

MENS :
une vision incisive
et éducative sur
l'environnement

Approche
didactique
et scientifique

50

Jan-Fév-Mar 11

Revue scientifique populaire trimestrielle

Biologie systémique

Milieu-
Education,
Nature &
Société

 **Loterie Nationale**
créateur de chances

 **Universiteit
Antwerpen**



Bio-
MENS

© Tous droits réservés Bio-MENS 2011

'MENS' est une édition de l'asbl Bio-MENS
A la lumière du modèle de société actuel,
elle considère une éducation scientifique
objective comme l'un de ses objectifs de base.

www.biomens.eu

Coordination académique :

Prof. Dr. Roland Caubergs, UA
roland.caubergs@ua.ac.be

Rédacteur en chef et rédaction finale :

Dr. Ing. Joeri Horvath, UA
joeri.horvath@ua.ac.be
Jan 't Sas, Klasse

Rédaction centrale :

Lic. Karel Bruggemans
Prof. Dr. Roland Caubergs
Dr. Guido François
Dr. Geert Potters
Lic. Liesbeth Hens
Dr. Lieve Maesele
Lic. Els Grieten
Lic. Chris Thoen
Dr. vet. Mark Lauwerys
Dr. Sonja De Nollin

Abonnements et infos :

Corry De Buysscher
Herrysstraat 8b, 2140 Antwerpen
Tél.: +32 (0)486 93 57 97
Fax: +32 (0)3 309 95 59
Corry.mens@telenet.be

Abonnement:

€22 sur le numéro de compte 777-5921345-56

Abonnement éducatif: €14

Ou numéros distincts: €4
(moyennant la mention du numéro d'établissement)

Coordination communication Bio-MENS :

Kaat Vervoort
Herrysstraat 8b, 2140 Antwerpen
Tél.: +32 (0)3 609 52 30 - Fax +32 (0)3 609 52 37
contact@biomens.eu

Coordination :

Dr. Sonja De Nollin
Tél.: +32 (0)495 23 99 45
sonja.denollin@ua.ac.be

Editeur responsable :

Prof. Dr. Roland Valcke, UH
Reimenhof 30, 3530 Houthalen
roland.valcke@uhasselt.be

ISSN 0778-1547

*Sur la couverture, un fragment d'une microarray.
En un rien de temps, elle permet de mesurer
des milliers de gènes. Chaque "tache" (probe)
représente un seul gène et révèle quantitativement
si un gène réalise sa phase d'expression. Vous
trouverez une description complète de ce principe
à la page 13.*

Table des matières

Biologie systémique	3
Définition de la biologie systémique	4
De l'ADN au gène – la biologie moléculaire grandit	4
D'une liste de gènes à un système : la biologie systémique reprend la biologie moléculaire ..	5
La biologie systémique a du pain sur la planche	6
Aperçu de quelques génomes	8
ADN, schéma de construction et code secret	9
Un génome par jour et le Dr Venter poursuit son travail	9
Un certain nombre d'adaptations	10
Plongeon dans le monde des microbes	12
L'ARN et les protéines : les bourreaux de travail de la cellule	13
La transcriptomique : examiner l'ARN sur une lame de microscope	13
La protéomique : car finalement, c'est au niveau des protéines dans la cellule que ça se passe 13	
Les "omics" poussent comme des champignons	15

Avant-propos

Cher lecteur,

Êtes-vous tenté par la réalisation d'un puzzle avec moi ? Pas un paysage de montagnes sur carton, mais un puzzle aux dimensions multiples. Un tout contenant encore de grandes zones d'ombres, mais qui continue de s'étendre à chaque fois qu'une pièce est placée au bon endroit. Un puzzle qui fait appel à différentes capacités de votre boîte crânienne et vous encourage à travailler en collaboration avec les nombreuses personnes qui essaient elles aussi d'intégrer une pièce un peu plus loin. Dans ce cas, nous vous souhaitons la bienvenue dans ce monde intrigant de la biologie systémique.

En tant que branche scientifique en plein développement, la biologie systémique rassemble tous les défis d'une grande aventure. Démêler, déchiffrer, établir des liens et prévoir : l'étude du fonctionnement complexe de nos cellules captive une multitude de biologistes partout dans le monde. Ils combinent des notions de biologie (comme la biochimie, la physiologie et l'écologie) à des techniques et des principes émanant des mathématiques et de l'informatique, et utilisent chaque jour des appareils hautement technologiques et des instruments avancés. Des connaissances multiples et des aptitudes variées – voilà qui résume bien les compétences d'un biologiste systémique.

Mais ce qui les caractérise peut-être encore davantage, c'est cette curiosité insatiable qui les anime. Pourquoi une cellule réagit-elle ainsi et pas les autres ? Pouvons-nous influencer ce phénomène et si oui, qu'est-ce qui change alors ? Comment une cellule a-t-elle été endommagée et comment pouvons-nous interrompre ce processus, l'éviter, réparer la cellule ? Que signifie tout cela pour la recherche contre le cancer, la recherche de médicaments, d'une meilleure alimentation ... ?

Un puzzle est une réalisation de longue haleine dites-vous ? L'évolution est absolument trop lente, est-il possible de la rendre un peu plus étourdissante ? Il est vrai en effet que la science ne progresse parfois que par de toutes petites étapes. La recherche scientifique fixe ses exigences. Chaque pièce du puzzle contribue à une meilleure compréhension, une vision plus approfondie, mais soulève en même temps de nouvelles questions. Dans ce contexte, les connaissances ne restent pas immobiles – au sens littéral du terme. Chaque pièce du puzzle qui vient s'ajouter apporte de nouvelles questions, suivies elles aussi – probablement – d'autres questions encore. Ce n'est pas sans raison que la biologie systémique est une des disciplines les plus dynamiques de notre époque.

Depuis l'Université d'Anvers, nous espérons à tous égards que cette nouvelle dynamique entraînera les jeunes à révéler leurs talents. Nous espérons sincèrement que la beauté et la complexité de la vie, les limites qui attendent à être repoussées, la motivation qui vous envahit en découvrant la solution d'une énigme vont pouvoir enthousiasmer de nombreux jeunes. Cette édition de MENS vous permet déjà de vous faire un peu les dents, dans l'espoir que très prochainement, vous mordrez à pleines dents dans un des puzzles captivants de notre époque.



Johan Meeusen

Vice-recteur de l'Université d'Anvers

Biologie systémique

Réalisé par le Dr. Geert Potters (UA)

Avec la collaboration du

Prof. Dr. Yves Guisez (Centre d'analyse du protéome, UA) et l'Ir. Katrien M. Michiels (UA)



C'est par cette phrase peu évidente que commence l'article de J. Craig Venter et ses collaborateurs, publié en 2001 dans la revue spécialisée Science. Dans cet article, les chercheurs décrivent pour la première fois la structure de tout le génome humain – la succession des bases dans l'ADN, et le regroupement de ces bases dans différents gènes.

Cette phrase donne d'emblée le ton de ce dossier MENS. Il ne s'agit pas d'un numéro facile à lire, mais la récompense est grande : vous n'obtenez rien de moins qu'une image de l'avenir de la biologie moléculaire. Selon de nombreux spécialistes, nous sommes aujourd'hui à l'aube de l'âge d'or de la biologie.

La découverte de la structure de l'ADN de l'homme (l'intitulé Human Genome Project), sur laquelle porte l'article de Venter, constitue une des premières étapes sur le chemin de cet âge d'or. 'Nous avons atteint le point dans l'histoire de l'homme où pour la première fois, nous avons entre les mains l'ensemble des instructions pour créer un homme,' déclare le Dr John Sulston du centre Sanger au RU. Il s'agit d'un

des instituts ayant permis cet exploit. Le Dr. James Watson, conjointement avec Francis Crick, le découvreur de la structure de l'ADN, a qualifié ces connaissances d'aide énorme pour l'humanité. Vous pouvez les comparer à la découverte de la presse à imprimer.

Toutefois, d'autres pensent que la simple connaissance du génome humain ne compense pas encore les coûts élevés que le Human Genome Project a déjà entraînés jusqu'à présent. Selon eux, des percées médicales fondamentales dans la recherche sur le cancer et la maladie d'Alzheimer se feront peut-être encore attendre pendant quelques décennies.

D'autres encore indiquent qu'une lourde responsabilité accompagne également ces nouvelles connaissances : qui va gérer toute cette connaissance ? Le secteur privé ou les institutions publiques ? Et, comme nous en parlerons plus loin encore, si dans un avenir proche, chacun peut disposer de sa séquence personnelle pour un prix dérisoire, nous saurons donc ce qui nous attend tous... ? Nous saurons en effet que nous présentons un risque élevé de souffrir de la

maladie d'Alzheimer, d'un cancer ou du diabète ? Et notre compagnie d'assurance pourra-t-elle également le savoir (et adapter en fonction le prix de ses polices) ? Et notre employeur potentiel ? Du travail en suffisance pour les experts en science éthique qui doivent déterminer ce qui est acceptable pour notre société.

Toutefois, même les plus sceptiques s'accordent à dire que la découverte du code génétique de l'homme constitue une étape dans l'histoire de la science. Les grands partisans sont pleinement conscients que ces connaissances n'ont apporté que plus de travail et de nouvelles questions. En effet, des quelque 26 000 éléments d'ADN humain que nous avons pu désigner comme constituant un gène fonctionnel, nous devons tout d'abord découvrir la fonction de ce gène et sa signification dans nos cellules. Pour ce faire, nous devons comprendre où ces gènes sont importants dans notre corps, comment ils peuvent commander et gérer leurs bourreaux de travail (protéines), quelle fonction biochimique exercent ces protéines et éventuellement, quelles substances biochimiques (métabolites) elles créent. En

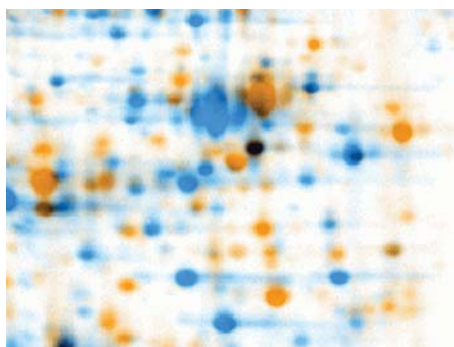
'Une séquence fondamentale de 2,91 milliards de paires de bases (pb) de la portion euchromatique du génome humain a été générée par la méthode de séquençage à l'aveugle de l'ensemble du génome.'

autre, nous avons souvent besoin de points de comparaison : comment se comporte ce type de gène dans d'autres organismes et comment a-t-il muté au fil de l'évolution ? Ce que nous trouvons chez l'homme, nous le testons aussi souvent sur les souris, les rats, les chiens, les bovins... mais aussi les vers, les mouches, les levures et les fleurs ! Et ensuite, surgissent des questions comme pourquoi certains éléments du matériel génétique sont restés identiques chez une multitude d'espèces - pendant des millions, et parfois même des milliards d'années - et pourquoi ailleurs dans l'ADN, ils ont tellement changé au fil de l'évolution.

Toutes ces questions constituent actuellement le fil conducteur des tâches de la biologie qui s'occupe de l'organisation de la vie à l'échelle cellulaire et moléculaire. La façon dont nous examinons cet aspect a énormément changé ces dernières années, à tel point que nous lui avons même prévu un nouveau nom. Anciennement, nous parlions de biologie moléculaire et de génétique, actuellement, nous parlons plutôt de génomique et de biologie systémique. La biologie systémique reliera entre elles les différentes composantes dans une cellule (gènes, protéines et métabolites) pour constituer un seul tout, un seul et même système ; le 'système de la vie' à l'échelle moléculaire. Ce numéro de MENS vous présentera un aperçu de la façon dont la science mesure tous ces changements dans la cellule et les étudie, ainsi que l'avenir que porte en elle la biologie systémique.

IMPORTANT !

