



© Fabrice Ducrest, UNIL

échos du vivant

n° 10

Une publication de la Faculté de biologie et de médecine de l'UNIL à l'intention des gymnases

notre dossier

Informatique et sciences de la vie: une rencontre indispensable

De l'évolution du poisson-clown à l'histoire de l'humanité, un dossier pour découvrir comment les approches computationnelles permettent de répondre aux questions biologiques.

Dès les années 1980, l'avènement de techniques moléculaires permettant de **séquencer** l'ADN et les protéines a généré des quantités vertigineuses de données brutes. Les chercheurs ont alors commencé à créer et utiliser des outils informatiques (**algorithmes**, bases de données) afin de structurer, comparer et analyser ces informations, donnant naissance à une nouvelle science, en constante évolution: la bioinformatique.

La Faculté de biologie et de médecine (FBM) de l'UNIL a été la première à séquencer, entre autres, le génome complet de la fourmi de feu (2011), des 30 espèces de poissons-clowns (2019) et d'une dizaine de bactéries. Dans le cadre du cours « **Sequence a genome** », des étudiants de master ont par exemple séquencé *Estrella lausannensis* afin de mieux comprendre le rôle potentiellement néfaste de cette bactérie pour la santé.

« À l'origine, les **big data** concernaient la génétique », explique Nicolas Salamin, professeur ordinaire, directeur du Département de biologie computationnelle* (DBC) de l'UNIL et chef de groupe à l'Institut suisse de

bioinformatique (SIB). Mais la nature des données évolue. « Actuellement, celles liées à l'imagerie arrivent en force. À l'UNIL, les serveurs informatiques contiennent 1,5 million de gigabytes relatifs à la recherche en sciences de la vie. À cela devraient venir s'ajouter, chaque année, 1 million de gigabytes supplémentaires rien que pour les images en lien avec la microscopie. »

Nemo nargue les biologistes

À la FBM, les scientifiques développent et utilisent les approches computationnelles comme outils d'investigation pour répondre à des questions biologiques. Nicolas Salamin se penche par exemple sur l'évolution de la biodiversité animale. Le scientifique a découvert que les poissons-clowns (*Amphiprioninae*), rendus populaires par Pixar, se sont diversifiés beaucoup plus vite que leurs congénères. En cinq à dix millions d'années, 30 espèces sont apparues. L'équipe a montré que ce « boom », appelé radiation adaptative, est lié au fait que ces animaux sont les seuls à avoir réussi à élire domicile dans les anémones de mer, hautement toxiques. En 2019, l'équipe de Nicolas Salamin a terminé de séquencer

les génomes de toutes les espèces de poissons-clowns. Une première mondiale. « Nous testons actuellement, pour chaque gène, si celui-ci est impliqué dans l'adaptation du poisson à l'anémone. À terme, il serait intéressant d'ôter ou d'inhiber, par exemple grâce à la méthode **CRISPR-Cas9**, les gènes identifiés par nos algorithmes et de voir si l'animal réagit différemment à son introduction dans une anémone. »

Tous parents, tous migrants

La recherche en biologie computationnelle apporte aussi un éclairage sur l'histoire humaine. Anna-Sapfo Malaspinas, professeure assistante au DBC et cheffe de groupe au SIB, tente de comprendre comment nos ancêtres se sont dispersés sur Terre et adaptés à de nouveaux environnements. « Nous comparons les génomes de plusieurs individus pour estimer à quel moment des populations se sont séparées et ont cessé d'interagir au cours de l'évolution. » Ce temps, dit « de divergence », peut être déduit en analysant le nombre de différences génétiques accumulées entre les deux groupes étudiés. Plus celles-ci sont nombreuses, plus les populations se sont séparées tôt dans l'histoire. « En tenant compte du **taux de mutation**, nous essayons ensuite de positionner l'événement dans le temps. » Grâce à ce type d'analyses,

« Les données liées à l'imagerie arrivent en force. »

Prof. Nicolas Salamin
Directeur du
Département de biologie
computationnelle

*Le terme de « biologie computationnelle » est apparu après celui de « bioinformatique » mais il n'existe pour l'heure pas de consensus autour de la différence entre ces deux notions. Elles sont ici utilisées comme des synonymes.

la scientifique a conforté l'hypothèse qu'*Homomo sapiens* était sorti d'Afrique en une seule vague. Une question débattue jusqu'alors.

