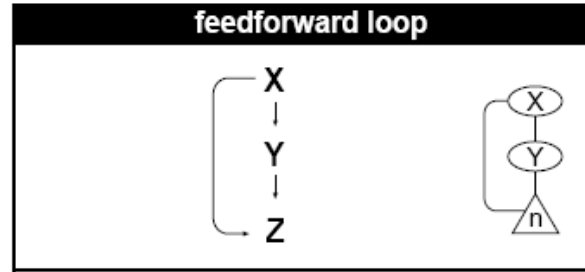
# La sporulation chez *Bacillus subtilis* est une réponse adaptative (et un exemple d'état bistable)



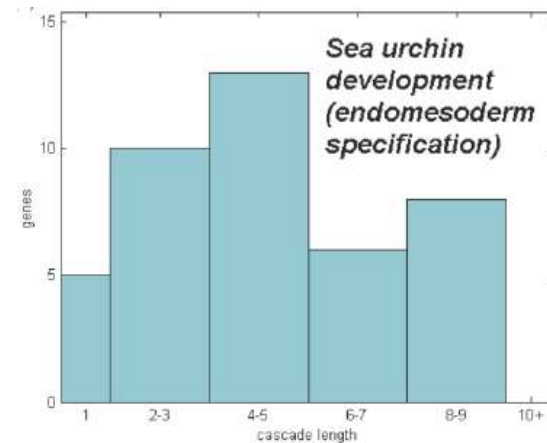
# Bistabilité-mort cellulaire programmée-cannibalisme



# La logique biologique des schémas de régulation



Réponse adaptative



Développement

# Plantes, Animaux et Plantanimaux (Animaux photosynthétiques)

(Symbioses naturelles et synthétiques)



# Quelques définitions des relations entre espèces

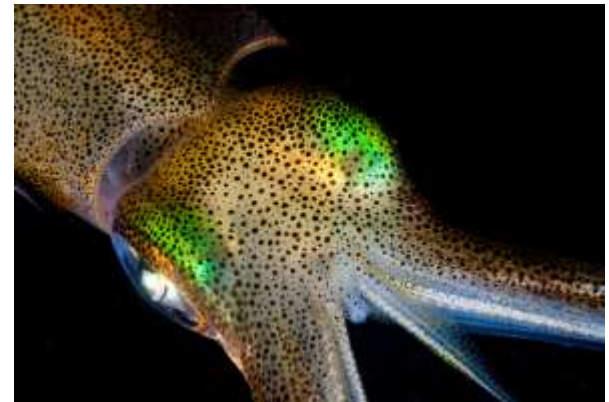
---

- **Symbiose**: association intime, durable et à bénéfice mutuel entre deux espèces différentes (symbiotes, symbiontes, hôte)
- **Endosymbiose** = symbiose où l'un des partenaires est contenu dans l'autre (endosymbiote) par opposition à l'**Ectosymbiose**
- **Théorie endosymbiotique** : origine des mitochondries et des chloroplastes dans les cellules eucaryotes
- **Mutualisme**: interaction bénéfique entre 2 espèces mais non obligatoire ( $\neq$  symbiose)
- **Parasitisme**: interaction bénéfique pour l'un (le parasite) au détriment de l'autre (l'hôte)
- **Commensalisme**: exploitation non parasitaire d'une espèce sur une autre

# Quelques exemples de relations symbiotiques

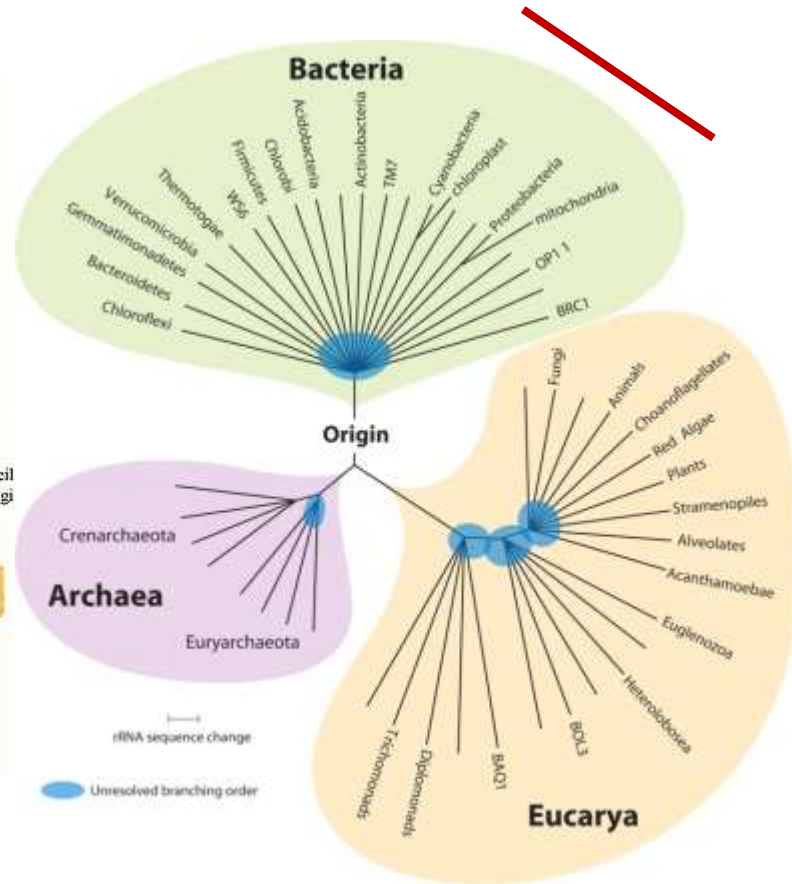
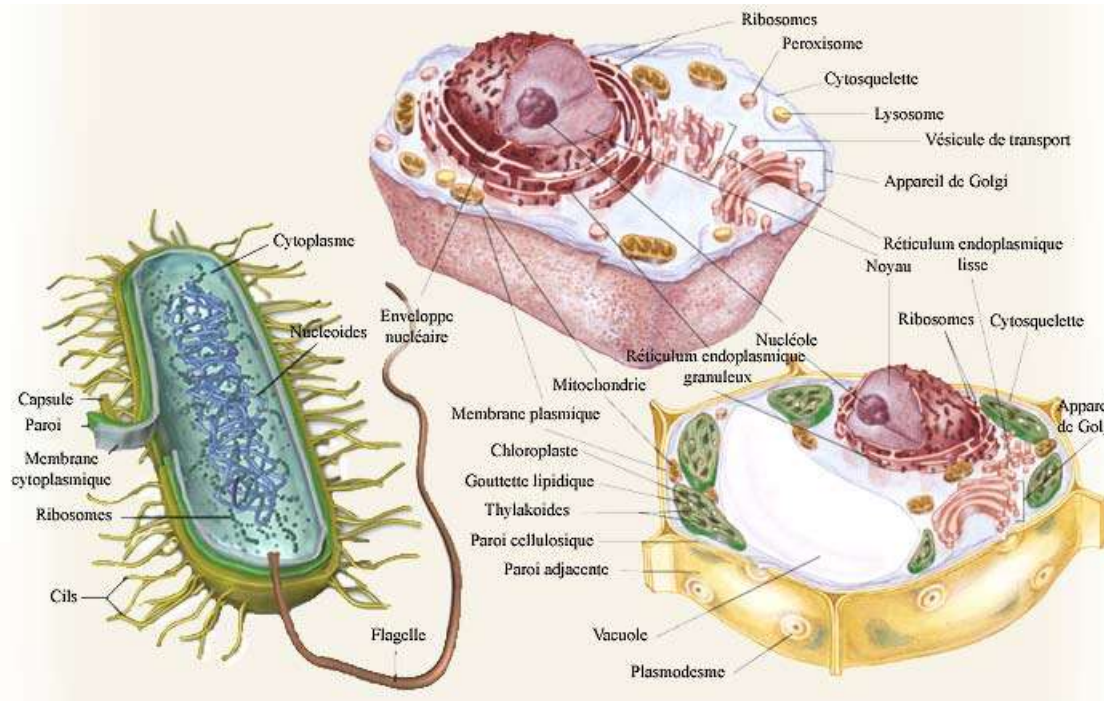


*Rhizobium*/légumineuses (pois..)  
(fixation d'azote atmosphérique)

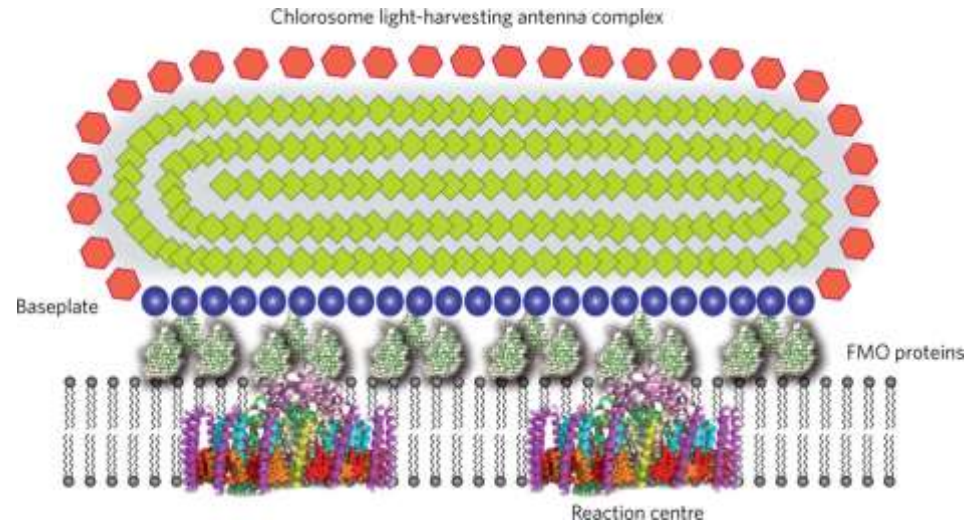
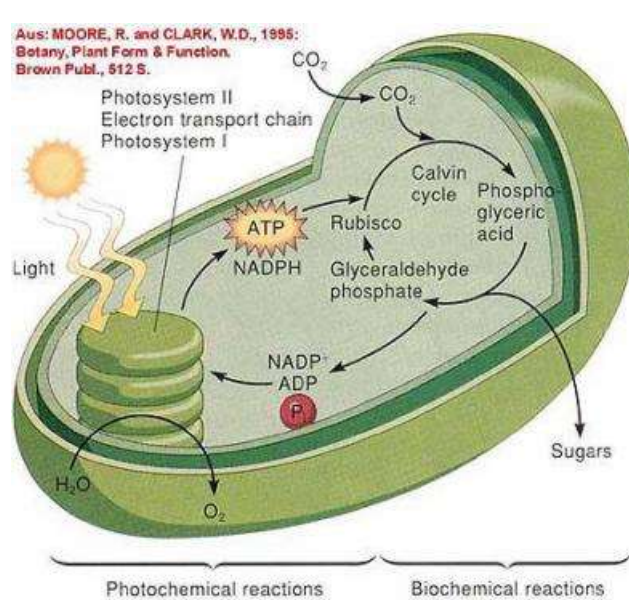


*Vibrio fischeri*/*Euprymna scolopes*  
(camouflage\_ombre lunaire)

# Cellules photosynthétiques, non photosynthétiques et théorie endosymbiotique



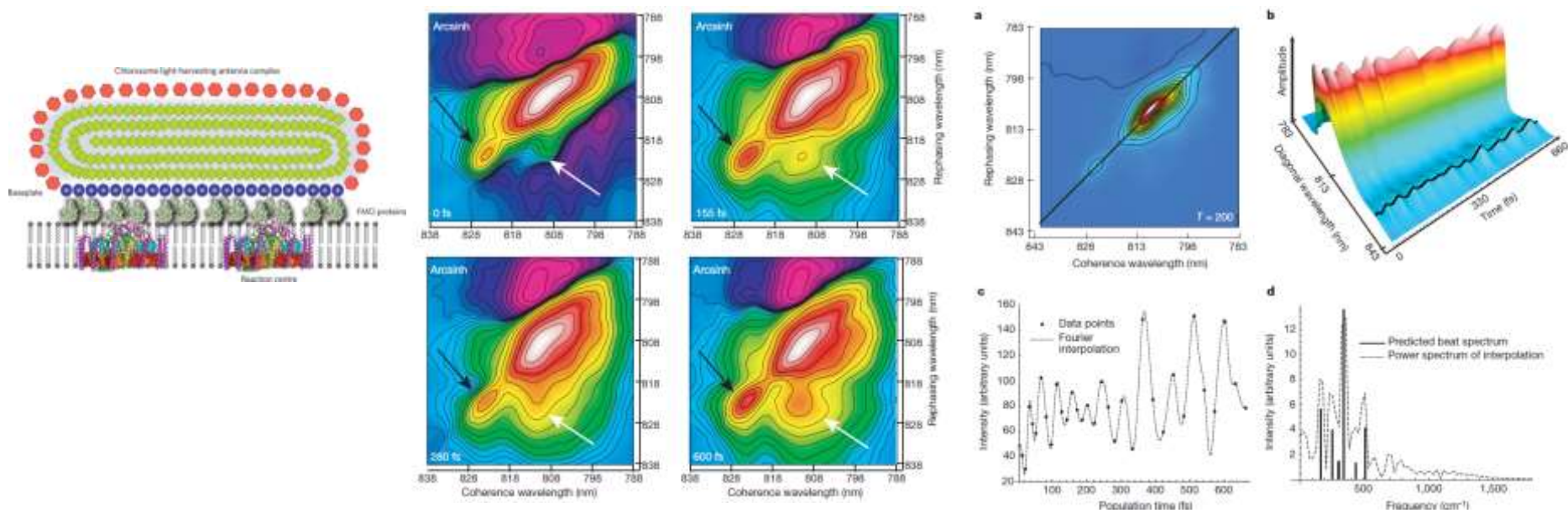
# La photosynthèse: un phénomène quantique en biologie