Le présent texte porte sur les développements les plus récents en termes de biologie moléculaire. On part du principe qu'en tant que lecteur, vous êtes familier avec la structure et la fonction de l'ADN, l'ARN et les protéines, et que la transcription, l'épissage et la translation ne sont pas des termes inconnus pour vous. Si toutefois c'est le cas, veuillez consulter alors notre site Web www.biomens.eu, où vous trouverez un bref résumé de tous ces concepts...



Gros plan d'une expérience sur un protéome. Chaque tache de couleur représente une protéine séparée.



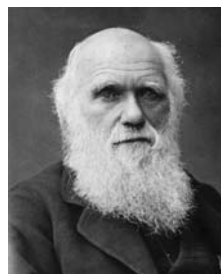
Gregor Mendel



Thomas Hunt Morgan



Hugo De Vries



Charles Darwin

Définition de la biologie systémique

De l'ADN au gène – la biologie moléculaire grandit

Chaque discipline scientifique dispose d'un faire-part de naissance officiel, notamment une publication scientifique. Ce principe est vrai également pour la biologie moléculaire. En 1953, James Watson et Francis Crick ont publié leur vision de la structure de l'ADN (voir www.nature.com/nature/dna50/watsoncrick.pdf). Cette structure apportait une réponse à une question fondamentale en biologie : comment les informations héréditaires sont-elles copiées et transmises (pratiquement) sans faute de génération en génération. De cette manière, Watson et

Crick offraient une base physique, matérielle, aux théories de Gregor Mendel, Hugo De Vries, Thomas Hunt Morgan et Charles Darwin (photos).

Gregor Mendel (1822-1884) est essentiellement connu pour ses expériences de croisement sur des plants de pois vers le milieu du dix-neuvième siècle. Toutefois, les découvertes de cet ancêtre de la génétique ont rapidement pris la poussière. Il a fallu attendre le début du 20^e siècle pour qu'Hugo De Vries (1848-1935) et Thomas Hunt Morgan (1866-1945) les remettent en évidence via des expériences sur la mouche *Drosophila melanogaster*. Le Dr. Morgan a également lancé le concept de 'gène' (une caractéristique héréditaire) et a démontré le rôle des chromosomes (les structures sur lesquelles se trouvent les gènes) dans la division cellulaire. De Vries a mené des recherches sur l'existence de 'mutations' (des changements sur un organisme non obtenus via une hérédité classique).

Via la structure de l'ADN, nous avons peu à peu compris que les chromosomes sont des filaments d'ADN fortement entrelacés, qu'un gène est une séquence d'ADN, et que les mutations sont des changements dans l'ordre des paires de bases de cette séquence d'ADN. Nous sommes ensuite parvenus à réinterpréter la théorie de l'évolution de Charles Darwin (1809-1882) comme des modifications constantes dans l'ADN d'un organisme, s'avérant favorables ou pas pour la survie de cet organisme qui dispose de ses caractéristiques typiques – mais vous pouvez en lire plus à ce propos dans MENS 68.

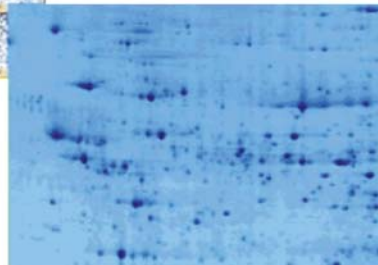
Génome, Transcriptome, Protéome



← Génome - tous les gènes

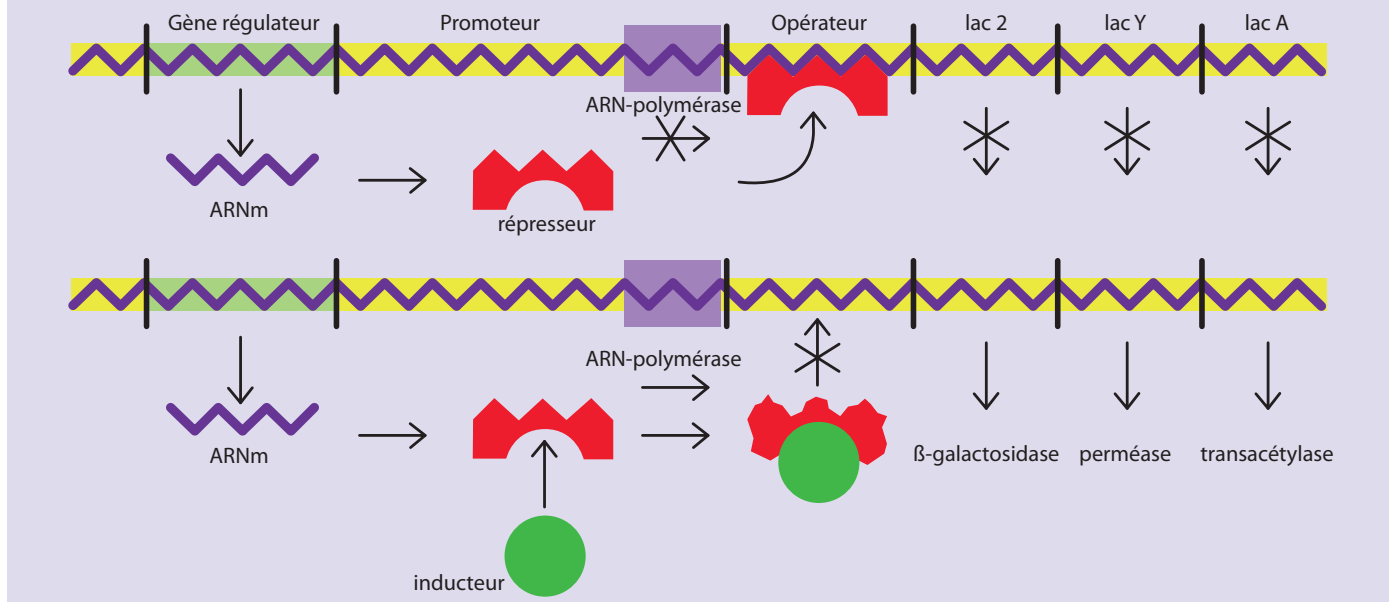


← Transcriptome - tout l'ARNm



Protéome - toutes les protéines →

Tout le schéma directeur de notre corps, comprenant notre forme, notre silhouette et – beaucoup plus important – le fonctionnement de nos cellules, est décrit dans notre **ADN**. On parle également de notre **génome**. Il s'agit de la composition ADN spécifique à une espèce, comme l'homme. Le génome est par essence l'ensemble de tous les gènes qui appartiennent à une espèce. Il comporte les informations qui indiquent comment toutes sortes de processus doivent se passer dans les cellules et les tissus : quels pigments les cellules doivent créer dans l'œil, comment les cellules doivent décomposer le glucose pour en extraire de l'énergie, comment les cellules de moelle osseuse doivent se transformer en cellules sanguines, et quand les semences doivent commencer à germer. L'ADN n'exécute pas ces activités lui-même. Ce sont les protéines qui s'en chargent, lesquelles sont rassemblées dans le **protéome**. La liaison entre le génome et le protéome est formée par le **transcriptome**. Celui-ci se compose des molécules d'ARNm.



Un exemple classique de la manière dont les gènes sont activés et désactivés est l'opéron lactose. Un opéron est un ensemble de gènes qui répondent ensemble d'un même processus biochimique, dans ce cas, l'absorption dans la cellule et la décomposition sur place du sucre de lait (lactose). Une petite protéine, le répresseur, fait office de facteur de

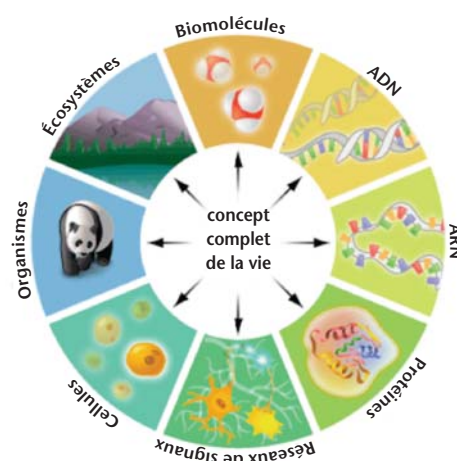
transcription et régule l'activité de l'opéron. Lorsque le répresseur établit un lien au bon endroit sur l'ADN (à savoir, juste devant les gènes sur ledit opérateur), il empêche que le gène ne soit recopié en ARNm. Lorsqu'une autre protéine, l'inducteur, vient se lier au répresseur, ce dernier ne peut plus rester attaché à l'opérateur, et le gène peut alors être recopié.

Progressivement, nous avons appris comment un gène est construit, comment il parvient à s'exprimer (devient actif), et comment des mutations interviennent exactement sur un gène et sur la protéine correspondante. Nous avons développé des méthodes pour découper très précisément des segments d'ADN à l'aide d'enzymes de restriction et pour ensuite adapter une partie de ces segments dans un plasmide (un segment circulaire d'ADN) et l'y coller. Nous avons ensuite bloqué ce plasmide dans une bactérie ou une cellule de levure qui le multiplie pour nous. Ce couper-coller, nous l'avons appelé clonage d'un gène. Nous avons appris à déterminer l'ordre des paires de bases de courtes séquences d'ADN via la méthode d'Allan Maxam et Walter Gilbert (1977) ou celle de Frederick Sanger (1977). Et vers le milieu des années mille neuf cent quatre-vingt, Kary Mullis nous a appris à copier rapidement et efficacement des milliards d'exemplaires de segments d'ADN via la technique de la réaction en chaîne par polymérase (PCR).

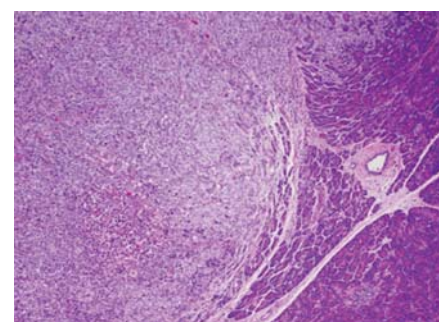
De cette manière, nous avons accumulé une masse de données sur des gènes individuels : sur quel chromosome ils se trouvent, quel est leur rôle dans la cellule, quand ils sont actifs, et quels facteurs les incitent à devenir plus ou moins actifs ?

D'une liste de gènes à un système : la biologie systémique reprend la biologie moléculaire

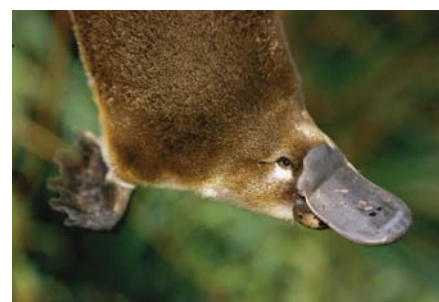
Peu à peu, les scientifiques ont commencé à réaliser qu'une cellule est dotée d'une trop grande complexité que pour être comprise en étudiant les gènes séparément. Les gènes sont dirigés par de petites protéines, appelées facteurs de transcription (voir la figure pour l'exemple de l'opéron lactose). Mais pour ces protéines, des gènes sont à nouveau nécessaires pour se charger du codage pour ces protéines. De cette façon, des gènes peuvent s'activer ou se désactiver l'un l'autre. En outre, des facteurs de transcription qui ne sont actifs que lorsqu'une petite molécule y est associée – un produit du métabolisme de la cellule, d'une ou plusieurs protéines donc, et aussi qui se reproduisent sur l'ordre de différents gènes... Tout est donc finalement étroitement dépendant les uns des autres et il est impossible d'apprendre à comprendre tout le système de la cellule via l'étude des éléments séparés. Comparons-le à une voiture : vous ne pourriez pas comprendre comment elle fonctionne en étudiant uniquement à part ses différentes pièces détachées.