Génétique pacifique

La spécialité d'Anna-Sapfo Malaspinas est l'étude de l'**ADN ancien**. Elle en a notamment extrait et déchiffré à partir de fragments d'os et de dents vieux de 200 à 500 ans et appartenant à des Botocudos, des Amérindiens du Brésil. La chercheuse a eu la surprise de découvrir que, parmi les 20 individus étudiés, deux étaient génétiquement proches des habitants actuels de la Polynésie, un groupement d'îles situé dans le Pacifique, à des milliers de kilomètres du Brésil. Difficile cependant d'envisager que les premiers habitants des Amériques soient arrivés par le Pacifique. « Les restes humains les plus anciens trouvés sur le continent ont plus de 10'000 ans alors que les archéologues et historiens estiment que la Polynésie, géographiquement isolée, a été peuplée il y a 1000 à 2000 ans seulement. »

Alors comment ces deux individus peuvent-ils être apparentés à des habitants du Pacifique? Ont-ils émigré pour faire du commerce? À l'image d'autres indigènes d'Amérique, les Botocudos sont-ils proches des Aborigènes d'Australie? En se penchant sur la diversité génétique de tribus amérindiennes et sur leurs similarités avec les populations qui les entourent, les travaux d'Anna-Sapfo Malaspinas devraient permettre de mieux comprendre l'histoire du peuplement du Brésil et des Amériques.

Au service de la recherche

Quelle que soit la spécialité, difficile aujourd'hui d'imaginer un cursus ou une carrière en sciences de la vie sans connaissances en informatique. Consciente de cet enjeu, l'**École de biologie** de la FBM a mis en place, depuis la rentrée 2018, un cours obligatoire pour les étudiants de bachelor dédié exclusivement à la programmation. Deux spécialisations de master ont aussi été

créées, l'une en bioinformatique (dès 2011) et l'autre en écologie computationnelle et évolution (dès 2017).

Spécialisations (au niveau master)

Bioinformatique:
www.unil.ch/eb-mls
(onglet *Specialisations*)

Écologie computationnelle et évolution:
www.unil.ch/eb-bec
(onglet *Specialisations*)

Contact:
Marc.Robinson-Rechavi@unil.ch

Lorsque les données sont trop nombreuses ou complexes, l'aide d'un spécialiste devient nécessaire. C'est à ce besoin que répond le nouveau Centre de compétences en bioinformatique (**BICC**). « Nous apportons une expertise ponctuelle à des études précises », explique Nicolas Guex, maître d'enseignement et de recherche à la FBM et responsable du BICC.

Le bioinformaticien est notamment venu en aide à Paul Franken, professeur associé au Centre intégratif de génomique (**CIG**) de l'UNIL. Ce dernier a enregistré des **électroencéphalogrammes**, découpés en sections de 4 secondes, sur plusieurs lignées de souris afin d'étudier la réaction à la privation de sommeil. « Pour chacune des 80 millions de tranches obtenues, il fallait annoter à quel stade de sommeil l'animal se trouvait, se souvient Nicolas Guex. Une partie du travail a été effectuée visuellement par un technicien et nous sommes intervenus pour mettre en place des algorithmes de **machine learning** capables d'automatiser cette reconnaissance pour les données restantes. Ces outils sont maintenant utilisés de manière routinière par l'équipe de Paul Franken lors de nouvelles études. »

Le chiffre

1 / 3

des diplômés du Master en sciences moléculaires du vivant de la FBM se sont spécialisés en bioinformatique depuis l'introduction de cette filière en 2011.