- Le rendement de la réaction est  $> 95\%$  que la chimie ne peut expliquer (par comparaison le rendement des panneaux photovoltaïque  $< 20\%$ )
- Hypothèse issue de la physique quantique: phénomène de superposition et effet tunnel (un objet peut être dans différents états et prendre plusieurs chemins en même temps => une enzyme par l'effet tunnel pourrait franchir des obstacles a priori thermodynamiquement infranchissables)

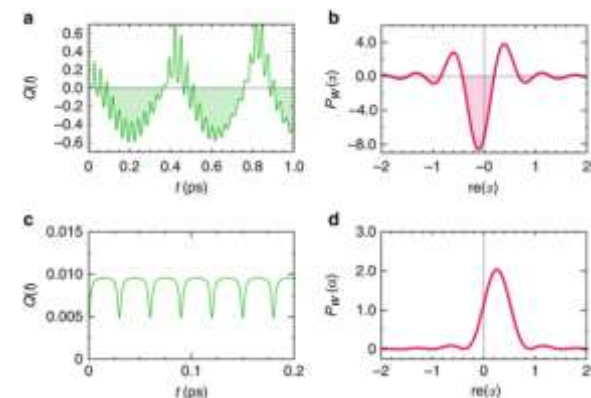
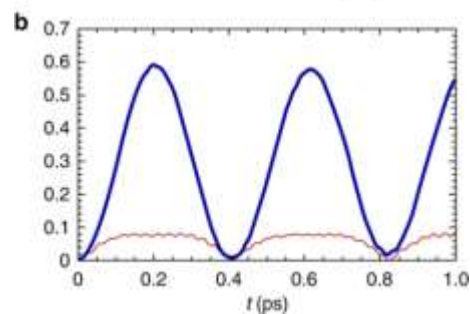
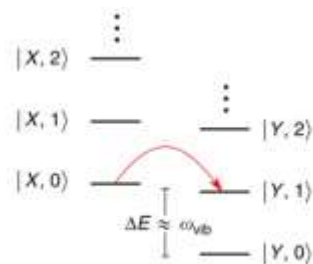
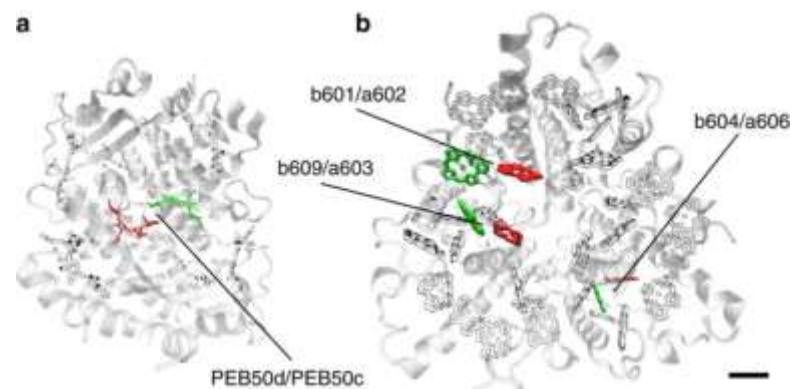
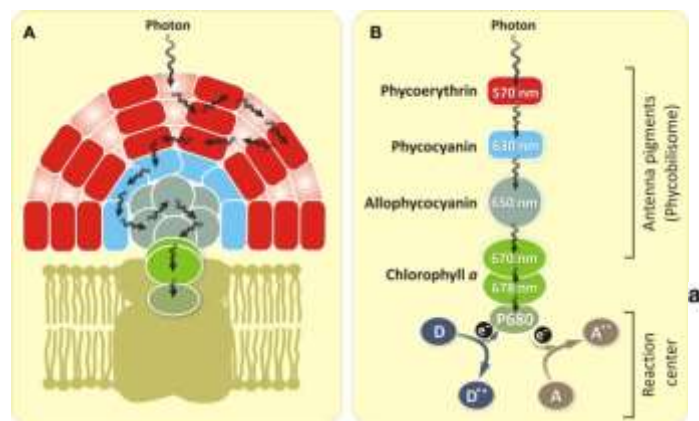
# Evidence for wavelike energy transfer through quantum coherence in photosynthetic systems

Gregory S. Engel<sup>1,2</sup>, Tessa R. Calhoun<sup>1,2</sup>, Elizabeth L. Read<sup>1,2</sup>, Tae-Kyu Ahn<sup>1,2</sup>, Tomáš Mančal<sup>1,2,†</sup>, Yuan-Chung Cheng<sup>1,2</sup>, Robert E. Blankenship<sup>3,4</sup> & Graham R. Fleming<sup>1,2</sup>



# Non-classicality of the molecular vibrations assisting exciton energy transfer at room temperature

Edward J. O'Reilly<sup>1</sup> & Alexandra Olaya-Castro<sup>1</sup>



# CLASSIFICATION PHYLOGÉNÉTIQUE DU VIVANT

D'après H. Le Guyader, G. Lecointre, P. Lopez-Garcia

- = photosynthétiques
- = méthanogénétiques
- = chimiosynthétiques
- = connus seulement par leur ARNr

**Eucaryotes pluricellulaires : ★**

- = Zoobiontes (Animaux)
- = Mycètes (Champignons et Myxomycètes)
- = Chlorobiontes (Végétaux)

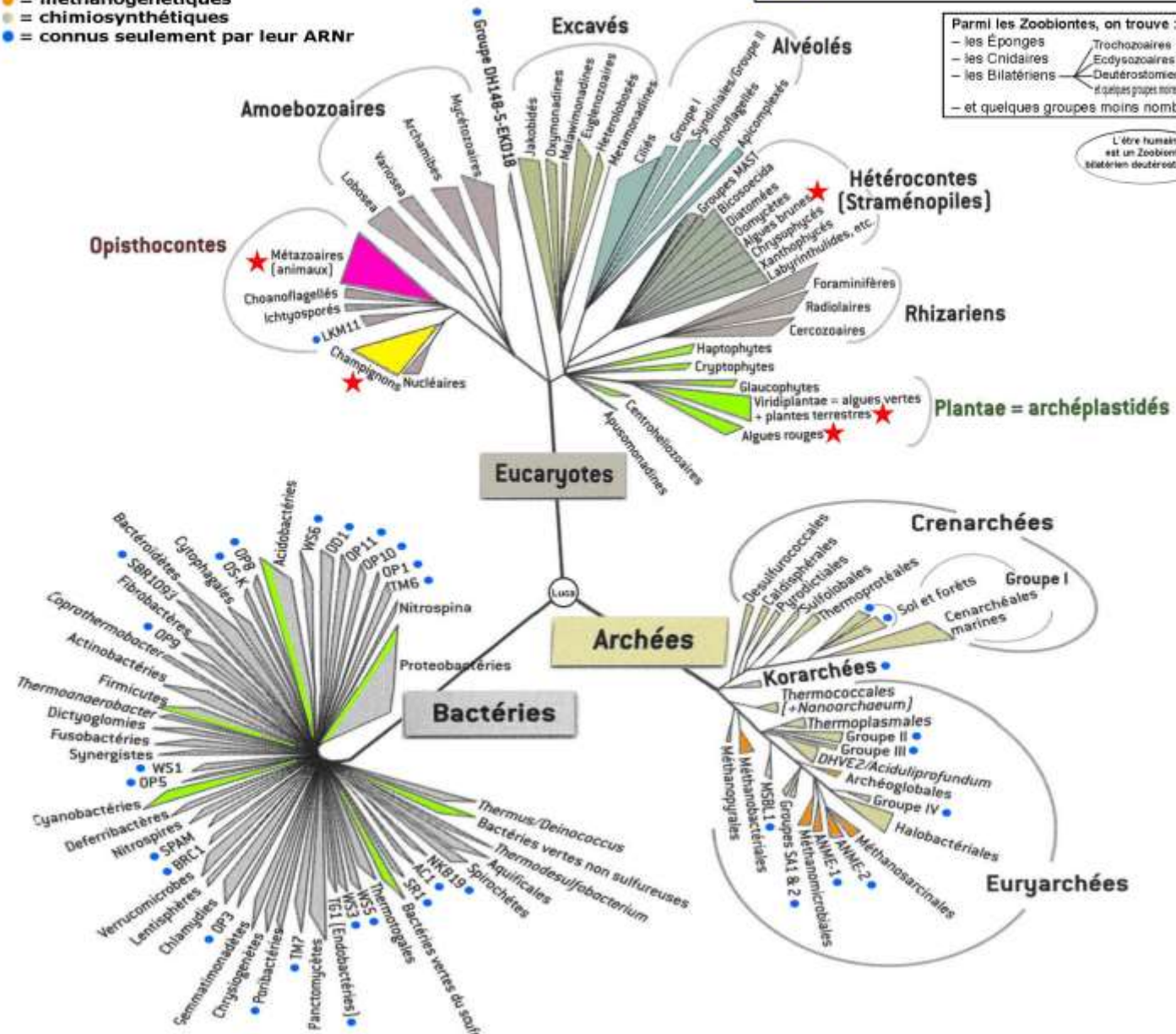
Parmi les Zoobiontes, on trouve :