De la molécule à l'écosystème : la biologie systémique tente de comprendre la dynamique d'un système vivant en rapport avec son environnement. (source : www.bioinformatics.ubc.ca)



Cellule nerveuse



Ornithorynque (voir p.8)

Pour en savoir plus sur ces techniques, vous pouvez consulter sur YouTube :

Restrict enzymes - <http://www.youtube.com/watch?v=-sl5vy-cD2g>.

Plasmid Cloning - <http://www.youtube.com/watch?v=ackWdNj936o>.

Foundations in DNA Sequencing - <http://www.youtube.com/watch?v=9sPy5bYM888>.

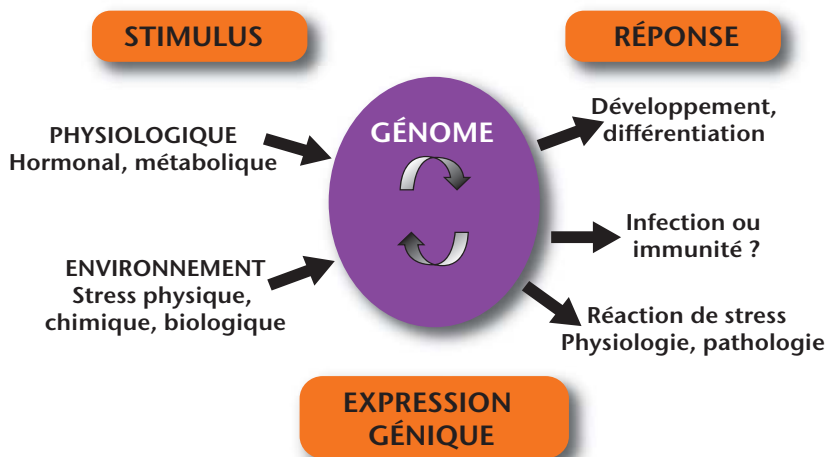
DNA Test Methods - DNA Sanger Sequencing, <http://www.youtube.com/watch?v=oYpIbl0qF8>.

Polymerase Chain Reaction (PCR), http://www.youtube.com/watch?v=eEcy9k_KsDI.

polymerase chain reaction Animated, <http://www.youtube.com/watch?v=HMC7c2T8fVk>

Vous pouvez également consulter MENS 26, 31, 32 et 34 (seulement en néerlandais)

QUESTION CENTRALE DE LA GÉNOMIQUE



La biologie systémique approche la cellule dans l'optique de cette complexité. Dans les termes de Marc Kirschner (dans un article de la revue spécialisée *Cell* en 2005), cela revient à dire ceci : 'La biologie systémique est l'étude du comportement d'une organisation et de processus biologiques complexes, en fonction des éléments moléculaires. Elle s'appuie sur la biologie moléculaire pour son intérêt dans le transfert d'informations, sur la physiologie pour son intérêt dans les façons où les cellules et les organismes s'adaptent à leurs situations, sur la biologie du développement en raison de l'importance de définir une succession de circonstances physiologiques, et sur la biologie de l'évolution et l'écologie pour pouvoir comprendre que tous les aspects d'un organisme sont le produit d'une sélection – une sélection que nous ne comprenons que rarement bien au niveau moléculaire.' Une sacrée tartine qu'il faut bien mâcher pour en dégager toute la saveur. En des termes plus simples, la biologie systémique étudiera comment les cellules dans leur ensemble (à savoir, tous les gènes et les protéines ensemble)

réagissent aux stimuli de leur environnement ou aux stimuli d'autres cellules, et ce pendant leur développement et leur croissance ou pendant leur mort. Autrement dit, même une petite expérience doit tenir compte de dizaines de milliers de variables (chaque protéine individuelle ou gène).

La biologie systémique a du pain sur la planche

Le paragraphe précédent vous a gavé d'un grand nombre de définitions. Mais que font les biologistes systémiques dans la pratique ? Quelles techniques utilisent-ils ? Tel sera le sujet de ce paragraphe.

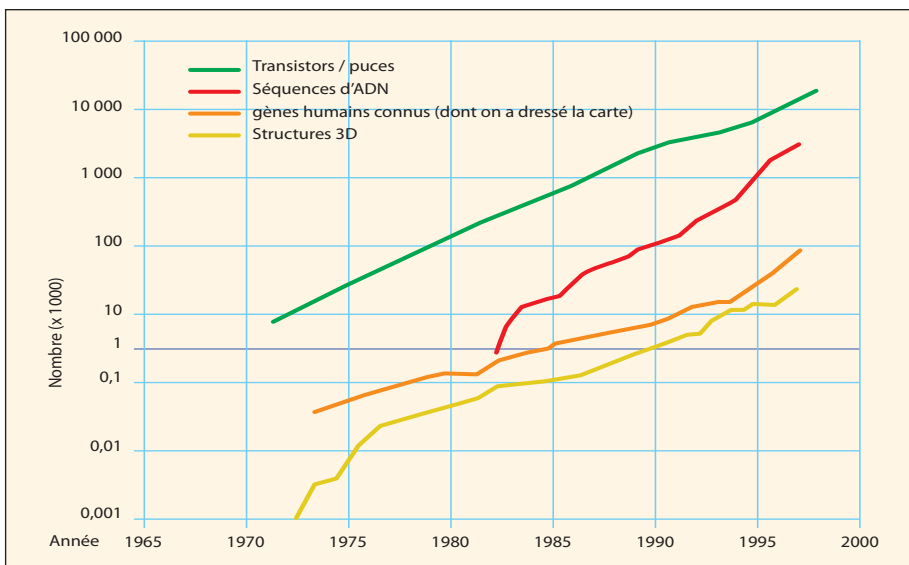
Les biologistes systémiques veulent comprendre le fonctionnement de la cellule en étudiant conjointement tous les gènes, les protéines et les métabolites. En ce sens, ils ont surtout besoin de techniques permettant de mesurer de façon efficace tous les ARNm, les protéines et les métabolites. Ils n'ont pas seulement besoin d'être informés de la présence d'une certaine molécule d'ARN ou une certaine protéine, ils doivent également en connaître les

nombre. Par des chiffres précis et fiables.

Pour ce faire, ils ont avant tout besoin d'une technologie analytique à haut débit (high-throughput) : des techniques susceptibles de capturer rapidement et efficacement une grande variété de molécules en chiffres. Un exemple concret : si chaque gène dans une cellule humaine produit une ou plusieurs molécules d'ARNm, il est question de plus de 26 000 types d'ARNm différents (l'ensemble du transcriptome). Les biologistes systémiques qui veulent l'étudier doivent donc effectuer simultanément 26 000 mesures individuelles – une pour chaque type d'ARNm. Attendu que l'épissage d'un seul gène peut donner lieu à plusieurs types d'ARNm et surtout plusieurs types de protéines, ce chiffre de 26 000 ne constitue que la limite inférieure. Dans la réalité, les biologistes systémiques étudient souvent jusqu'à des centaines de milliers de protéines en même temps.

Ces grandes collections de données doivent également être gérées de manière efficace. Par conséquent, la biologie systémique s'est associée à l'informatique pour créer une nouvelle branche scientifique, la bio-informatique. Un bioinformaticien développe et gère des bases de données de séquences d'ADN et de protéines. Citons ici la NCBI Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) et la base de données de protéines SWISS-PROT (<http://expasy.org/sprot/>). Ces bases de données ont grandi de façon exponentielle au cours de ces dernières décennies. À titre de comparaison : en 1977, la première séquence d'ARNm d'un mammifère était découverte (d'une bêta-globine de lapin) ; vers le changement de siècle, la Genbank comptait déjà plus de 2,5 millions de séquences.

Hasard ou pas – la puissance des ordina-



Le nombre de séquences disponibles dans les bases de données (rouge : nombre de séquences ADN, orange : nombre de gènes connus et nommés de l'homme) augmente aussi rapidement que le nombre de transistors par puce dans le monde informatique. Mais alors qu'il existe une limite supérieure visible du nombre de transistors, on n'est encore loin de l'atteindre dans la génomique.



Des pionniers de chez nous

La génomique 'd'avant-garde' se déroule à mille lieues de nous ? Rien n'est moins vrai ! Des Flamands ont joué un rôle de pionniers dans le développement de cette branche de la science ! Le tout premier génome ayant été séquencé (entre 1972 et 1976), était celui du bactériophage MS2. Cet exploit (pour l'époque) avait été réalisé dans le laboratoire du Prof. Dr. Walter Fiers de l'Université de Gand.

teurs et le nombre de séquences dans la GenBank doublent en parallèle tous les 18-24 mois depuis des années déjà (figure).

Outre la composition de grandes bases de données, la bio-informatique développe également de bonnes applications logicielles permettant d'analyser les données résultant des expériences de biologie systémique. Ainsi, il existe des programmes qui traduisent les séquences d'ADN vers les séquences de protéines correspondantes, ou qui recherchent les endroits où la cellule lie des groupes de sucre ou des groupes de phosphate sur les protéines. Le plus grand succès revient toutefois à un logiciel (le Basic Local Alignment Search Tool, en abrégé BLAST), qui recherche dans une base de données les séquences similaires à celle que vous avez entre les mains. Ainsi, vous pouvez savoir en quelques minutes seulement si vous avez devant vous un gène complètement nouveau (encore jamais retrouvé auparavant dans une quelconque forme identique), ou si d'autres variantes du même gène ont déjà surgi dans d'autres organismes ou même dans l'organisme que vous êtes vous-même en train d'étudier. Une fois que vous avez rassemblé ces séquences (avec d'autres packs logiciels encore), vous pouvez commencer à rechercher un lien évolutif...



Ilya Prigogine (Moskou, 1917 - Bruxelles, 2003) Alan Turing (London, 1912 - Wilmslow, 1954)



Ecrevisse



Schistosoma manzoni

Pour ceux qui veulent en savoir plus : les liens suivants contiennent tout un tas de logiciels de ce type. Un grand nombre de ces programmes sont disponibles gratuitement via l'Internet.

<http://www.ebi.ac.uk/Tools/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/data-software/>

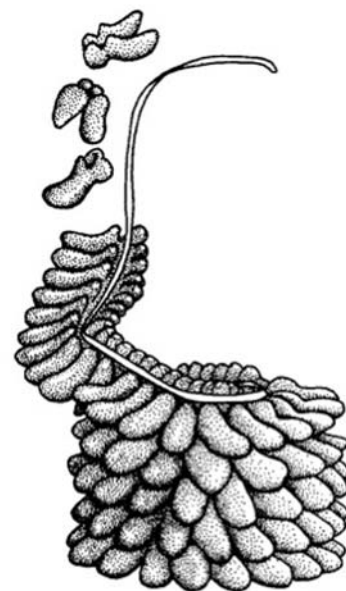
<http://expasy.org/tools/>

<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

<http://evolution.genetics.washington.edu/phylog.html>

Mais l'histoire ne s'arrête toutefois pas là. Plus que d'autres branches de la biologie, la biologie systémique cherche des alliances avec les mathématiques. Les biologistes systémiques recherchent en effet à récapituler leurs découvertes dans des modèles : des séries d'équations qui s'appuient sur des équations différentielles et le calcul matriciel. En outre, la biologie systémique part du principe que des modèles de ce type doivent s'appuyer sur des propriétés des éléments qui les composent ainsi que de l'interaction entre ceux-ci et ce, dans les limites – quelles qu'elles peuvent être – de la physique et de la chimie (par exemple, la thermodynamique). Nous appelons ce principe l'auto-organisation biologique. Ces idées ne sont pas vraiment nouvelles. Le Belge vainqueur du Prix Nobel de chimie Ilya Prigogine avait déjà cherché bien avant des manières adaptées d'intégrer la thermodynamique à des systèmes biologiques. Le Britannique Alan Turing, l'un des pères de l'ordinateur, avait déjà réalisé une tentative très louable de description des processus de développement biologiques via un ensemble d'équations simples qui s'inspiraient de connaissances chimiques élémentaires.