- les Éponges
- les Cnidaires
- les Bilatériens

et quelques groupes moins nombreux

Trochozoaires  
Ecdysozoaires  
Deutérostomiens

L'être humain est un Zoobionte bilatérien deutérostomien

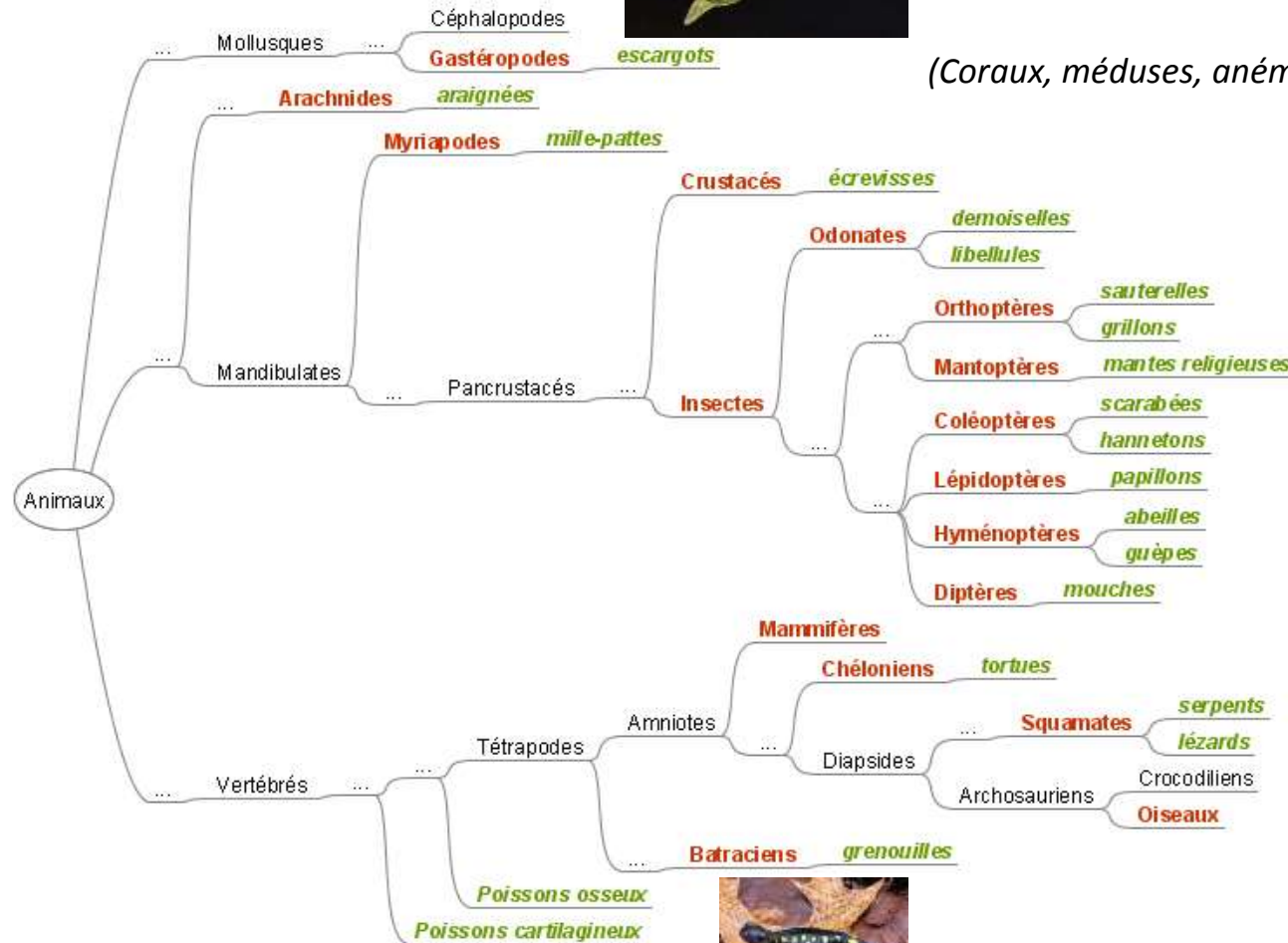


# Exemples de symbioses animaux/algues



*Elysia chlorotica/Vaucheria litorea*

(Coraux, méduses, anémones de mer...)





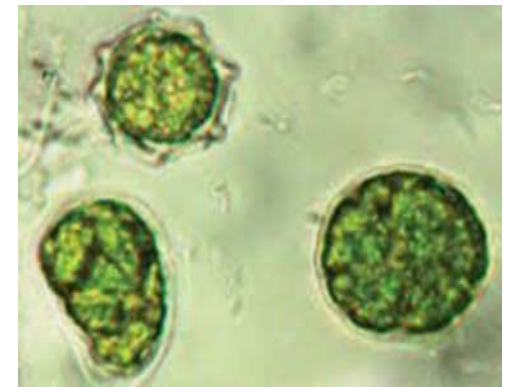
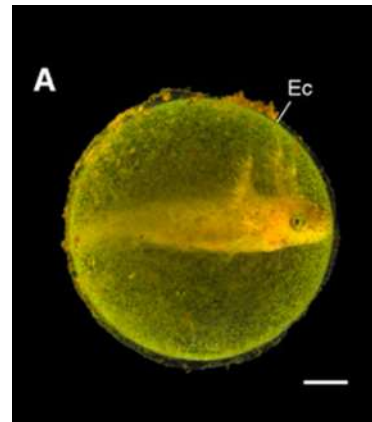
# Intracellular invasion of green algae in a salamander host

Ryan Kerney<sup>a,1</sup>, Eunsoo Kim<sup>b</sup>, Roger P. Hangarter<sup>c</sup>, Aaron A. Heiss<sup>a</sup>, Cory D. Bishop<sup>d</sup>, and Brian K. Hall<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Biology, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada B3H 4J1; <sup>b</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada B3H 1X5; <sup>c</sup>Department of Biology, Indiana University, Bloomington, IN 47405; and <sup>d</sup>Department of Biology, St. Francis Xavier University, Antigonish, NS, Canada B2G 2W5

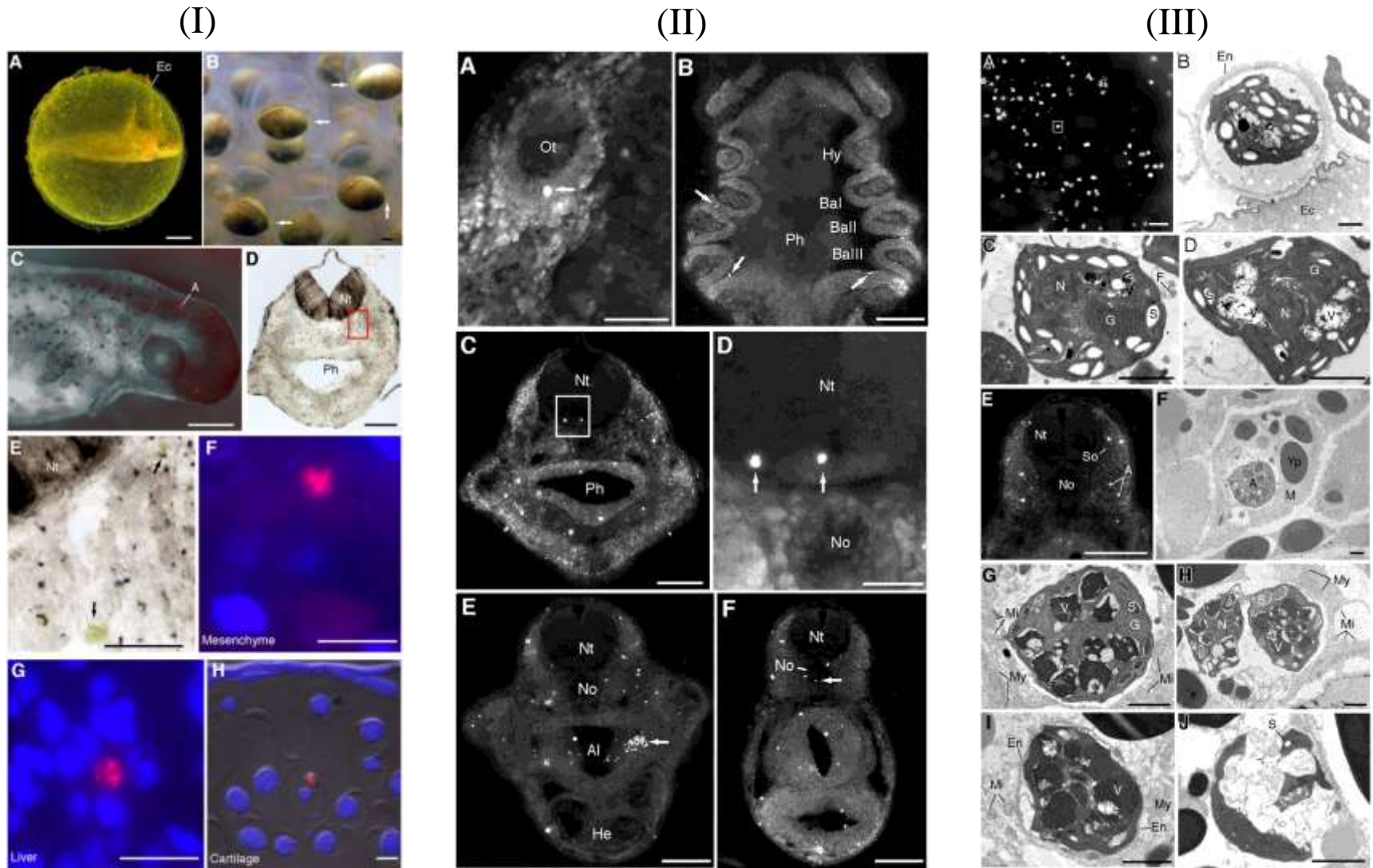


*Ambystoma maculatum*



*Oophila amblystomatis*

Algal cells from the egg capsule invade salamander tissues (I) , embryos (II), cells (III)



Kerney R et al. PNAS 2011;108:6497-6502

PNAS

The association between embryos of the spotted salamander (*Ambystoma maculatum*) and green algae ("*Oophila amblystomatis*" Lamber ex Printz) has been considered an ectosymbiotic mutualism. We show here, however, that this symbiosis is more intimate than previously reported. A combination of imaging and algal 18S rDNA amplification reveals algal invasion of embryonic salamander tissues and cells during development. Algal cells are detectable from embryonic and larval Stages 26–44 through chlorophyll autofluorescence and algal 18S rDNA amplification. Algal cell ultrastructure indicates both degradation and putative encystment during the process of tissue and cellular invasion. Fewer algal cells were detected in later-stage larvae through FISH, suggesting that the decline in autofluorescent cells is primarily due to algal cell death within the host. However, early embryonic egg capsules also contained encysted algal cells on the inner capsule wall, and algal 18S rDNA was amplified from adult reproductive tracts, consistent with oviductal transmission of algae from one salamander generation to the next. The invasion of algae into salamander host tissues and cells represents a unique association between a vertebrate and a eukaryotic alga, with implications for research into cell–cell recognition, possible exchange of metabolites or DNA, and potential congruence between host and symbiont population structures.

# Towards a Synthetic Chloroplast

Christina M. Agapakis<sup>1</sup>, Henrike Niederholtmeyer<sup>1□</sup>, Ramil R. Noche<sup>1</sup>, Tami D. Lieberman<sup>1</sup>, Sean G. Megason<sup>1</sup>, Jeffrey C. Way<sup>2</sup>, Pamela A. Silver<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Systems Biology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States of America, <sup>2</sup> Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, Harvard University, Boston, Massachusetts, United States of America

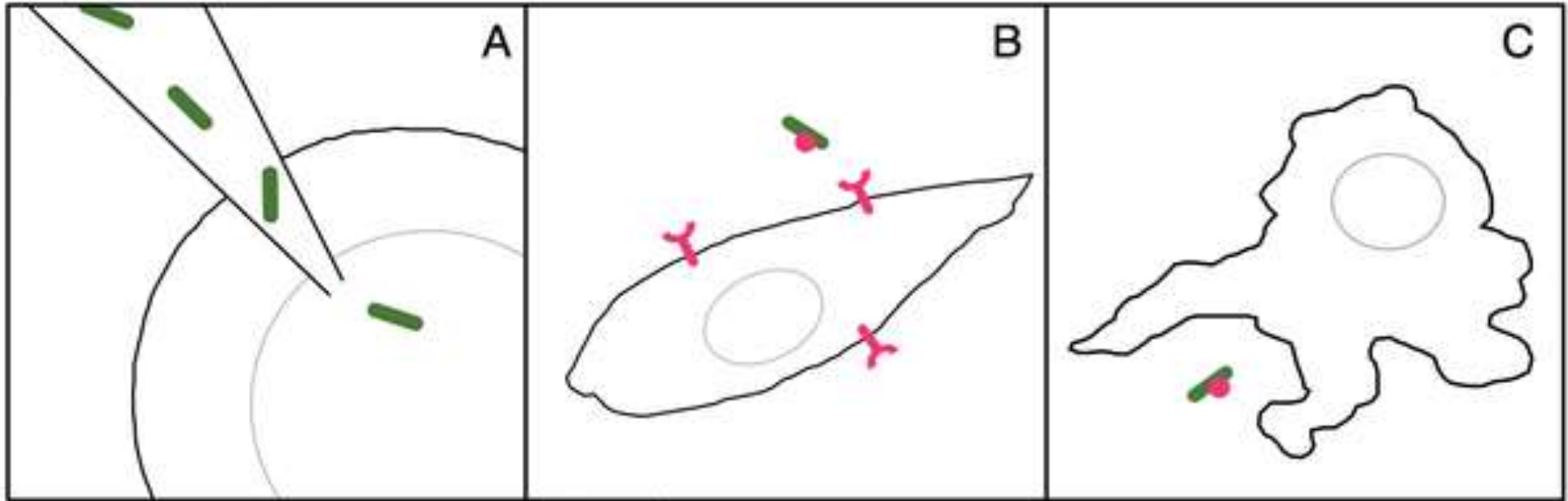


*Synechococcus elongatus* PCC 7942  
(cyanobactérie\_algue bleue)



*Danio rerio*  
(poisson zèbre)

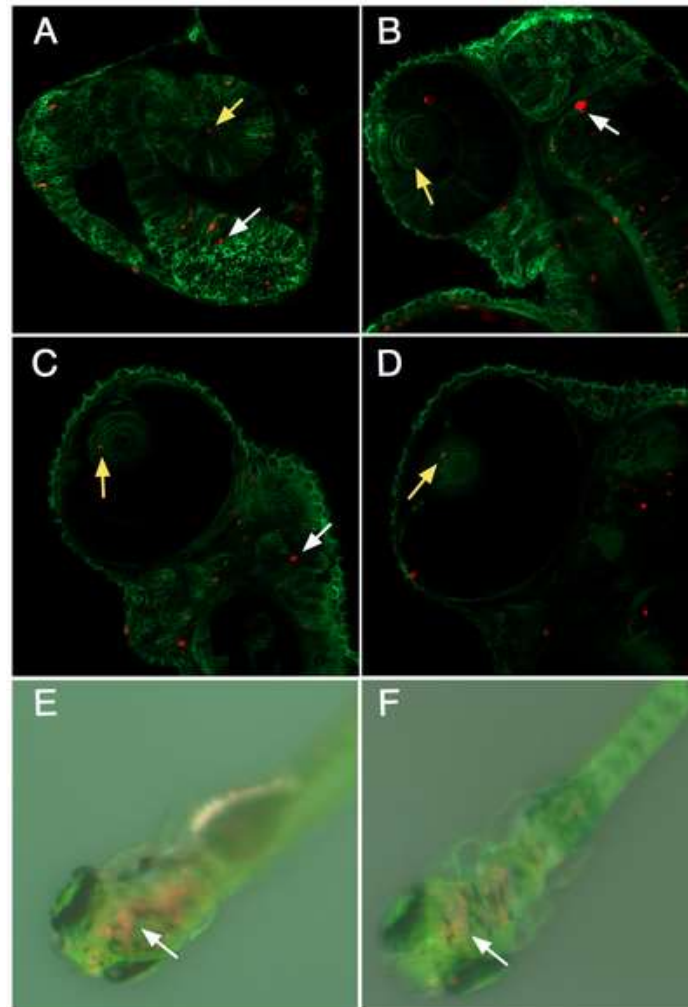
**Figure 1. Three paths to endosymbiosis used in this study.**



**Figure 1. Three paths to endosymbiosis used in this study.** A.) Direct microinjection of *S. elongatus* into zebrafish embryos allow exploration of *in vivo* dynamics of bacteria inside animal cells. B.) Invasion of mammalian cells through heterologous expression of invasin and listeriolysin O. C.) Phagocytosis of bacteria by macrophages. Bacteria subsequently escape from the endosomal compartment through expression of listeriolysin O. doi:10.1371/journal.pone.0018877.g001

Agapakis CM, Niederholtmeyer H, Noche RR, Lieberman TD, Megason SG, et al. (2011) Towards a Synthetic Chloroplast. PLoS ONE 6(4): e18877. doi:10.1371/journal.pone.0018877  
<http://127.0.0.1:8081/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0018877>

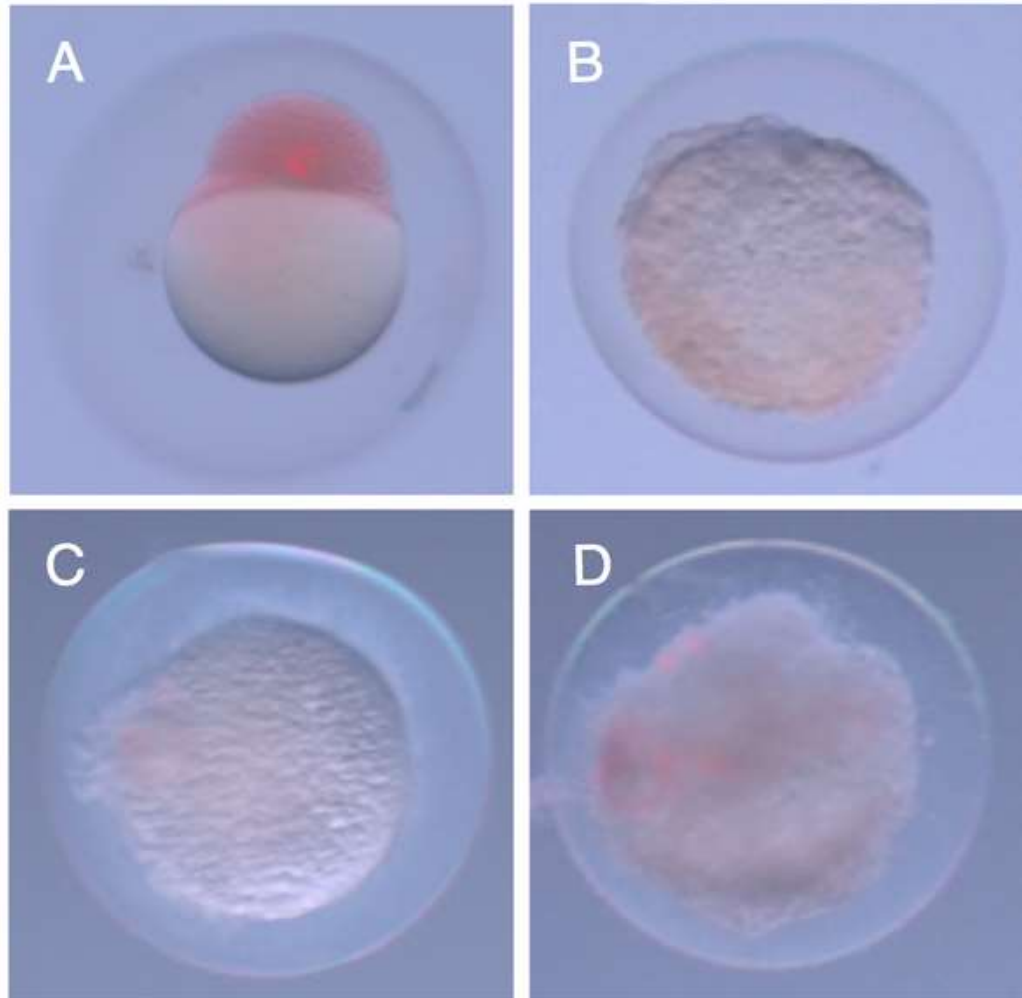
**Figure 2. Tracking intracellular *S. elongatus* through zebrafish development.**



Agapakis CM, Niederholtmeyer H, Noche RR, Lieberman TD, Megason SG, et al. (2011) Towards a Synthetic Chloroplast. PLoS ONE 6(4): e18877. doi:10.1371/journal.pone.0018877

<http://127.0.0.1:8081/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0018877>

**Figure 3. Zebrafish embryos are immediately killed by *E. coli*.**

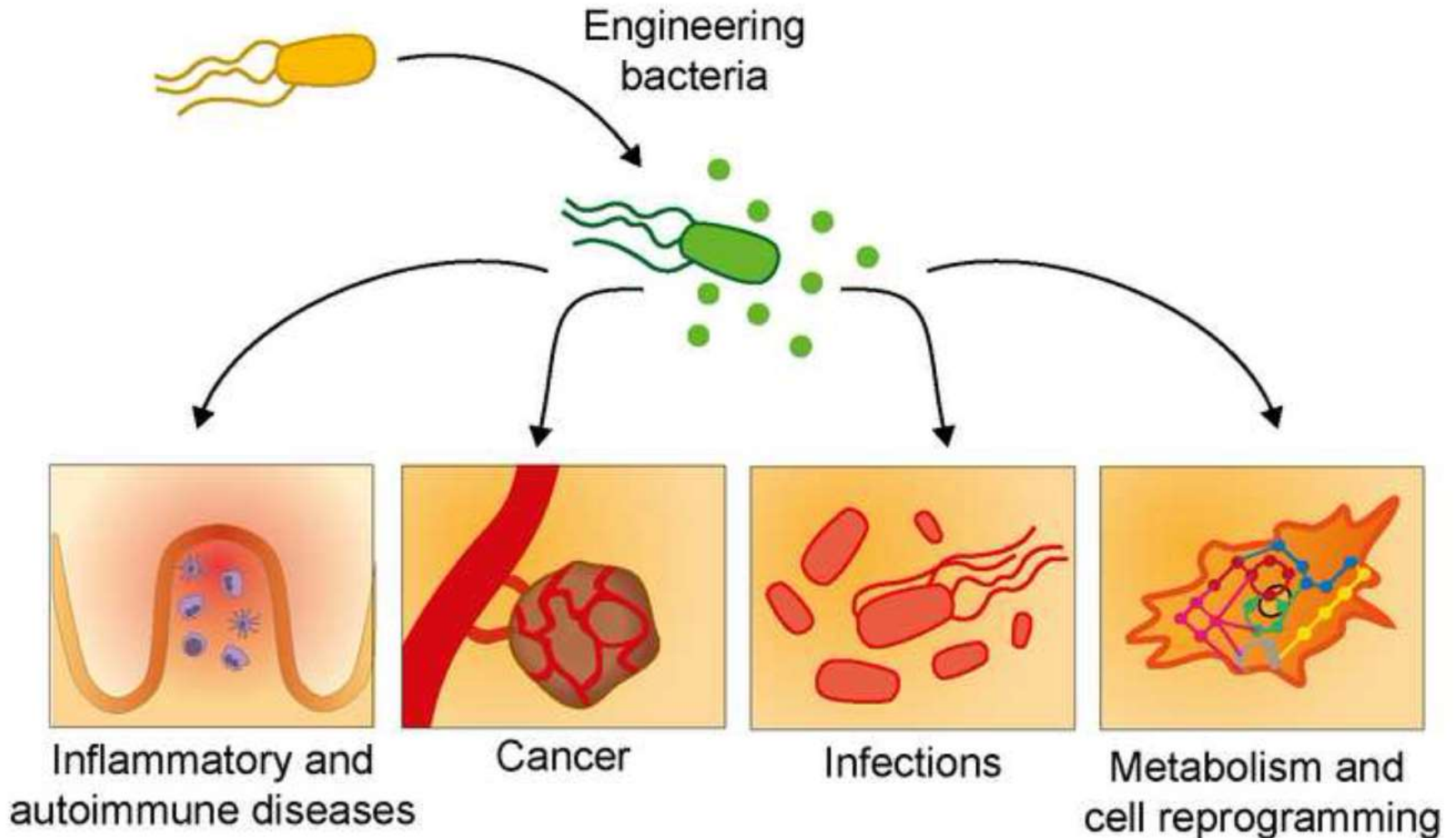


Agapakis CM, Niederholtmeyer H, Noche RR, Lieberman TD, Megason SG, et al. (2011) Towards a Synthetic Chloroplast. PLoS ONE 6(4): e18877. doi:10.1371/journal.pone.0018877  
<http://127.0.0.1:8081/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0018877>