Ce n'est toutefois qu'avec le développement des méthodes à haut débit que les sets de données deviennent suffisamment grands et précis, pour que ces modèles ne concernent plus uniquement un simple processus partiel, mais fassent référence au comportement de l'ensemble de la cellule. Ainsi, il sera peut-être possible à l'avenir de comprendre quel est le rôle



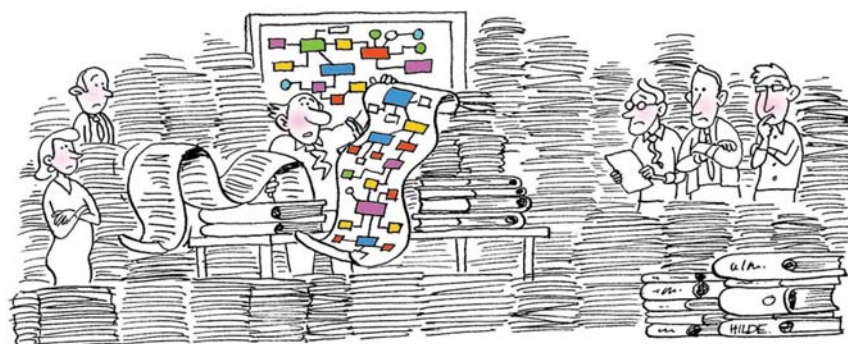
La manière dont les virus se construisent spontanément à partir des protéines qui les composent constitue un bon exemple d'auto-organisation biologique. Sur le plan thermodynamique, les structures complètes sont plus stables que lorsque les éléments restent séparés les uns des autres.

d'une simple protéine ou d'un gène dans le contexte d'une cellule complète. Ces connaissances vont nous permettre d'intervenir de manière très ciblée si cette protéine ou ce gène fonctionne mal. Par conséquent, nous pouvons parvenir à des résultats beaucoup plus précis via l'ingénierie génétique (voir aussi MENS 26, 31, 32, et 34 pour plus d'informations sur la modification génétique ou l'ingénierie).

Dans cette optique, la biologie systémique est une des branches les plus 'ardues' de la science. Jusqu'à présent, la biologie moléculaire et la biochimie traitaient surtout des questions qualitatives : la protéine Unetelle est-elle présente ? Avons-nous cloné le bon gène ? Dans quelles cellules se trouve cet ARNm ? ... Aujourd'hui, l'étude du niveau cellulaire ou moléculaire peut être abordée de manière beaucoup plus quantitative. La biologie moléculaire de demain devra être bien plus capable qu'auparavant d'avoir

'Le défi de la biologie consiste à ne pas se laisser effrayer par son apparente complexité, mais plutôt de la vaincre.'

Sidney Brenner, Prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 2002

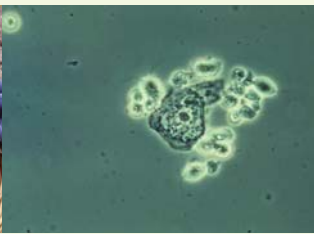


... c'est précisément pour cette raison que nous avons besoin d'un ordinateur !

Vitis vinifera



Trichomonas



Drosophila melanogaster



Mus musculus



Danio rerio



APERÇU DE QUELQUES GÉNOMES

kb = millier de paires de bases, Mb = million de paires de bases, Gb = milliard de paires de bases

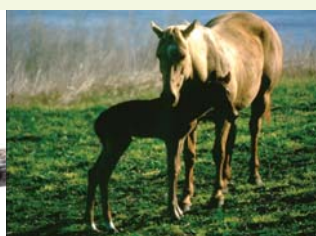
Espèce	Année	Taille du génome	Nombre de gènes	Intérêt?
PLANTES				
<i>Arabidopsis thaliana</i> (arabette des dames)	2000	120 Mb	25 498	Plante type en biologie moléculaire des plantes
<i>Oryza sativa</i> (riz)	2002	420-466 Mb	32 000 -55 000	Plante agricole
<i>Populus trichocarpa</i> (peuplier)	2006	550 Mb	45 555	Principal producteur de bois, arbre type en biologie moléculaire
<i>Vitis vinifera</i> (raisin)	2007	490 Mb	30 434	Plante agricole
UNICELLULAIRES				
<i>Thalassiosira pseudonana</i> (une diatomée)	2001	551 kb	464	Espèce type pour la recherche moléculaire des diatomées
<i>Plasmodium falciparum</i>	2002	22,9 Mb	5268	Agent pathogène chez l'homme (malaria)
<i>Theileria parva</i>	2005	8,3 Mb	4035	Agent pathogène chez les bovins (Fièvre côtière est-africaine ou malaria des bovins)
<i>Trypanosoma cruzi</i>	2005	34 Mb	22 570	Agent pathogène chez l'homme (maladie de Chagas)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2007	160 Mb	59 681	Agent pathogène chez l'homme (trichomoniose)
MOISSISSURES				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1996	12,1 Mb	6 294	Levure de boulanger
<i>Aspergillus niger</i>	2007	33,9 Mb	14 165	Organisme fréquemment utilisé en fermentation biotechnologique
INVERTÉBRÉS				
<i>Drosophila melanogaster</i>	2000	165 Mb	13 600	Drosophile, organisme type en génétique
<i>Anopheles gambiae</i>	2002	278 Mb	13 683	Moustique, propagateur de la malaria
<i>Apis mellifera</i>	2006	236 Mb	10 157	Abeille mellifère
<i>Aedes aegypti</i>	2007	1376 Mb	15 419	Moustique, propagateur de la fièvre rouge et de la fièvre jaune
VERTÉBRÉS				
<i>Gallus gallus</i> (poule)	2004	1 Gb	20 – 23 000	
<i>Xenopus tropicalis</i>	2005	1,7 Gb	28 000	Grenouille, animal type
<i>Danio rerio</i>	2007	1,4 Gb	24 200	Poisson-zèbre (animal type)
<i>Taeniopygia guttata</i>	2010	1,2 Gb	18 447	(pinson de zèbre)
VERTÉBRÉS - MAMMIFÈRES				
<i>Mus musculus</i> (souris)	2002	2,5 Gb	24 174	
<i>Homo sapiens</i> (homme)	2004	3,2 Gb	20 - 25 000	
<i>Rattus norvegicus</i> (rat)	2004	2,8 Gb	21 166	
<i>Canis familiaris</i> (chien)	2005	2,4 Gb	19 300	
<i>Equus caballus</i> (cheval)	2007	2,1 Gb		
<i>Felis catus</i> (chat)	2007	3 Gb	20 285	
<i>Bos taurus</i> (bœuf)	2009	3 Gb	22 000	
<i>Homo neanderthalensis</i> (homme de Néandertal)	2010	3,2 Gb	25 000	(pas encore terminé)



Xenopus tropicalis



Taeniopygia guttata



Equus caballus



Felis catus



Bos taurus

500 génomes par an, ça se mérite, à Pékin aussi

Les Chinois aussi prennent part à cette manie de la collecte des séquences de génomes. Ainsi, le génome du panda a (notamment) été séquencé en Chine, et ils ont également achevé la lecture du génome de 40 vers à soie individuels. Le Genomic Institute de Pékin s'est fixé pour objectif d'analyser avec l'aide des technologies les plus récentes un millier de nouveaux génomes dans un délai de deux ans. Cet institut dispose en ce sens de non moins de 100 millions de dollars et a passé une des plus grosses commandes jamais introduites pour la toute nouvelle génération d'appareils de séquençage (128 Illumina HiSeq 200 Sequencers). Avec ceux-ci, il espère pouvoir déterminer à partir de 2011 1,2 x 10¹⁵ paires de bases par année. Il s'agit de la taille de 10 000 génomes humains !

Par ailleurs, l'institut s'est également fixé comme objectif de définir les génomes de tous les grands félins, dont : le tigre de Sibérie, le tigre du Bengale, le léopard des neiges et le lion d'Afrique et d'Asie, mais aussi les descendants hybrides du lion et du tigre, les dits ligre et tigon. Avec ces informations, ils espèrent pouvoir contribuer à la conservation de ces grands carnivores. Outre cela,

recours aux mathématiques et aux statistiques. La récompense de ce travail ardu est cependant grande, car la biologie systémique permet des découvertes et des développements qui étaient jusqu'ici inaccessibles. Mais c'est ce que nous verrons dans les paragraphes qui suivent...

ADN, schéma de construction et code secret

Un génome par jour et le Dr Venter poursuit son travail

Une des grandes réalisations en matière de génomique jusqu'à ce jour est le déchiffrement du code génétique de l'homme (le Human Genome Project). Via cette carte de nos chromosomes (jusqu'au niveau des paires de bases), nous avons environ 1800 gènes jusqu'ici inconnus à découvrir, tous impliqués dans l'une ou l'autre maladie. Assez ironiquement, cette connaissance nous a directement donné une petite leçon de modestie. Durant des décennies, des scientifiques ont tenté d'estimer le nombre de gènes de l'homme. Certains ont supposé que l'homme, étant l'un des êtres les plus complexes sur terre, devrait posséder au moins 120 000 gènes ! Rien n'était moins vrai. Le compteur est resté bloqué entre 20 000 et 25 000 ... Le tableau à la page 8 présente un aperçu des différents génomes ayant été entièrement défini à ce jour. Un coup d'œil suffit pour distinguer qu'un certain nombre de plantes 'simples' nous dépassent facilement.

Comme vous pouvez le voir dans le tableau, les connaissances sur l'organisation du génome ne sont pas restées limitées aux hommes uniquement. Chaque année, de plus en plus de séquences sont publiées et il semble que cette évolution ne va pas s'arrêter là. On peut en outre s'attendre à l'avenir à ce que s'ajoutent : le champignon (*Agaricus bis-*

porus), le polype d'eaux douces (*Hydra magnipapillata*), le charbon du maïs (*Ustilago maydis*, une affection fongique du maïs), 21 espèces de mouches (*Drosophila* sp.), la limace de mer *Aplysia californica* (un organisme type dans la recherche d'acquisition de connaissances), quelques cichlidés (*Astatotilapia burtoni*, *Metriacrima zebra*, *Paralibidichromis chilotes*), l'alpaga (*Vicugna pacos*), le furet (*Mustela putorius furo*), le wallaby (*Macropus eugenii*), l'ornithorynque (*Ornithorhynchus anatinus*), le babouin (*Papio hamadryas*) et les différents singes anthropoïdes. La plupart de ces génomes ont rapidement fait le tour de la communauté scientifique ; seuls quelques-uns restent gérés au niveau de l'entreprise qui a payé pour la détermination des séquences (et qui veut tout d'abord en puiser personnellement toutes les informations profitables).

Tout ceci nous amène instantanément à une deuxième constatation et une nouvelle tendance importante. La recherche scientifique portant sur ces différents génomes n'est plus l'affaire des universités uniquement, les (grandes) entreprises y prennent part également. Plus encore, la découverte du génome humain a également abouti parce que l'entreprise privée Celera, dirigée par le Dr. J. Craig Venter, a pris part à la course vers le séquençage final. L'entreprise se basait il est vrai sur les séquences déjà obtenues entre-temps (dans les labos sponsorisés par différentes autorités nationales), mais elle a acquis la séquence pour un dixième du prix de ces labos (300 millions de dollars au lieu des 3 milliards de dollars, payés par les autorités). Cela signifie-t-il pour autant que ces instances publiques (universités et instituts de recherche) ont jeté l'argent par les fenêtres ? Non, ce n'est pas ça du tout. Et c'est ce qui nous amène à la troisième constatation de ce paragraphe.



il est prévu d'étudier le génome de trois espèces animales en provenance d'environnements extrêmement froids : le manchot empereur, l'ours polaire et l'antilope tibétaine. Ensuite, ils veulent ajouter 10 000 (!) génomes de bactéries à la série de génomes de l'humanité. Et pour terminer, l'institut contribue au projet 1000 Genomes, qui veut dresser la carte de la diversité de l'humanité par le biais d'une comparaison de 1000 génomes individuels différents. Ils ont de l'ambition !