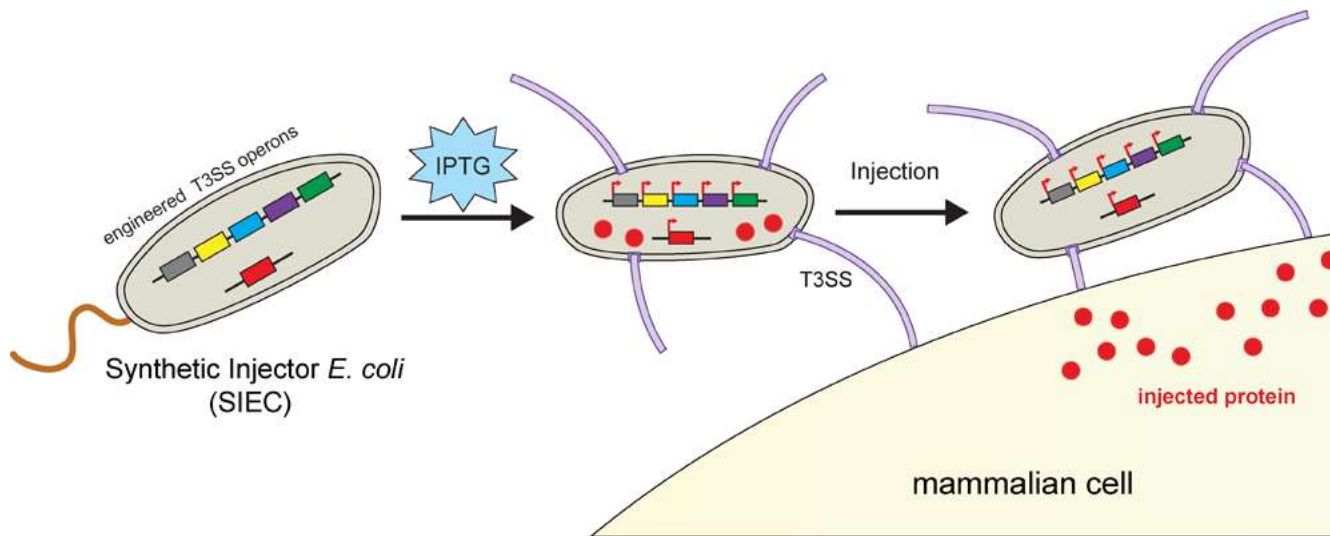
**Implications?**



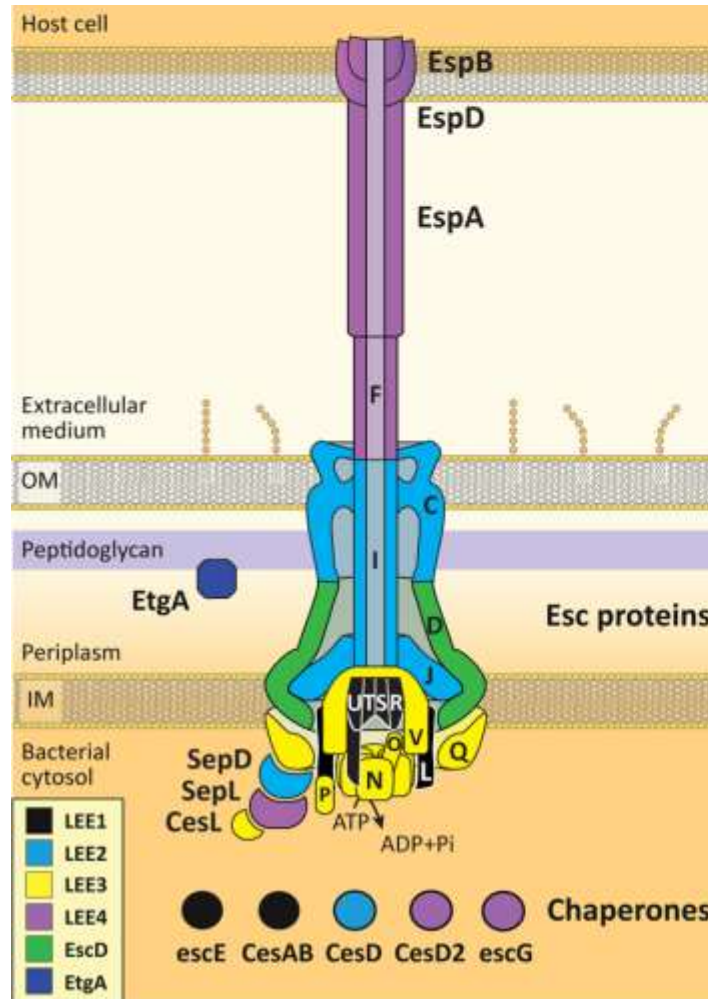
# La biologie synthétique pour la création d'armes biologiques contre les biofilms et les cancers



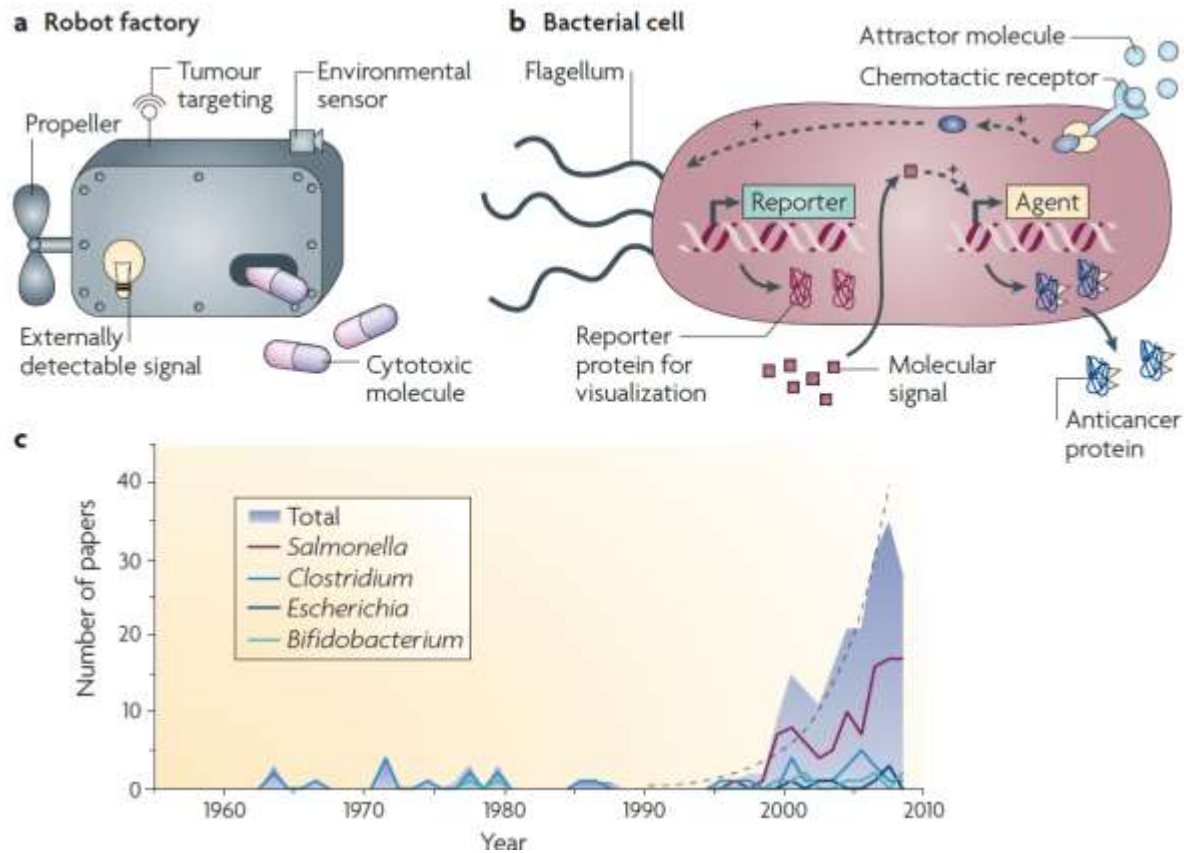
# La biologie synthétique pour la création d'armes biologiques contre les biofilms et les cancers



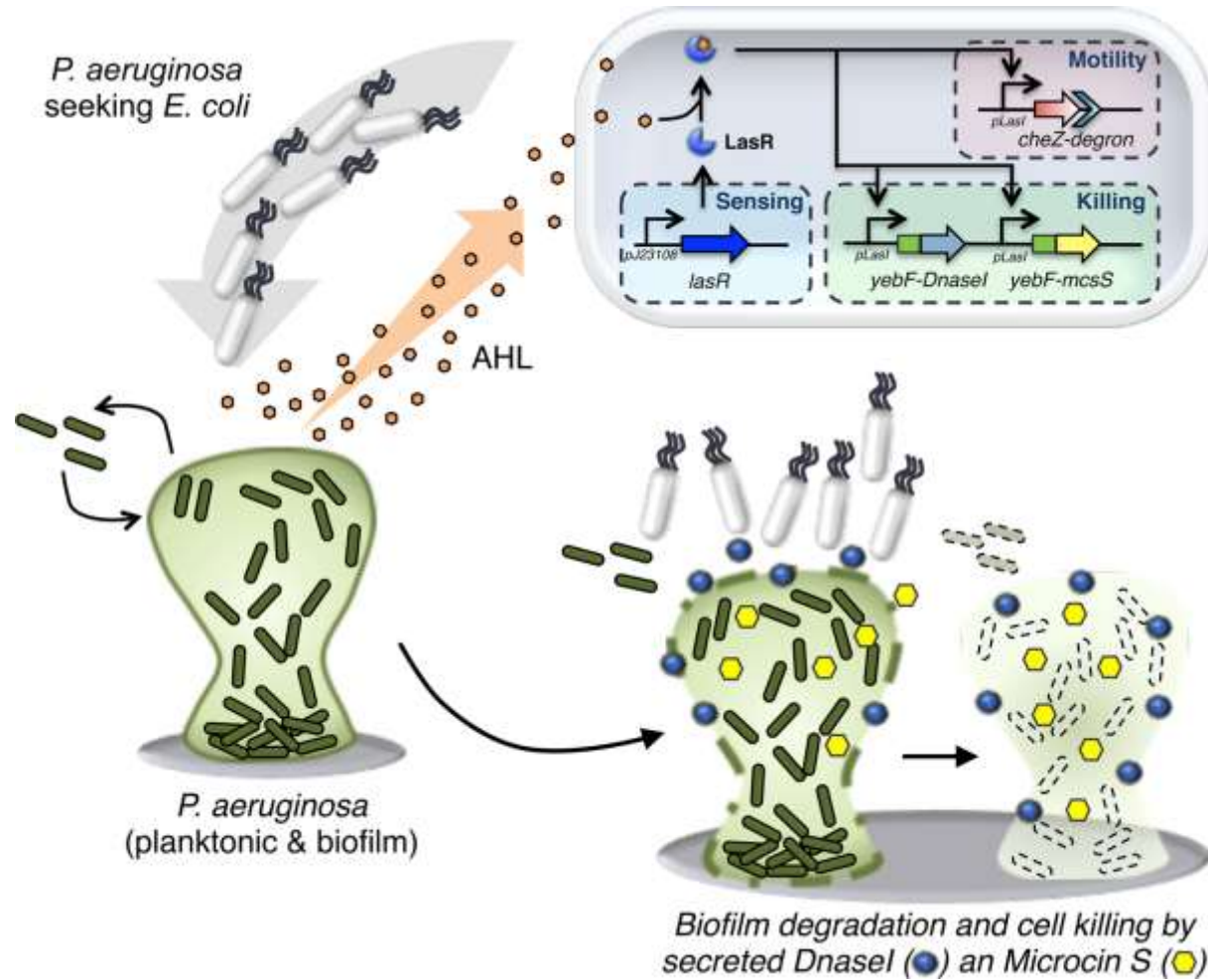
# La biologie synthétique pour la création d'armes biologiques contre les biofilms et les cancers



# La biologie synthétique pour la création d'armes biologiques contre les biofilms, les cancers et les maladies autoimmunes



# La biologie synthétique pour la création d'armes biologiques contre les biofilms et les cancers



# Microorganismes

---

- Aux origines des cellules eucaryotes (mitochondries/chloroplaste/virus)
- Aux origines de la vie sur terre (cyanobactéries CO<sub>2</sub> en O<sub>2</sub>)
- Majeure partie de la biomasse terrestre ( $10^{33}$ ;  $10^{22}$  le nombre d'étoiles)
- $10^{13}$ /cm<sup>3</sup> de terre
- Impliqués dans la spéciation (choix du partenaire)
- Bénéfiques pour notre santé (microbiote)
- Responsable des maladies (toutes les maladies?; neurodégénératives, diabète, ulcère, cancer, maladies nosocomiales...)
- Problèmes industriels (biofilms)
- Biotechnologie....(production d'insuline, d'héroïne...)

# Quelques termes rencontrés dans la littérature pour décrire le comportement bactérien

---

Communication

Espérance de vie

Suicide

**Charité**

**Sacrifice**

Fatricide

Développement

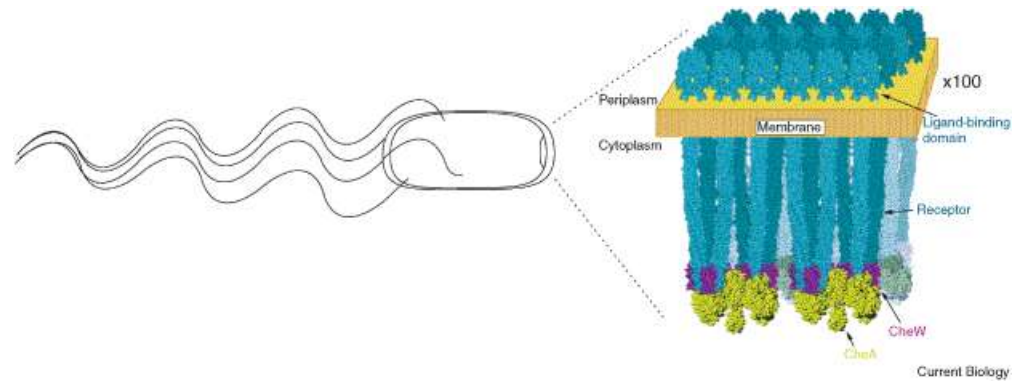
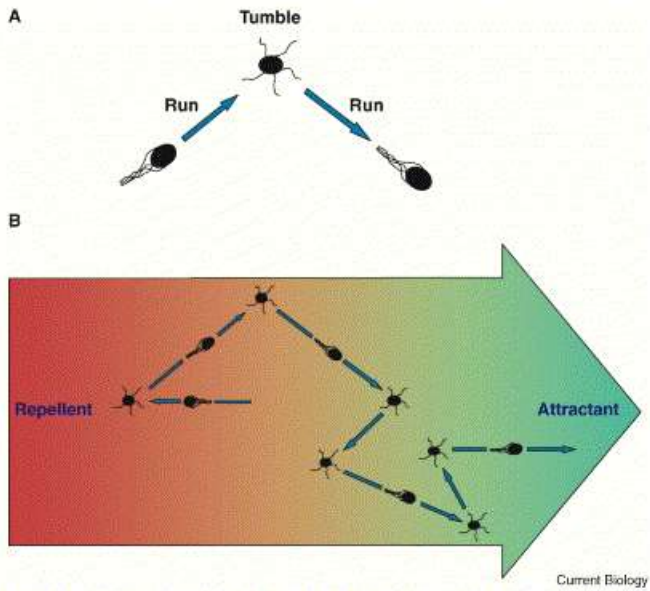
Apprentissage

Mémoire

Nanocerveau (chimiotactisme)

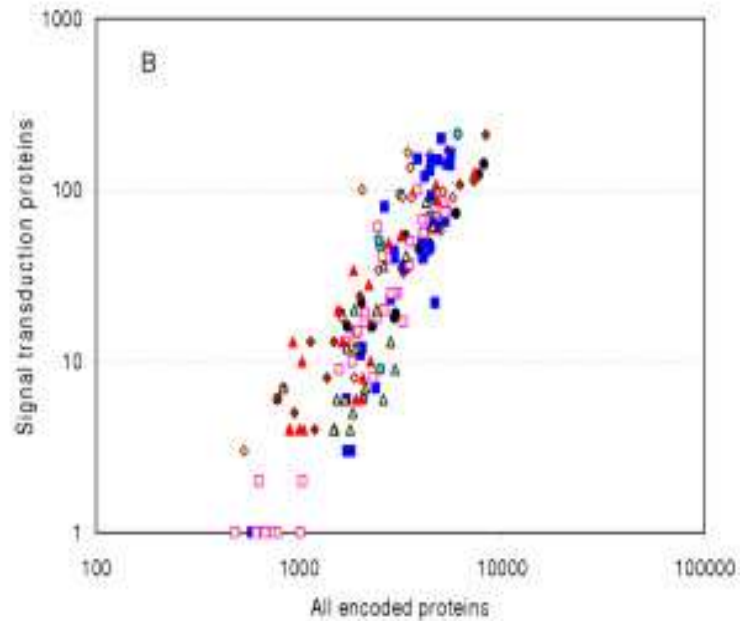
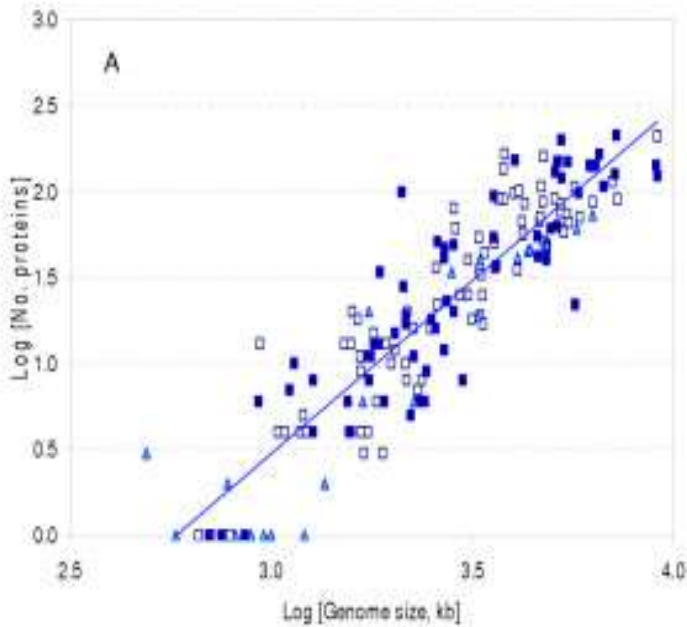
Métastase...

# Nanocerveau bactérien





# Exemple de l'apport de la génomique: le nombre des systèmes de perception (sens) est proportionnel au carré de la taille du génome



## Bacteria with the highest adaptability index ("highest IQ")

Organism	Phylum <sup>a</sup>	Signal transducers	Genome size, kb	IQ
<u><i>Wolinella succinogenes</i></u>	Epsilon	99	2,110	230
<u><i>Geobacter sulfurreducens</i></u>	Delta	165	3,814	166
<u><i>Idiomarina loihiensis</i></u>	Gamma	80	2,839	153
<u><i>Desulfovibrio vulgaris</i></u>	Delta	135	3,773	151
<u><i>Vibrio cholerae</i></u>	Gamma	152	4,033	150
<u><i>Thermotoga maritima</i></u>	Other	34	1,861	145
<u><i>Borrelia garinii</i></u>	Spiro	13	987	143
<u><i>Vibrio vulnificus</i></u>	Gamma	200	5,127	136
<u><i>Chromobacterium violaceum</i></u>	Beta	160	4,751	131
<u><i>Thermosynechococcus elongatus</i></u>	Cyano	51	2,594	131

$$IQ = 5 \times 10^4 (n-5)^{1/2} L^{-1}$$

$n$  = nombre de transducteurs

$L$  = taille du génome en Kb

$IQ = 100$  quand  $n = 9$  et  $L = 1000$  Kb ou  $n = 105$  et  $L = 5000$  Kb

# Perception de signaux externes et internes

---

$HK_{ext}/HK_{int} > 1 \Rightarrow$  bactérie extravertie

$HK_{ext}/HK_{int} < 1 \Rightarrow$  bactérie introvertie

**Apport majeur de la Green Fluorescent Protein (GFP) pour la compréhension du vivant.  
 Mise en évidence de l'hétérogénéité et dynamique intracellulaires chez les bactéries:  
 maîtrise du temps et de la distance?**

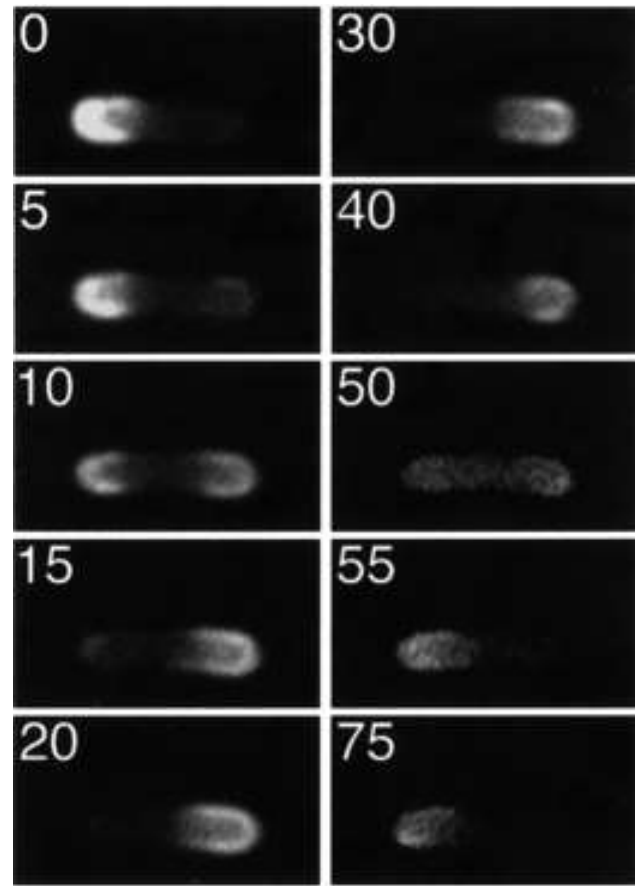
*Aequorea victoria*



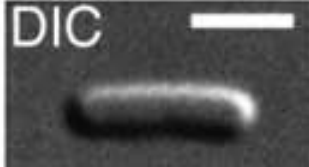
*Escherichia coli*



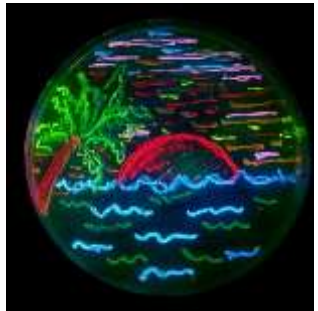
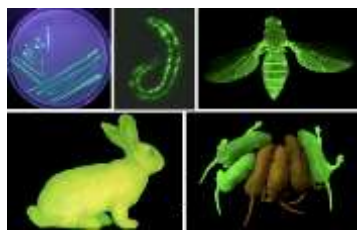
Microscopie à fluorescence



$\tau > 200$  min



Génie génétique  
 Biologie synthétique



Gène chimère

Protéine chimère  
 fluorescente

(Shimomura, Chalfie, Tsien, Nobel 2008)