J. Craig Venter, un des pionniers de la biologie systémique.

En tant que Président de Celera Inc., J. Craig Venter a résolument participé à la recherche du séquençage du génome humain. Il en a fait une course qui, outre l'aspect scientifique, a également été profitable à la demande de nouvelles technologies. Il a été le premier homme à connaître son propre génome et le premier organisme synthétique (présentant un génome minimal) à être créé dans l'institut qu'il a fondé et qui porte son nom. Entre-temps, il a également donné un bon coup de pouce à la métagénomique (voir p. XXX) avec son expédition Sorcerer II.

Tout le Human Genome Project a clairement révélé que nous n'avions pas uniquement besoin d'acquérir plus de connaissances sur la structure de notre ADN, mais que nous avions également besoin d'une technologie rapide et fiable pour faire progresser les recherches. Au début du projet, en 1990, tout le séquençage était encore effectué via la méthode de Frederick Sanger. L'avancement du projet était très lent et son coût s'élevait à un dollar par base. Étant donné que la procédure a sans cesse été davantage automatisée, ce prix a diminué et le rythme s'est accru. Dès que le génome humain a été publié (en 2004), il n'a fallu que quelques années (jusqu'en 2006) pour produire un génome diploïde complet d'un individu unique, pour un prix de revient nettement inférieur (mais s'élevant toujours cependant à 100 millions de dollars). Il s'agissait du reste du génome du Dr. Venter lui-même. En 2008,

un deuxième génome individuel a été séquencé, celui du pionnier de l'ADN, le Dr. James Watson. Son prix ? 'Plus que' 1,5 million de dollars. Cette vertigineuse chute du prix et le laps de temps incroyablement court de 4 mois ayant suffi pour boucler ce travail sont à imputer à un mode entièrement nouveau de séquençage.

Depuis lors, des noms tels que pyroséquençage 454, Illumina Solexa et Polony dominent le secteur. Et avec la 'next-next-generation' ou les appareils de troisième génération, regroupant des noms ronflants comme Helicos, le séquençage d'une seule molécule basé sur le FRET (fluorescence resonance energy transfer), ou les 'nanoknife edge probes', nous visons pour l'avenir un prix de revient de seulement 1000 dollars pour la séquence génomique complète d'un individu humain. Certains

révent même à haute voix d'un prix de 100 dollars seulement.

Un certain nombre d'adaptations

Plus la technologie est bonne et rapide, plus il y aura de génomes qui pourront (et seront) séquencés. Toutes ces informations sont alors utilisées pour réaliser différentes comparaisons. Pour commencer, les scientifiques compareront entre eux les génomes de différents individus d'une même espèce afin d'examiner comment les différences dans la séquence d'ADN se présentent dans un organisme final. Une des espèces ayant ainsi été étudiée est l'homme. Les médecins espèrent ainsi mieux comprendre comment les médicaments agissent sur les individus,

pour ainsi pouvoir offrir des traitements mieux adaptés.

Ensuite, les scientifiques vont également rechercher des éléments communs dans les génomes d'organismes parfois très divergents. Ainsi, des variantes de certains gènes se retrouvent chez les mammifères, mais aussi au niveau de certaines plantes et certaines bactéries. Les façons selon lesquelles les gènes sont activés et désactivés sont aussi souvent très comparables. En outre, nous espérons aussi parvenir à en savoir plus sur ce que l'on appelle l'ADN non codant dans notre propre génome : l'ADN qui à première vue n'a aucune fonction et qui n'est certainement pas retranscrit ni traduit en protéines. Plus de 98% de notre propre génome ne détermine le code d'aucune protéine. À cette catégorie appartiennent toutes les séquen-

Le séquençage éclairé !

Pour bien comprendre toute cette nouvelle technologie, ce dossier est trop limité. Mais pour nous en faire une idée, nous examinons ici le pyroséquençage 454. Vous constaterez qu'il s'agit d'une matière compliquée. Le lecteur plus audacieux qui vient péniblement à bout du texte de cet encadré et souhaite en savoir plus peut fouiner davantage via les liens ci-dessous...

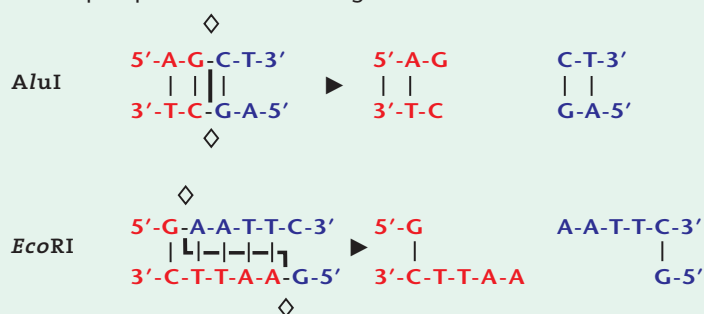


FIGURE A : Extrémités franches contre extrémités cohésives
Certains enzymes peuvent couper l'ADN en séquences à des endroits très spécifiques : la succession de paires de bases doit être absolument juste. Nous appelons ces enzymes des enzymes de restriction. Parfois, les scientifiques coupent une séquence d'ADN transversalement, comme avec l'enzyme AluI. Dans ce cas, on parle d'"extrémités franches" (ou 'blunt ends'). Parfois aussi, il reste encore des deux côtés un ADN monofilaire, comme lorsqu'on coupe avec l'enzyme EcoRI. C'est ce qu'on appelle des 'extrémités cohésives' ('sticky ends').

Étape 1 : L'ADN est coupé en séquences de 300-800 paires de bases avec des extrémités franches ("blunt ends") (voir la figure A). Chaque séquence est liée à deux adaptateurs. Il s'agit de séquences d'ADN bifilaire avec une extrémité cohésive ("sticky end"). Un des deux (l'adaptateur A) sert de séquençage primaire (voir l'étape 5), sur l'autre adaptateur (B), une molécule de biotine est associée sur l'extrémité 5'. Via l'adaptateur B, l'ensemble peut être fixé sur une petite perle. Quel adaptateur lie à quelle extrémité est tout à fait aléatoire. Selon le calcul des probabilités, 25% des doubles brins à chaque extrémité portent l'adaptateur A. 25% encore portent deux fois l'adaptateur B. Le reste dispose d'un adaptateur différent à chaque extrémité (Figure B). Ces derniers sont des doubles brins que nous allons à présent isoler du reste.

Étape 2 : Pour isoler les doubles brins, nous séparons tout d'abord les perles sur lesquelles sont accrochés les brins des excédents d'ADN et d'adaptateur, selon le schéma dans la Figure B. Le brin (unique) sur lequel la biotine n'est PAS accrochée est

ensuite détaché du brin lié. De cette façon, nous sélectionnons les brins doubles où des deux côtés, un autre adaptateur est fixé : les brins où des deux côtés s'est fixé un adaptateur A n'ont jamais pu être liés sur la perle ; les brins sur lesquels est fixé des deux côtés un adaptateur B sont accrochés sur la perle de manière telle qu'aucun brin unique séparé ne peut se détacher. Seuls les brins présentant des deux côtés un autre adaptateur peuvent être démêlés ; nous séparons à présent les séquences d'ADN monofilaire des perles (nous pouvons les rejeter).

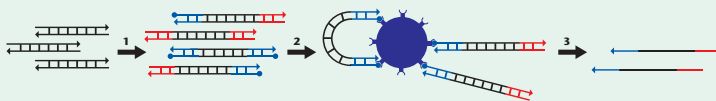


FIGURE B : production d'ADN monofilaire pour poursuivre la détermination de la séquence

Étape 3 : Nous amenons à présent ces séquences d'ADN monofilaire dans une matrice de mousse. Dans chaque bulle de mousse (de quelques dizaines de microns de diamètre !) ne peut se trouver qu'une seule séquence d'ADN, conjointement avec un nouveau type de perle et avec les enzymes et éléments de construction nécessaires pour reproduire ce brin (via la méthode PCR). En effet, plus il y a de copies qui se produisent, et plus le signal est fort par la suite dans la détermination de la séquence proprement dite (étapes 5 et 6). Sur la perle se trouvent des séquences d'ADN qui se lient avec les adaptateurs B. Ainsi, les séquences d'ADN issues de la réaction PCR sont liées à ces nouvelles perles (Figure C).

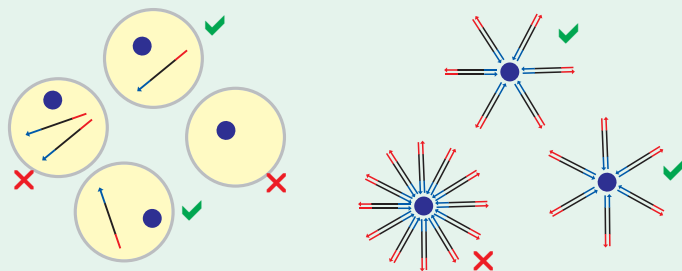


FIGURE C : Multiplication du nombre de copies d'un brin par perle

Étape 4 : Ces perles sont réparties dans une petite grille, comparable à des alvéoles remplies de cellules. Chaque cellule de la grille mesure à nouveau quelques dizaines de microns (de sorte que seule une perle peut entrer dans un petit trou) (Figure D). Ici se produit la détermination de la séquence à proprement parler.

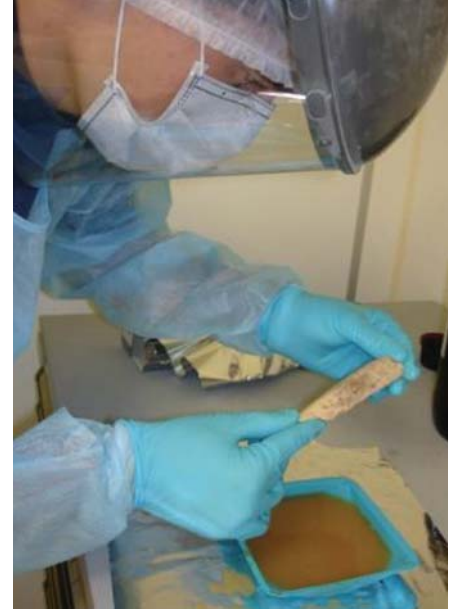
ces d'ADN régulateur (comme les promoteurs des gènes) et tous les gènes qui déterminent les codes des ARN dont les ribosomes sont construits. Par ailleurs, on constate toutefois encore une grande partie de 'junk DNA' (ADN muet), dont on ne connaît pas la signification. De toute évidence pourtant, ces séquences d'ADN doivent jouer un rôle, comme nous le montre la biologie systémique comparative : bon nombre de ces séquences sont fortement conservées (elles n'ont pratiquement pas changé au fil de centaines de millions d'années) et doivent donc présenter un avantage évolutif.

Sur la base des génomes dont nous disposons, de nombreuses comparaisons ont déjà été effectuées à ce jour :

- On a effectué la reconstruction du géno-

me du mammoth ; pour ce faire, des chercheurs ont comparé des séquences d'ADN de mammoth original (qui ont été extraites des corps de mammoths qui étaient gelés, enfouis sous le sol russe) avec de l'ADN de parents du mammoth qui se promènent encore aujourd'hui, comme les éléphants d'Afrique.