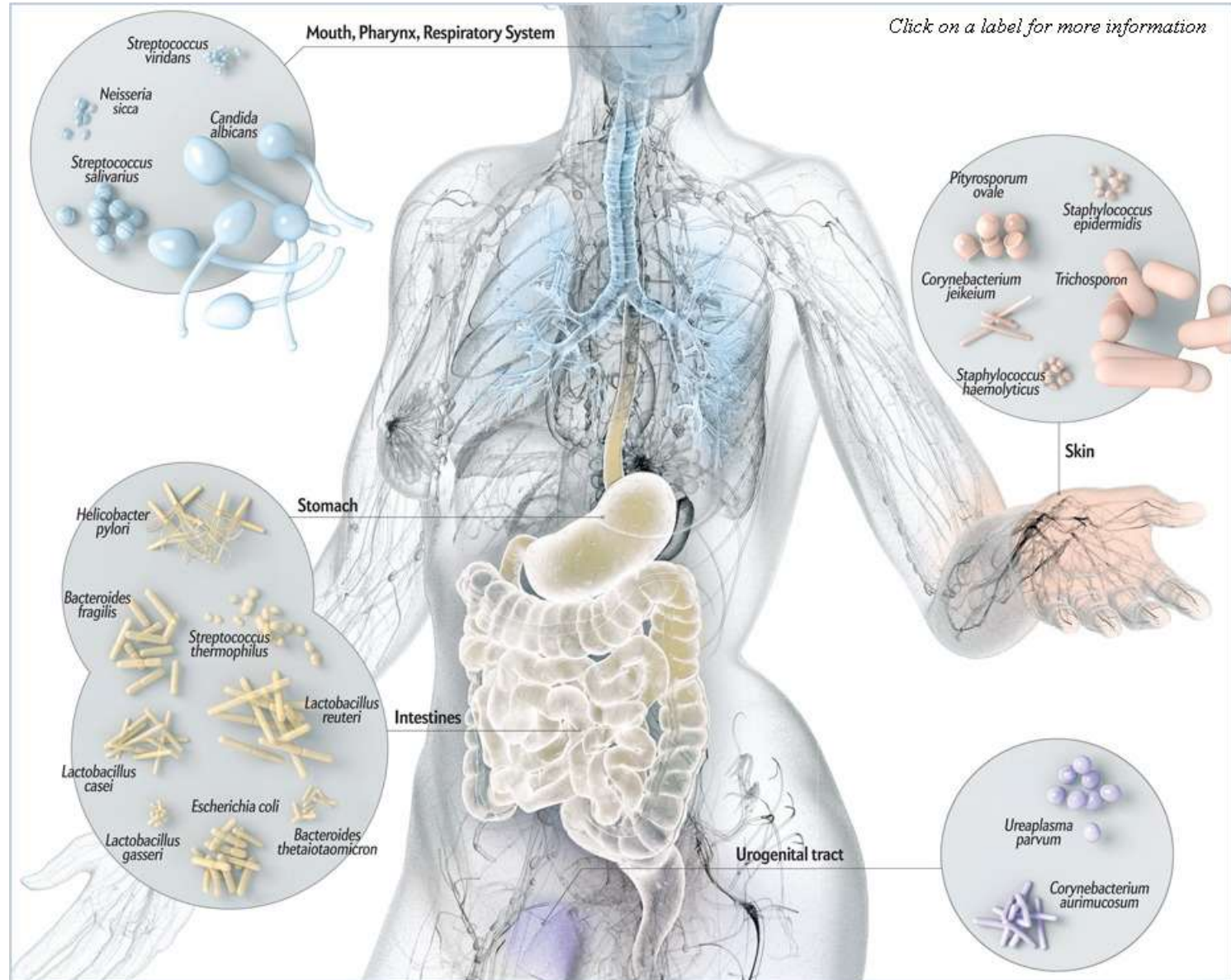
Hale *et al.*, 2001

# Microorganismes, Microbiote, Microbiome, Troisième Cerveau et Santé\_ Human Microbiome project (HMP\_2008)

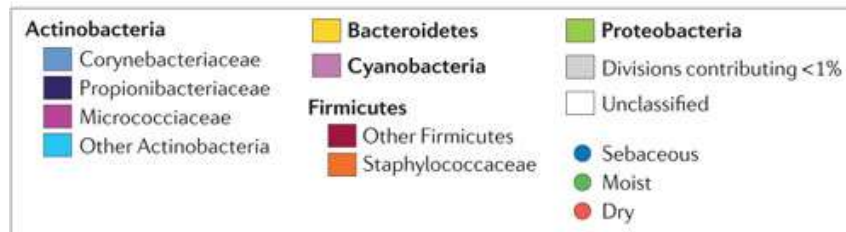
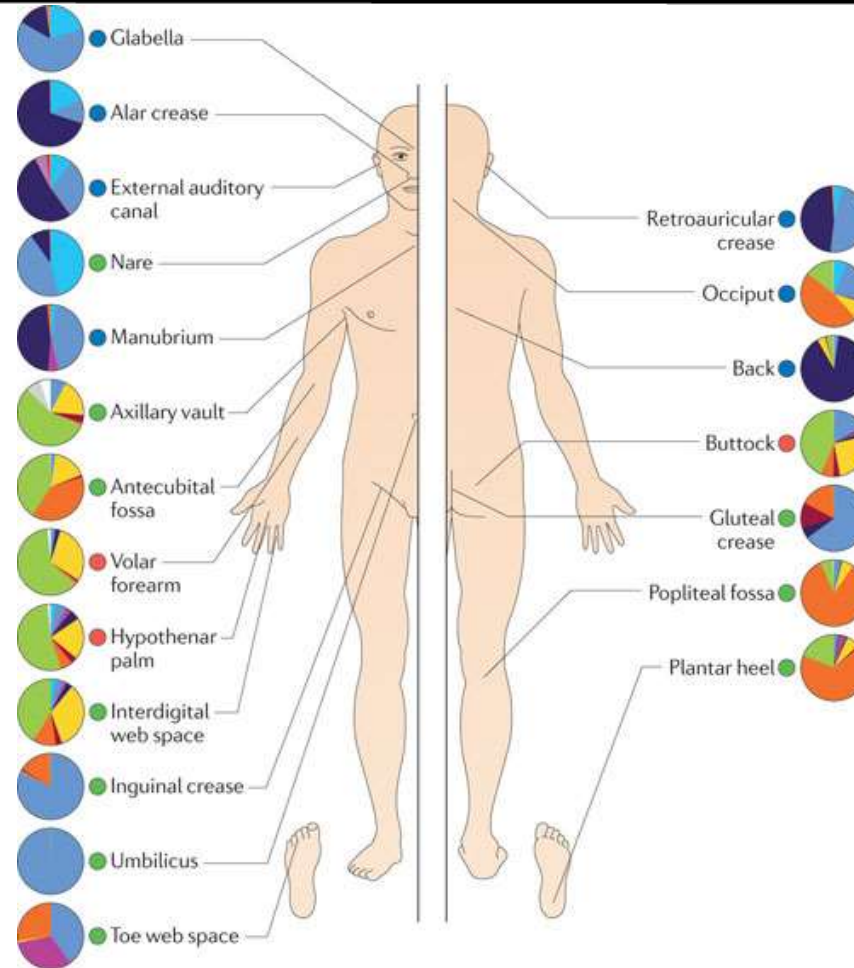
---

- **Microbiote** = ensemble des microorganismes vivant dans un environnement spécifique
- **Microbiome** = ensemble des génomes du microbiote  
*(NB: 2 définitions)*
- **Métagénome humain** = génome humain + les microbiomes humains = super-organisme
- **Microbiote intestinal** = 3<sup>ème</sup> cerveau (le système neuronal intestinal = 2<sup>ème</sup> cerveau)

# Le microbiote humain



# Le microbiote de la peau (le plus grand organe humain)



# A méditer

---

- $10^{14}$  μorganismes dans l'intestin (10 x plus que l'ensemble des cellules de l'hôte)
- Le microbiote intestinal ~ 1 Kg
- Le microbiome intestinal = 150 x le génome humain

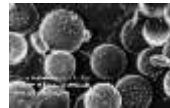










# les microorganismes suspectés d'induire des troubles du comportement : les grandes étapes

---

- **L. Pasteur 1881:** inoculation de la rage (rhabdovirus \_ARN-monocaténaire) dans l'encéphale d'un animal provoque la maladie donc un  $\mu$ organisme peut modifier le comportement: relation  $\mu$ organisme et trouble comportemental, mais la recherche sur cette thématique reste marginale bien que de nombreux cas de troubles mentaux survenant pendant ou après une maladie infectieuse aient été recensés
- **Dans les année 50,** avec l'essor de la génétique établissement d'une corrélation entre présence de mutations et maladie comportementale (schizophrénie, autisme, alzheimer...) mais le déterminisme génétique non prouvé, ce qui laisse la place à l'hypothèse infectieuse à l'origine de ces maladies
- **Depuis les années 1980,** l'intérêt pour cette hypothèse grandit dans la communauté scientifique pour s'accélérer dans les années 2000

# les microorganismes à l'origine des maladies cérébrales?



- **Schizophrénie:** *Chlamydiae* (génitales), *Helicobacter pylori* (ulcères)
- **Autisme:** *Clostridium tetani* (tétanos), *Desulfovibrio* 
- **Alzheimer:** *Treponema pallidum* (syphilis), *Borrelia burgdorferi* (maladie de Lyme)  
- **Parkinson:** *Clostridium difficile* - traitement antibiotique et transplantation fécale  
- **Dépression:** *E. coli* qui perturberait le développement normale de la réponse au stress – probiotique *Lactobaccillus* 
- **AVC:** *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* (infection bucco-dentaires)  

# Les 3 stratégies utilisées par les $\mu$ organismes pour attaquer le cerveau

---

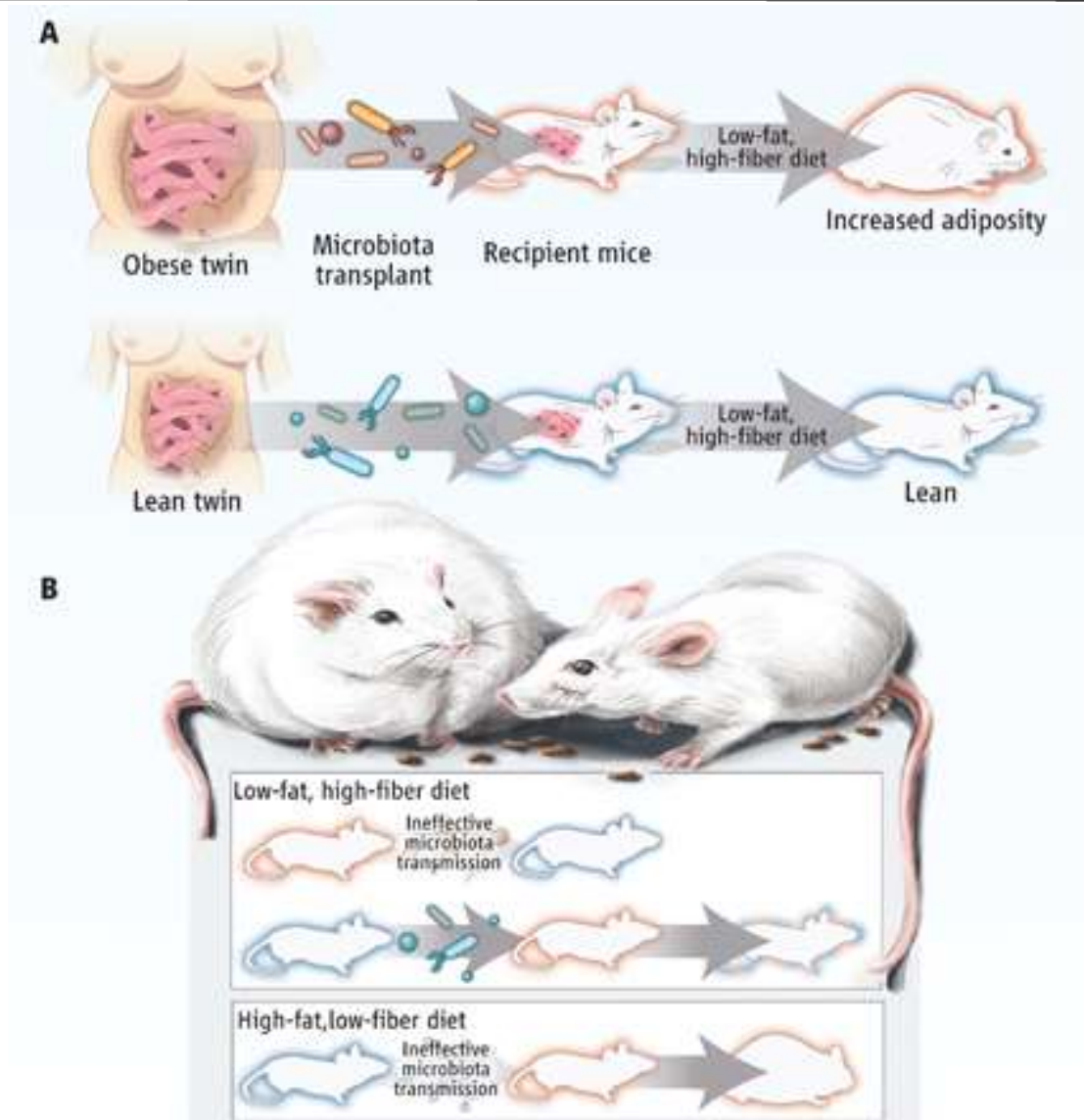
- Piratage à distance en modifiant l'activité électrique des neurones en agissant sur les nerfs périphériques
- Envahissement des cellules cérébrales (neurones et astrocytes) via le système sanguin
- Envoie de perturbateurs chimiques via le système sanguin

## Autres maladies dans lesquelles des microorganismes sont suspectées

---

- 20 % des cancers dus à des infections virales
- **Obésité liée à une flore intestinale particulière et à certains virus**
- Diabète de type 1 lié à un virus
- Polyarthrite rhumatoïde
- 1990 ulcère dus à *Helicobacter ulcerans* (et non au café ou stress)

# Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice



# Recovery of the Gut Microbiome following Fecal Microbiota Transplantation

Anna M. Seekatz,<sup>a</sup> Johannes Aas,<sup>b</sup> Charles E. Gessert,<sup>c</sup> Timothy A. Rubin,<sup>b</sup> Daniel M. Saman,<sup>c</sup> Johan S. Bakken,<sup>d</sup> Vincent B. Young<sup>a</sup>

Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Department of Microbiology and Immunology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA<sup>a</sup>; Essentia Health, Department of Gastroenterology, Duluth, Minnesota, USA<sup>b</sup>; Essentia Institute of Rural Health, Duluth, Minnesota, USA<sup>c</sup>; St. Luke's Hospital, Section of Infectious Diseases, Duluth, Minnesota, USA<sup>d</sup>

**IMPORTANCE** Within the last decade, *Clostridium difficile* infection has surpassed other bacterial infections to become the leading cause of nosocomial infections. Antibiotic use, which disrupts the gut microbiota and its capability in providing colonization resistance against *C. difficile*, is a known risk factor in *C. difficile* infection. In particular, recurrent *C. difficile* remains difficult to treat with standard antibiotic therapy. Fecal microbiota transplantation (FMT) has provided a successful treatment method for some patients with recurrent *C. difficile* infection, but its mechanism and long-term effects remain unknown. Our results provide insight into the structural and potential metabolic changes that occur following FMT, which may aid in the development of new treatment methods for *C. difficile* infection.

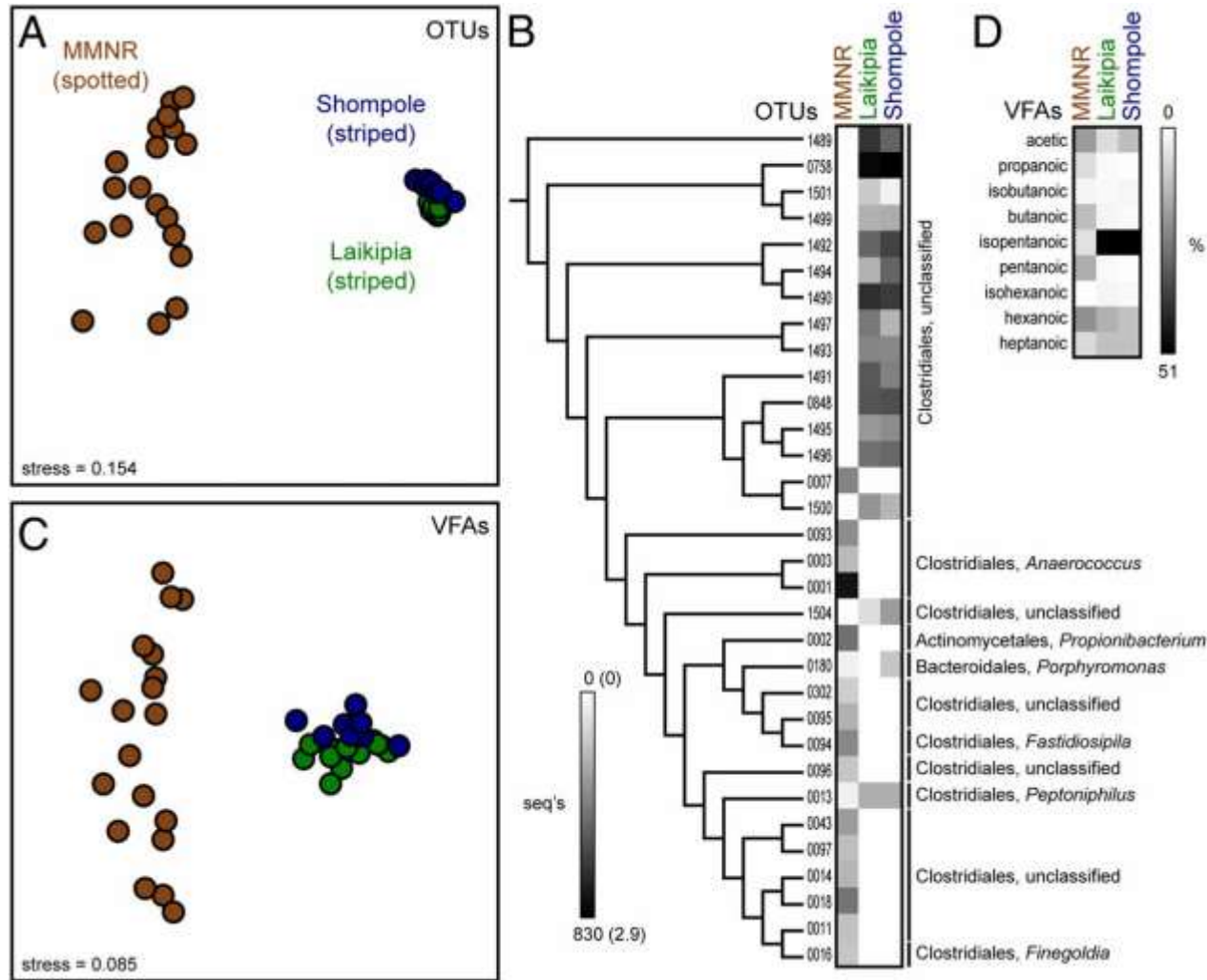
# Symbiotic bacteria appear to mediate hyena social odors

Kevin R. Theis<sup>a,b,1</sup>, Arvind Venkataraman<sup>a</sup>, Jacquelyn A. Dycus<sup>a</sup>, Keith D. Koonter<sup>a</sup>, Emily N. Schmitt-Matzen<sup>a</sup>, Aaron P. Wagner<sup>b</sup>, Kay E. Holekamp<sup>b,c,2</sup>, and Thomas M. Schmidt<sup>a,b,2</sup>



*Crocuta crocuta*  
(Hyène tachetée)

# Differences in the bacterial (OTU) and VFA profiles of the pastes of adult spotted and striped hyenas.



Theis K R et al. PNAS 2013;110:19832-19837

OTU = Operational Taxonomic Unit (from DNA sequencing); VFA = Volatil Fatty Acid



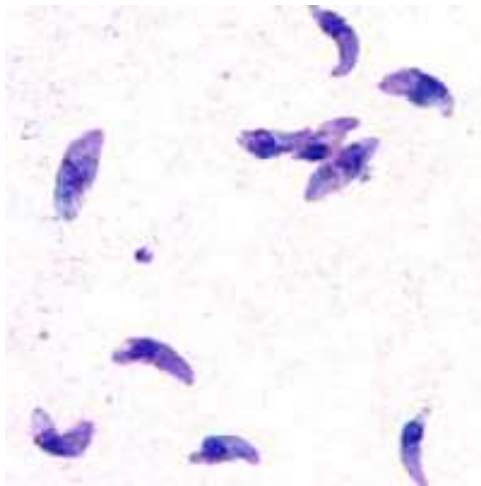
## Significance

All animals are populated by microbes, and, contrary to popular belief, most microbes appear highly beneficial to their hosts. They are critical in animal nutrition and immune defense, and they can serve as important catalysts for the effective development and functioning of host tissues. It also is becoming increasingly clear that they can contribute to host behavior. It has been hypothesized that one way they do so is by producing the components of chemical signals that animals use to communicate. We tested and confirmed first predictions of this hypothesis in hyenas, demonstrating that the bacterial and odor profiles of hyena scent secretions covaried and that both profiles varied with characteristics of hyenas known to be communicated through their chemical signals.

# Mice Infected with Low-Virulence Strains of *Toxoplasma gondii* Lose Their Innate Aversion to Cat Urine, Even after Extensive Parasite Clearance

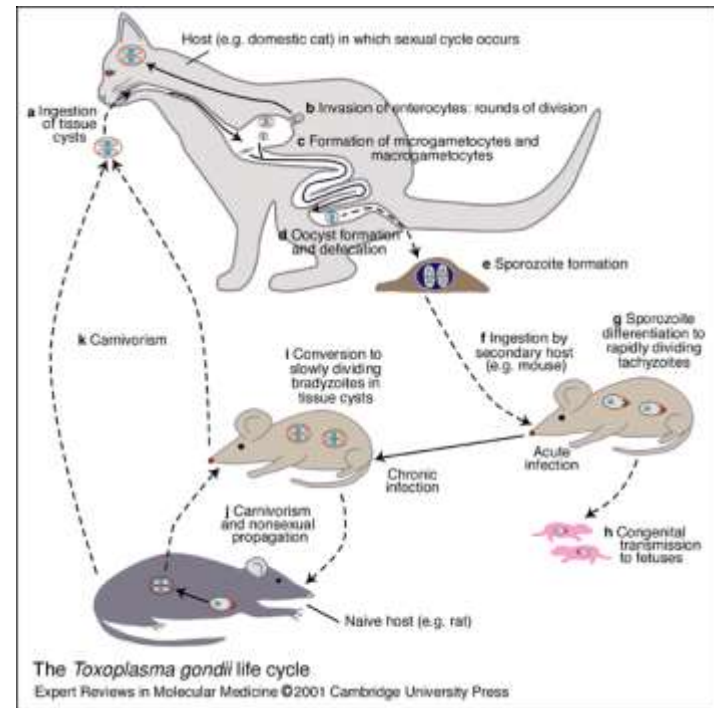
Wendy Marie Ingram<sup>1</sup>, Leeanne M. Goodrich<sup>1</sup>, Ellen A. Robey<sup>1\*</sup>, Michael B. Eisen<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, California, United States of America, <sup>2</sup>Howard Hughes Medical Institute, University of California, Berkeley, California, United States of America

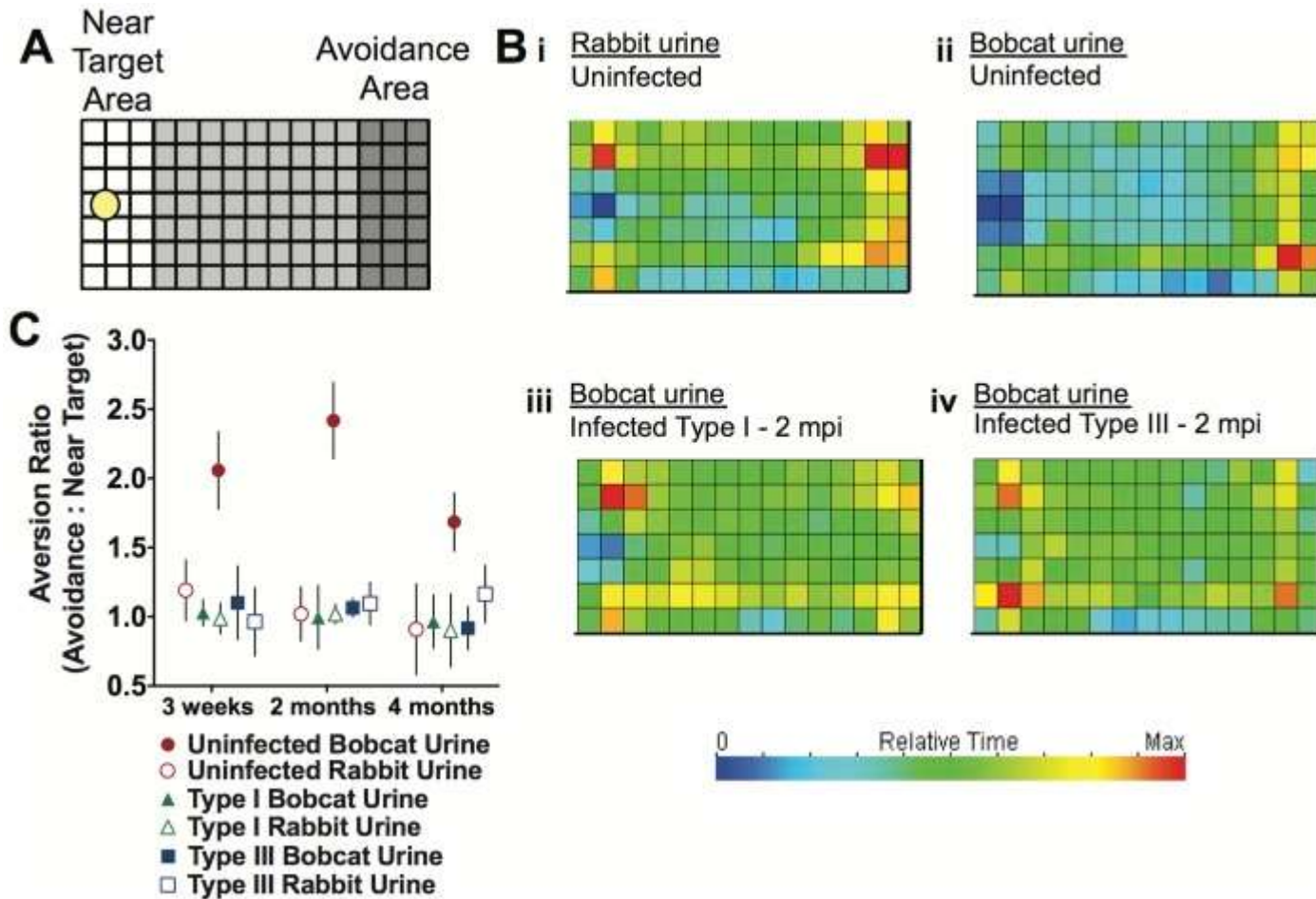


*Toxoplasma gondii*

(protozoaire = eucaryote unicellulaire,  
Parasite intracellulaire obligatoire)



# Assessment of aversion demonstrates loss of fear toward cat urine in Type I- and Type III-infected mice.



*NB: peur => perte de l'aversion (voire excitation sexuelle dans d'autres études)*

# Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment

Simon Lax,<sup>1,2\*</sup> Daniel P. Smith,<sup>1,2,3\*</sup> Jarrad Hampton-Marcell,<sup>1,2</sup> Sarah M. Owens,<sup>2,4</sup>  
Kim M. Handley,<sup>1,2</sup> Nicole M. Scott,<sup>1,2</sup> Sean M. Gibbons,<sup>2,5</sup> Peter Larsen,<sup>6,7</sup>  
Benjamin D. Shogan,<sup>8</sup> Sophie Weiss,<sup>9,10</sup> Jessica L. Metcalf,<sup>9</sup> Luke K. Ursell,<sup>9,11</sup>  
Yoshiki Vázquez-Baeza,<sup>9,11,12</sup> Will Van Treuren,<sup>9</sup> Nur A. Hasan,<sup>13,14</sup> Molly K. Gibson,<sup>15,16,17</sup>  
Rita Colwell,<sup>13,14</sup> Gautam Dantas,<sup>15,16,17</sup> Rob Knight,<sup>9,11,18</sup> Jack A. Gilbert<sup>1,2,5†</sup>