- Nous savons mieux en quoi l'homme de Néandertal différait de l'homme moderne.
- Nous sommes en mesure d'identifier des gènes et des facteurs régulateurs qui permettent aux plantes de mieux supporter le gel et la sécheresse. En introduisant ces gènes dans les cultures, nous pouvons peut-être augmenter la surface qui est disponible pour



Isolation de l'ADN extrait des restes d'un homme de Néandertal

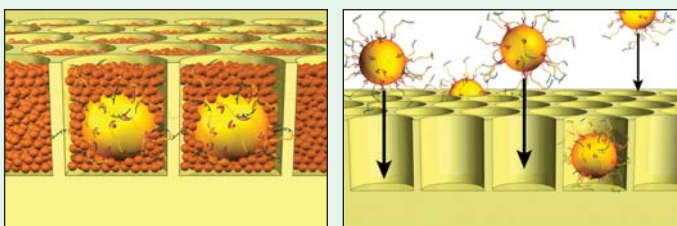


FIGURE D : Grille pour un pyroséquençage, avec structure alvéolaire

Dans chaque cellule se trouvent aussi différents enzymes et différentes molécules : ADN polymérase, ATP sulfurylase, luciférase, et apyrase, plus les substrats adénosine-5'-phosphosulfate (APS) et luciférine (Figure E).

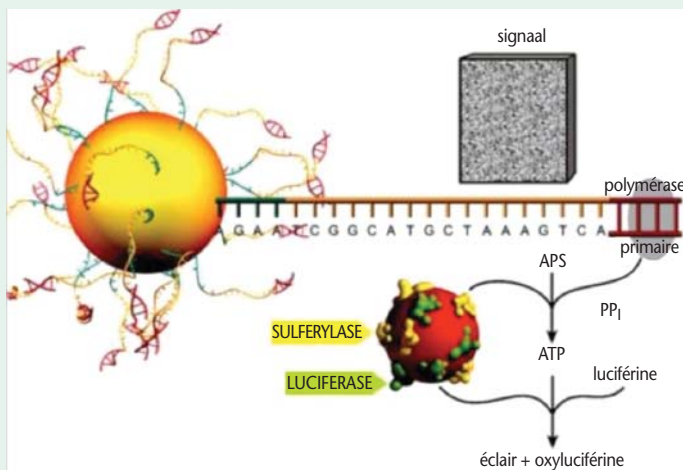


FIGURE E : La détermination de la séquence proprement dite.

Étape 5 : L'adaptateur A se trouve à l'extrémité du brin d'ADN à séquencer, à l'écart de la perle. Via un primaire supplémentaire, ce sera le point de départ du séquençage (ce primaire rend l'adaptateur A à nouveau bifilaire, ce qui est nécessaire pour permettre à l'ADN polymérase de se fixer). À présent, nous laissons couler un premier désoxynucléotide triphosphate sur toute la grille, par exemple du désoxyadénosine triphosphate (dATP). Si ce dATP n'est pas complémentaire au premier nucléotide dans la rangée, l'ADN polymérase ne va pas l'intégrer. L'enzyme apyrase présente rompt alors le nucléotide, de sorte qu'un autre peut être essayé (désoxyguanosine-, désoxycytidine ou désoxythymidine triphosphate). Dès qu'un désoxynucléotide triphosphate effectivement complémentaire est ajouté (comme sur l'exemple A-T dans la figure), l'ADN polymérase construit une désoxyadénosine supplémentaire. Dès lors, un groupe pyrophosphate se détache.

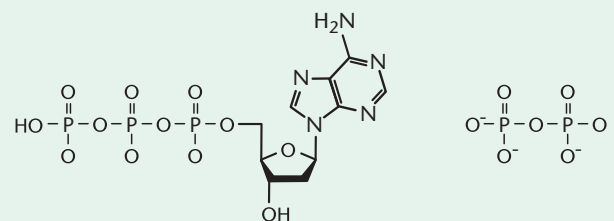
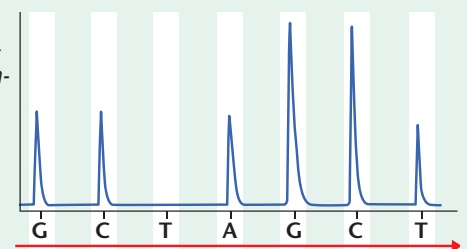


FIGURE F : désoxyadénosine triphosphate - pyrophosphate

Avec l'aide de l'APS, l'enzyme ATP sulfurylase transforme le pyrophosphate en la bombe énergétique biochimique bien connue qu'est l'ATP. Cet ATP est alors à son tour utilisé par la luciférase pour transformer la luciférine en oxyluciférine, ce qui produit un éclair.

Étape 6 : Ces éclairs peuvent être observés à l'aide d'une caméra sensible. Plus il y a d'ATP formé, plus les éclairs sont intenses. Si par exemple trois C sont intégrés l'un à côté de l'autre, l'éclair est trois fois plus intense que lorsqu'il n'y en a qu'un. La force des éclairs est examinée en fonction du nucléotide qui est ajouté. Ce graphique est appelé un pyrogramme. Il permet de lire facilement la séquence par la suite (Figure G).

FIGURE G : Reproduction des éclairs - Pyrogramme d'une séquence d'ADN présentant la séquence GCAGGCCT



Étape 7 : Toutes ces petites séquences doivent à présent être remises dans l'ordre à l'aide de programmes informatiques pour obtenir la séquence du génome complet.

FIGURE H : Séquenceur

Pyroséquençage -

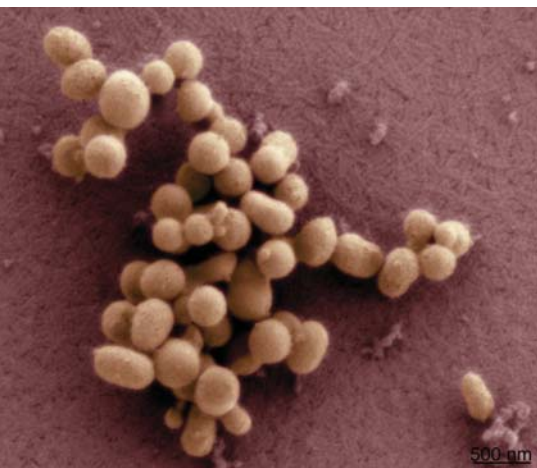
<http://www.youtube.com/watch?v=kYAGFrBGl6E>

Séquençage Illumina Solexa -

<http://www.youtube.com/watch?v=77r5p8IBWjk>

Séquençage Helicos High Speed Gene -

<http://www.youtube.com/watch?v=Tbol7wODBj4>



Organisme synthétique

l'agriculture sur notre planète.

- Nous comprenons toujours mieux l'évolution des grands primates en comparant notre propre génome à celui des gorilles, des orangs-outangs, des chimpanzés et des bonobos. Ainsi, nous pouvons formuler des hypothèses sur le lieu, l'époque et les circonstances où l'homme est apparu en tant qu'espèce.
- Une question à part tente de savoir combien de gènes sont nécessaires au minimum pour permettre à un organisme de survivre en toute indépendance. En évinçant de grands groupes de gènes (en les faisant muter intentionnellement), des scientifiques en sont aujourd'hui arrivés à la conclusion qu'entre 250 et 300 gènes sont requis pour survivre, pas plus. Il semble s'agir d'une question purement scientifique, mais rien n'est moins vrai que nous pouvons ajouter à cette 'cellule minimale' des gènes que nous avons choisis de manière à ce que l'organisme final ne fasse que ce que l'on attend de lui, et rien de plus. Une telle cellule pourrait être très efficace introduite dans toutes sortes de processus biotechnologiques. Nous avons déjà réussi (en 2010) à créer un organisme de ce type. On peut donc s'attendre à ce que des organismes ainsi conçus soient rapidement utilisés dans l'industrie.

Plongeon dans le monde des microbes

La génomique nous permet d'aborder une ancienne cicatrice toujours douloureuse en bactériologie : l'étude des bactéries dans des écosystèmes complexes. Jusqu'il y a peu, nous ne pouvions identifier les bactéries qu'en amenant les cellules dans une culture microbienne (une culture dans laquelle seule cette bactérie apparaissait). À partir de cette culture, on pouvait retrouver par toutes sortes de tests biochimiques quel type on cultivait exactement sur nos boîtes de Petri. Depuis les années mille neuf cent quatre-vingt-dix

environ, la biologie moléculaire propose une alternative : via la PCR, le gène pour l'ARN ribosomique 16S (un des éléments composant le ribosome bactérien) a été multiplié et isolé ; il a ensuite été séquencé, et avec cette séquence en main, vous pouvez rechercher dans la base de données les parents les plus proches de votre bactérie.

Le gros problème restait toutefois que toutes les bactéries ne se laissent pas cultiver dans une culture microbienne. Certaines bactéries ont besoin de substances nutritives très spéciales, d'autres dépendent d'autres types de bactéries pour survivre, et pour la plupart, on n'avait même aucune idée de comment il fallait s'y prendre. C'est du passé. Aujourd'hui, le chercheur prend une pelletée de terre ou un petit litre d'eau, en extrait déjà l'ADN, et soumet celui-ci à l'une des nouvelles méthodes de séquençage (comme le pyroséquençage 454). Par la suite, le chercheur doit résoudre un puzzle (particulièrement compliqué) pour attribuer tous les brins d'ADN séquencés à la bonne espèce, mais la bio-informatique s'élance alors à son secours. Bien analyser un échantillon coûte facilement quelques dizaines de milliers d'euros, mais ensuite, il n'y a plus de problème. On peut rechercher sans fin de nouveaux types de bactéries. Nous avons baptisé la méthode elle-même 'métagénomique'.

Une fois encore, le Dr Craig Venter a pris cela très à cœur. Conjointement avec sont équipe, il a mis sur pied l'expédition Global Ocean Sampling : à bord d'un voilier, le Sorcerer II, il a navigué de par le monde

à la recherche de... petits seaux d'eau contenant de nouveaux types de bactéries potentiels. L'ADN a été extrait de chaque échantillon et entièrement séquencé. Le résultat ? Voici ce qu'en dit le Dr. Venter lui-même : 'Un total de 1.045 milliards de paires de bases uniques a été généré, nommé et analysé quant à son contenu génique, sa diversité et la présence relative des organismes dans les échantillons étudiés extraits de la nature libre. Ces données, comme nous l'estimons, proviennent d'au moins 1800 types. Nous avons retrouvé plus de 1,2 million de gènes inconnus auparavant...' Et parmi ces gènes inconnus se trouve sans aucun doute un certain nombre d'entre eux pour lesquels une application industrielle peut être trouvée.

Un autre exemple spectaculaire de l'utilisation de la métagénomique est l'étude du microbiome humain. Il s'agit de la communauté de bactéries logée dans et sur le corps humain. Cette étude a mené à de nouvelles notions spectaculaires dans les symbioses entre l'homme et les bactéries : ainsi, il s'avère qu'il apparaît sur et dans notre corps dix fois plus de cellules bactériennes que notre corps lui-même ne comprend de cellules humaines.



Via ce microbiome, nous devrions pouvoir aborder des affections telles que l'obésité.

Bactérie se trouvant dans les intestins humains



Matching Sequences									
Feat. A	Len.	Read	Sample	Location	Sample Time				
8147e-42	261	JCVL_READ_1092963155865	08030	Warm seep, Roca Redonda	2004-02-09 11:42 AM				
7.55904e-36	355	JCVL_READ_1092963155865	08030	Warm seep, Roca Redonda	2004-02-09 11:42 AM				
7.55904e-36	355	JCVL_READ_1092963122841	08030	Warm seep, Roca Redonda	2004-02-09 11:42 AM				
1.8427e-32	671	JCVL_READ_1095899014095	08009	Block Island, NY	2003-11-17 10:30 AM				
1.8427e-32	671	JCVL_READ_1091143297952	08002	Gulf of Maine	2003-08-21 06:32 AM				
7.28124e-32	446	JCVL_READ_1092963554118	08013	Off Nags Head, NC	2003-12-19 06:28 AM				
1.13684e-31	196	JCVL_READ_109546094782	08026	134 miles NE of Galapagos	2004-02-01 04:16 PM				
7.01265e-30	497	JCVL_READ_1092963722893	08013	Off Nags Head, NC	2003-12-19 06:28 AM				
1.09507e-28	287	JCVL_READ_1091143690988	08005	Bedford Basin, Nova Scotia	2003-08-22 04:21 PM				
4.32899e-28	230	JCVL_READ_1095899033863	08010	Cape May, NJ	2003-11-18 04:30 AM				
Query: 36427 GCAGCGCTCTTTCATATCTGACTGTATATAAAGCTGATCGG						36466			
Sbjct: 376 GCAGCGCTCTTTCATATCTGACTGAATATACAGCTGATCGG						335			
Query: 36467 TGGTGGCCATCTGGCATGACCAAGATCATCGCATATG						36506			
Sbjct: 336 TTTGGCCATCTGGCATGACCAAGATCATCGCATATG						295			
Query: 36507 TTTTAAAGGCGCTGGTGGCAATATCTGTGAGCGCGCGAGTA						36546			
Sbjct: 296 CTTTAAAGGCTGAGTGGCAATATCTGTGAGCGCGCGAGTA						255			
Query: 36547 TGTCTCAACCAAGTGTCTGTAGCTCAAGCAAGCGCTTGA						36586			
Sbjct: 256 TGGCTAAGCCAAATGAGTATGAGCTTCTGTAGCGCGCTTGA						215			
Query: 36587 CATGCGCAAGAAAGCGCTCAAGCAAGCTTTTGTGAAGC						36626			
Sbjct: 216 CCTCATCAAGAAAGCGCTCAAGCAAGCTTTTGTGAAGC						175			
Query: 36627 CAGATCAAGAAAGCGCTCAAGCAAGCTTTTGTGAAGC						36656			
Sbjct: 176 GAGGTCAAGAAAGCGCTCAAGCAAGCTTTTGTGAAGC						145			



SORCERER II : bateau – prélèvement d'échantillon - logiciel

La biologie systémique s'attaque à la maladie du sommeil

La maladie du sommeil africaine est une maladie mortelle qui est imputable à un parasite unicellulaire : le *Trypanosoma brucei*. Les chercheurs de l'Université libre d'Amsterdam ont établi un modèle via la biologie systémique qui explique comment ce parasite extrait l'énergie des sucres qu'il a absorbés. Ce modèle se compose de 20 équations différentielles et est utilisé pour simuler le métabolisme de l'organisme. Grâce à ce modèle, les chercheurs peuvent trouver des substances susceptibles de freiner la croissance du parasite ou même de la stopper net.

Ensemble d'équations différentielles

$$\left\{ \begin{aligned} dV_m &= \frac{dI}{C_m} \left(I_{app} - G_{NaF} x_{NaF,a}^{pNaF} x_{NaF,i}^{qNaF} (V_m - E_{NaF}) - G_{KDr} x_{KDr,a}^{pKDr} (V_m - E_{KDr}) \right. \\ &\quad - G_{KA} x_{KA,a}^{pKA} x_{KA,i}^{qKA} (V_m - E_{KA}) - G_{Kb} x_{Kb,a}^{pKb} (V_m - E_{Kb}) \\ &\quad \left. - G_{CaHVA} x_{CaHVA,a}^{pCaHVA} x_{CaHVA,i}^{qCaHVA} (V_m - E_{CaHVA}) - G_{BKCa} x_{BKCa,a}^{pBKCa} x_{BKCa,i}^{qBKCa} (V_m - E_{BKCa}) - \frac{1}{R_m} (V_m - E_m) \right) \\ dX_{NaF,a} &= (x_{NaF,a} (V_m) (1 - x_{NaF,a}) - \beta_{NaF,a} (V_m) x_{NaF,i}) dt + \sigma_1 dW_1 \\ dX_{NaF,i} &= (x_{NaF,i} (V_m) (1 - x_{NaF,i}) - \beta_{NaF,i} (V_m) x_{NaF,a}) dt + \sigma_2 dW_2 \\ dX_{KDr,a} &= (x_{KDr,a} (V_m) (1 - x_{KDr,a}) - \beta_{KDr,a} (V_m) x_{KDr,i}) dt + \sigma_3 dW_3 \\ dX_{KA,a} &= (x_{KA,a} (V_m) (1 - x_{KA,a}) - \beta_{KA,a} (V_m) x_{KA,i}) dt + \sigma_4 dW_4 \\ dX_{KA,i} &= (x_{KA,i} (V_m) (1 - x_{KA,i}) - \beta_{KA,i} (V_m) x_{KA,a}) dt + \sigma_5 dW_5 \\ dX_{Kb,a} &= (x_{Kb,a} (V_m) (1 - x_{Kb,a}) - \beta_{Kb,a} (V_m) x_{Kb,i}) dt + \sigma_6 dW_6 \\ dX_{CaHVA,a} &= (x_{CaHVA,a} (V_m) (1 - x_{CaHVA,a}) - \beta_{CaHVA,a} (V_m) x_{CaHVA,i}) dt + \sigma_7 dW_7 \\ dX_{CaHVA,i} &= (x_{CaHVA,i} (V_m) (1 - x_{CaHVA,i}) - \beta_{CaHVA,i} (V_m) x_{CaHVA,a}) dt + \sigma_8 dW_8 \\ dX_{BKCa,a} &= (x_{BKCa,a} (V_m, (Ca^{2+})) (1 - x_{BKCa,a}) - \beta_{BKCa,a} (V_m, (Ca^{2+})) x_{BKCa,i}) dt + \sigma_9 dW_9 \\ d[Ca^{2+}] &= \left(\frac{BG_{CaHVA} x_{CaHVA,a}^{pCaHVA} x_{CaHVA,i}^{qCaHVA} (V_m - E_{CaHVA})}{\pi d_{cell}^2 d_{shell}} - \frac{[Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{rest}}{\tau_{Ca}} \right) dt \end{aligned} \right. \quad (8)$$

L'ARN et les protéines : les bourreaux de travail de la cellule

Bien entendu, il ne suffit pas de connaître les séquences de gènes pour comprendre tout ce que font les gènes dans la cellule. Nous voulons également savoir quels sont les produits qu'ils fournissent, quand ils sont actifs et quand ils le sont moins, dans quelles cellules certains gènes sont importants, et comment les gènes se dirigent les uns les autres. Ces questions, nous les abordons en examinant l'ARN et les protéines pour lesquelles les gènes déterminent les codes. Les sous-disciplines de la biologie systémique auxquelles nous nous adressons alors s'appellent respectivement la transcriptomique (ou génomique fonctionnelle), et la protéomique.

La transcriptomique : examiner l'ARN sur une lame de microscope

Nous voulons donc savoir dans quelles cellules apparaît plus ou moins d'un type d'ARNm déterminé. Autrement dit, nous voulons comparer le modèle d'expression des gènes dans différentes cellules ou différents tissus, ou encore dans le même type de cellule sous différentes conditions. La méthode qui a déjà fait ses preuves depuis plus de vingt ans dans ce domaine utilise des microarrays (puces). Bien qu'il en existe plusieurs types, nous n'aborderons que les microarrays d'oligonucléotides d'ADNc dans le cadre de ce dossier (dans l'encadré sur la page 14). La puce Affymetrix, le principal pendant, est illustrée à la figure ci-dessus, mais l'examiner également nous mènerait trop loin.

Le lecteur intéressé peut visionner également un certain nombre de séquences vidéo :

Affymetrix Microarrays
<http://www.youtube.com/watch?v=MUN54ecfHPw>

DNA microarray
<http://www.youtube.com/watch?v=VNstHmNjKhM>

DNA Test Methods - DNA Microarrays
http://www.youtube.com/watch?v=3jX_08zdYCE



Affymetrix cDNA chip – Affymetrix

Armés de cette technique puissante, les scientifiques peuvent à présent répondre à toute une série de questions. Par exemple :

- Que se passe-t-il précisément au moment où une cellule se transforme en une cellule tumorale et se répand dans le corps d'un patient atteint d'un cancer ? Les processus que nous avons définis pour un type bien précis de cancer sont-ils également valables pour d'autres types ? Ce dernier exemple n'est de toute évidence pas le cas, car les médecins utilisent aujourd'hui les microarrays pour poser un meilleur diagnostic : certaines formes de leucémie peuvent en effet uniquement être distinguées les unes des autres via leur modèle d'expression génique. Et un meilleur diagnostic offre des possibilités pour un meilleur traitement.
- Comment réagit une plante à des conditions défavorables pour se développer (trop d'ozone dans l'air, un sol pollué, des insectes qui commencent à dévorer les feuilles ...) ? Et pouvons-nous dans ce cas mieux protéger les plantes en intégrant des gènes supplémentaires grâce auxquels les plantes peuvent mieux supporter ces circonstances ? Nous avons déjà abordé ce thème

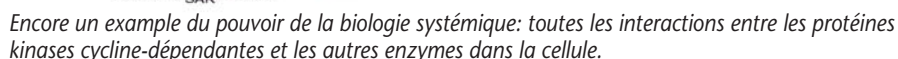
précédemment : une réponse peut être apportée à cette question non seulement par l'étude de l'expression génique, mais également par la comparaison des génomes.

- Pouvons-nous mesurer l'ampleur du caractère nuisible d'une substance sur un organisme déterminé (et sous certaines circonstances) en déterminant les réactions moléculaires de certains organismes à des substances nuisibles déterminées dans leur environnement ? Et pouvons-nous utiliser ces réactions pour établir de nouvelles normes concernant l'émission de substances polluantes dans l'environnement ? Des travaux importants ont déjà été réalisés sur ce point également. Un nom a même été pensé pour cette sous-discipline : l'écotoxicogénomique ! Les lecteurs les plus vifs constateront ici qu'il est toutefois plus simple de déterminer normalement la concentration d'une substance polluante, au lieu de faire ce grand détour via l'expression de milliers de gènes. La définition de normes pour les substances toxiques est toutefois une question plus complexe. Suivant l'environnement et ses caractéristiques spécifiques, une substance toxique peut en effet avoir un effet tout à fait différent sur les animaux et sur les plantes qui y vivent. Ainsi, la quantité de métaux lourds que les plantes absorbent par le sol dépend du pH et de la composition minérale de ce sol. C'est ce que nous appelons la biodisponibilité des métaux. Nous avons notamment abordé la toxicité dans la revue MENS 56...

La protéomique : car finalement, c'est au niveau des protéines dans la cellule que ça se passe

La protéomique (le protéome = toutes les protéines) est nettement plus complexe que la géénomique (le génome = tous les gènes). La protéomique est un nom collectif qui étudie toutes les fonctions et les structures des protéines, même celles qui sont modifiées. Le génome (la génomique) d'un organisme est assez constant, mais ce n'est pas le cas du protéome, tout

Une preuve frappante de cette modification chimique est la phosphorylation d'une protéine. Ainsi, certaines protéines, comme des enzymes, vont stimuler l'activité des protéines traduites ou pas. Un complexe d'enzymes de ce type est le complexe Cyclin dépendant Kinase (complexe CdK, protéine-kinases dépendantes des cyclines) qui est responsable de la fixation d'un groupe de phosphate à la protéine spécifique. Par conséquent, cette protéine devient fonctionnelle. Ainsi, la mitose -CdK est importante dans le processus de mitose comme élément de la division cellulaire. D'autres protéines peu-



Par ailleurs, il peut également arriver qu'un gène unique soit épissé de différentes manières. La variation dans l'épissage est en effet un processus important dans la cellule : pour 40 à 60% des gènes de

Cependant, le protéome est beaucoup plus complexe que grosso modo le génome. Ce fait provient des multiples modifications et variantes d'épissage.

Les microarrays d'oligonucléotides d'ADNc sont par essence de petites plaques (les puces), en fait, pas plus qu'une lame comme vous en connaissez pour le microscope optique. Sur celle-ci, le fabricant de la matrice (array) a appliqué de petites gouttes (spots) de brins d'oligonucléotides (ou en abrégé, oligos). Ces oligos sont des séquences d'ADN monofilaire d'une longueur d'environ 60 bases. Ils sont spécifiques à un seul gène de l'organisme que nous voulons étudier. Sur la matrice, ils sont organisés en petits amas d'environ 100 microns de diamètre.



L'intensité du vert et du rouge est mesurée et traduite en une série de chiffres qui indiquent la force de la couleur par tache. De cette façon, nous pouvons convertir l'expression génique en une série de chiffres – avec laquelle nous pouvons également laisser parler les statistiques. Nous avons indiqué plus haut que la biologie systémique avait besoin de méthodes pour convertir l'état de l'ARNm et des protéines dans la cellule en de grandes quantités de chiffres, pour ensuite construire sur cette base des modèles mathématiques. Grâce à l'utilisation des microarrays, tout se passe comme une lettre à la poste.

Le protéome ne se laisse pas cerner si facilement !

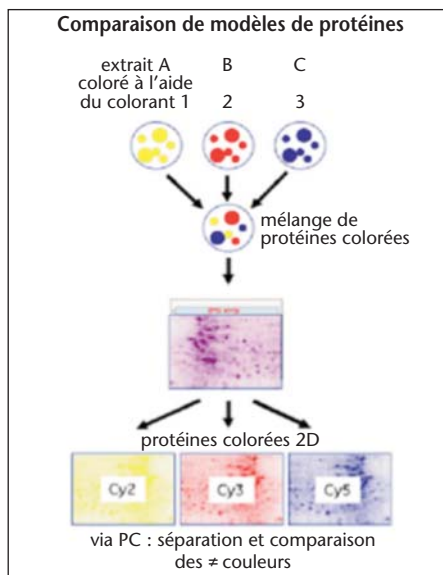
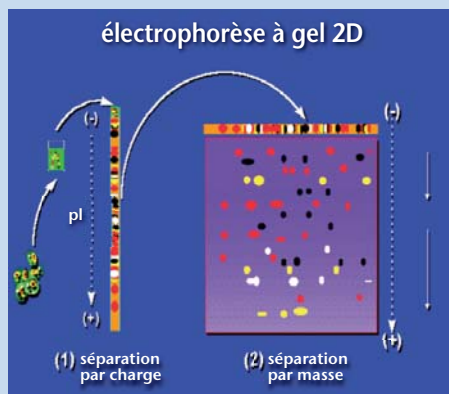
Différentes techniques permettent d'analyser le protéome. La technique la plus utilisée est celle du gel bidimensionnel, associée à des spectromètres de masse.

Pour ce faire, les protéines sont tout d'abord séparées sur la base de leur charge électrique. Ainsi, on amène les protéines sur une bandelette de gel entre les pôles d'un champ électrique ; chaque protéine a alors une position idéale au milieu des deux pôles vers laquelle il se déplace.

Ensuite, on place cette bandelette sur un gel en polyacrylamide. Les protéines sont alors écartées les unes des autres sur la base de leur poids moléculaire.

Dans leur analyse du protéome, les chercheurs veulent souvent comparer le protéome de différentes cellules. Pour ce faire, ils marquent les protéines de leurs différentes cellules avec des colorants fluorescents différents. Les protéines colorées différemment passent alors ensemble à travers l'électrophorèse à gel bidimensionnel. Dans le gel final, les différences entre les cellules peuvent alors être constatées. Si une couleur domine, cette protéine est plus présente dans cette cellule que dans l'autre (et inversement). Si une tache s'est déplacée par rapport à la tache des cellules de contrôle, les protéines dans cette tache ont été biochimiquement modifiées tel que déjà indiqué plus haut.

Les chercheurs sont à la recherche de ce type de taches déviantes, car celles-ci révèlent qu'un processus ou l'autre s'est produit. L'étape suivante est alors l'identification de la protéine (ou des protéines) sur la tache en question. Pour ce faire, la tache est coupée hors du gel. La protéine est extraite du gel puis coupée en séquences à l'aide d'enzymes protéases spéciales. La masse de ces séquences est mesurée dans un spectromètre de masse. Chaque protéine présente dans un spectromètre de masse un modèle caractéristique (une empreinte). En comparant ces modèles avec d'autres dans une base de données, on peut rapidement découvrir quelle protéine se trouvait dans la tache déviante.

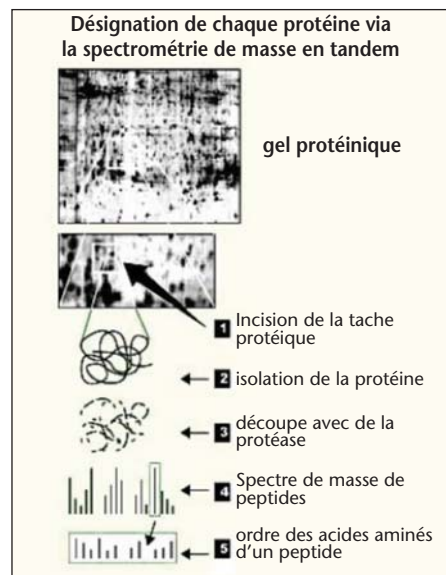


L'analyse du protéome (voir l'encadré) est du reste un travail assez difficile et peut moins facilement être automatisée (jusqu'à présent). Les appareils (matériel pour l'électrophorèse 2D et les spectromètres de masse, voir les figures et l'encadré) sont aussi plus chers que ce dont on a besoin pour utiliser des microarrays (un scanner laser est dans ce cas pratiquement l'élément le plus cher sur la liste des achats à réaliser). L'analyse du protéome a donc uniquement lieu dans des lieux spécialisés.

Genomics and proteomics,
www.youtube.com/watch?v=KGZHISs_cel
 Introduction to 2D Gel Electrophoresis,
www.youtube.com/watch?v=V3ArPwoRK5k
 2D Gel Electrophoresis Applications,
www.youtube.com/watch?v=nVpZkfC0ezk
 Mass Spectrometry MS,
www.youtube.com/watch?v=j-wao0O0_qM

Les "omics" poussent comme des champignons

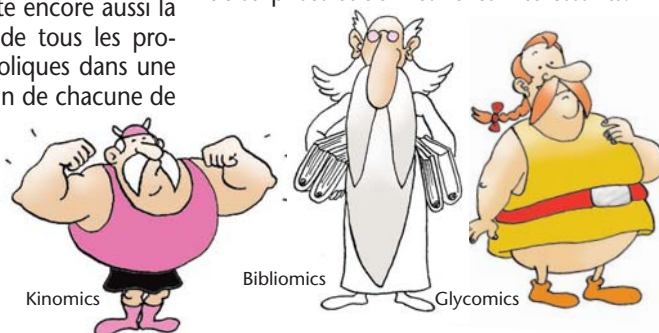
Notre aperçu de la biologie systémique est loin d'être complet. Ce n'est pas tellement étonnant : il s'agit ici somme toute encore d'un domaine jeune de la science qui s'étend rapidement. La biologie systémique est partie de la génomique, mais a rapidement découvert un grand nombre de nouveaux terrains d'étude. À chaque fois qu'un nouveau rejeton pousse sur l'arbre de la biologie systémique, un nouveau nom jaillit également pour tenter de rassembler ces nouveaux concepts. Tous ces noms finissent du reste en '-omics'. Nous analysons dans ce numéro de MENS la génomique, la transcriptomique et la protéomique, mais il existe encore aussi la métabolomique, l'étude de tous les processus et produits métaboliques dans une cellule. Les secteurs au sein de chacune de ces quatre grandes sous-disciplines sont également multiples : dans la métabolomique, on distingue notam-



Une tache protéique est incisée, coupée à l'aide d'un enzyme pour ensuite en déterminer le spectre de masse. La comparaison des masses théoriques des bases de données offre une possibilité d'identifier la protéine inconnue.

ment la lipidomics, l'antioxydomics et la glycomics (respectivement l'étude de toutes les graisses, des antioxydants ou des sucres dans une cellule), et dans la protéomique, il s'agit par exemple de la phosphoproteomics et la kinomics (l'étude de toutes les protéines qui portent un groupe de phosphate, respectivement de toutes les protéines qui placent des groupes de phosphate sur d'autres protéines). Et ça ne s'arrête pas là : même en dehors de la biologie moléculaire à proprement parler, les idées de la biologie systémique trouvent sans cesse de nouveaux débouchés. Nous parlons alors notamment de la mechanomics (l'étude des sous-systèmes mécaniques d'un organisme), la speechomics (l'étude des systèmes et schémas de langage) et la bibliomics (la collecte systématique et le classement des résultats scientifiques). Toutefois, pour éviter toute confusion - Astronomix n'est provisoirement encore qu'un Gaulois de la bande dessinée Asterix !

Tous les -omics restent donc unis dans leurs efforts de compréhension des systèmes biologiques - via la compréhension des mécanismes qui font fonctionner les cellules, les tissus, les organes, ... Mais une seule chose ressort avant tout de ce bref aperçu : il y a encore beaucoup de travail en magasin. Heureusement, le chemin à parcourir nous réserve encore beaucoup de surprises et de méandres intéressants.





"MENS" à venir : 51 Les abeilles

"MENS" en rétrospective : www.biomens.eu

- | | | |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1 L'emballage est-il superflu ? | 17 La montée en puissance de l'allergie | 33 La grippe, un tueur aux aguets ? |
| 2 Le chat et le chien dans l'environnement | 18 Les femmes et la science | 34 Vaccination : bouée de sauvetage ou mirage ? |
| 3 Soyez bons pour les animaux | 19 Viande labellisée, viande sûre ! ? | 35 De l'énergie à foison |
| 4 Le chlore, comment y voir clair | 20 Le recyclage des plastiques | 36 Un petit degré de plus. Quo vadis, la Terre ? |
| 5 Faut-il encore du fumier ? | 21 La sécurité alimentaire, une histoire complexe. | 37 L'énergie en point de mire |
| 6 Sources d'énergie | 22 Le climat dans l'embarras | 38 TDAH, lorsque le chaos domine |
| 7 La collecte des déchets : un art | 23 Au-delà des limites de la VUE | 39 Une société durable... plastiques admis |
| 8 L'être humain et la toxicomanie | 24 Biodiversité, l'homme fauteur de troubles | 40 Aspects d'évolution - Darwin |
| 9 Apprenons à recycler | 25 La biomasse : L'or vert du 21 ^{ème} siècle | 41 Les maladies sexuellement transmissibles |
| 10 La Chimie: source de la vie | 26 La nourriture des dieux : le chocolat | 42 La Chimie Verte |
| 11 La viande, un problème ? | 27 Jouer avec les atomes: la nanotechnologie | 43 Espèces invasives |
| 12 Mieux vaut prévenir que guérir | 28 L'or bleu : un trésor exceptionnelle ! | 44 Le cerveau |
| 13 Biocides, une malédiction ou une bénédiction ? | 29 Animal heureux, homme heureux | 45 Embarquement pour Mars |
| 14 Manger et bouger pour rester en pleine forme | 30 Des souris et des rats, petits soucis et grands tracas | 46 Où la piste mène-t-elle ? |
| 15 Pseudo-hormones : la fertilité en danger | 31 Illusions à vendre | 47 Quand le sang cesse de circuler... |
| 16 Développement durable : de la parole aux actes | 32 La cigarette (ou) la vie | 48 PVC : durabilité et design en harmonie |
| | | 49 Biodiversité marine |

 Universiteit
Antwerpen

 Loterie Nationale
créateur de chances

O•DEVIE 03 322 08 60

Leon...
De nieuwe
Da Vinci.



Infomomenten 2011

Openlesdagen 7 - 11 maart

Infodag zat. 19 maart & 30 april

doorlopend van 9.30 uur tot 16.30 uur

Infomarkt woe. 14 september

www.ua.ac.be/infomomenten | T +32 3 265 48 72

lerenisleven

 Universiteit
Antwerpen