Séquencer

Le séquençage consiste à déterminer l'ordre dans lequel s'enchaînent des molécules. Dans le cas de l'ADN (gènes), c'est la succession des nucléotides A, C, G et T qui est recomposée. Dans le cas des protéines, c'est celle des acides aminés.

Algorithme

Méthode de traitement d'information composée d'une suite d'opérations (instructions) informatiques qui permettent de répondre à une question ou de résoudre un problème donné.

CRISPR-Cas9

Méthode dite des « ciseaux moléculaires » permettant de manipuler le génome, par exemple d'inactiver ou de supprimer un gène spécifique.

Taux de mutation

Nombre de mutations génétiques accumulées à chaque nouvelle génération d'une espèce donnée. Chez l'homme, une génération correspond à 25 ans.

ADN ancien

Il n'appartient pas forcément à des organismes morts il y a très longtemps. Sa particularité: être dégradé, disponible en petite quantité et donc difficile à extraire. L'ADN ancien peut être prélevé sur des fossiles (par exemple des restes humains) datant de plusieurs milliers d'années ou beaucoup plus récents.

Électroencéphalogramme

Transcription de l'activité électrique des cellules du cerveau sous forme de tracé.

Machine learning

Domaine de l'intelligence artificielle impliquant la création d'algorithmes capables d'« apprendre » automatiquement à partir de données et de résoudre des tâches sans avoir été explicitement programmés pour le faire.



Publications et sites internet

Insights into the Genomics of Clownfish Adaptive Radiation

Étude dirigée par Nicolas Salamin
Genome Biology and Evolution, mars 2019

De la biologie à la médecine personnalisée. Mieux soigner demain ?

Ouvrage de Béatrice Desvergne
Éditions Rue d'Ulm (2019), 184 p.

Ateliers de l'Institut suisse de bioinformatique (SIB):

sib.swiss/ateliers-de-bioinformatique

Au fil du génome humain:

chromosomewalk.ch

Comprendre la médecine de précision:

precisionmed.ch

Dossier sur la bioinformatique:

rts.ch/decouverte

Dans les médias

« La croisière des singes préhistoriques », *Allez savoir!* n°72, mai 2019 (avec Nicolas Salamin)

« Santé personnalisée, une santé sur mesure », Canal 9, *L'Antidote*, 25 mai 2018 (avec Vincent Zoete)

« Rencontre avec Anna-Sapfo Malaspinas », RTS radio, *CQFD*, 30 mars 2018

Contacts

Nicolas.Guex@unil.ch

AnnaSapfo.Malaspinas@unil.ch

Nicolas.Salamin@unil.ch

Vincent.Zoete@unil.ch

Possibilité d'intervention en cours ou d'accueil d'une classe dans les laboratoires. Sous réserve de disponibilité.

La bioinformatique à l'assaut du crabe

Largement utilisée dans le monde médical, la bioinformatique permet par exemple d'améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement de pathologies comme le cancer.

Les technologies offrant la possibilité de **séquencer** l'ADN, notamment celui du génome humain dans les années 2000, ont permis le développement d'une médecine dite « de précision » ou « personnalisée », basée entre autres sur les caractéristiques génétiques de chacun. La bioinformatique joue un rôle fondamental dans cette nouvelle approche.

Recomposer en 3D

Professeur assistant au Département d'oncologie fondamentale (DOF) de l'UNIL et chef de groupe à l'Institut suisse de bioinformatique (SIB), Vincent Zoete fait partie du **Tumor board moléculaire** du Réseau romand d'oncologie. Pathologistes, médecins et bioinformaticiens se réunissent pour établir une stratégie thérapeutique propre à chaque malade. « Après avoir **séquence** l'ADN de la tumeur, nous le comparons, avec l'ADN sain du patient. Ceci permet d'identifier les gènes et les protéines altérés. »

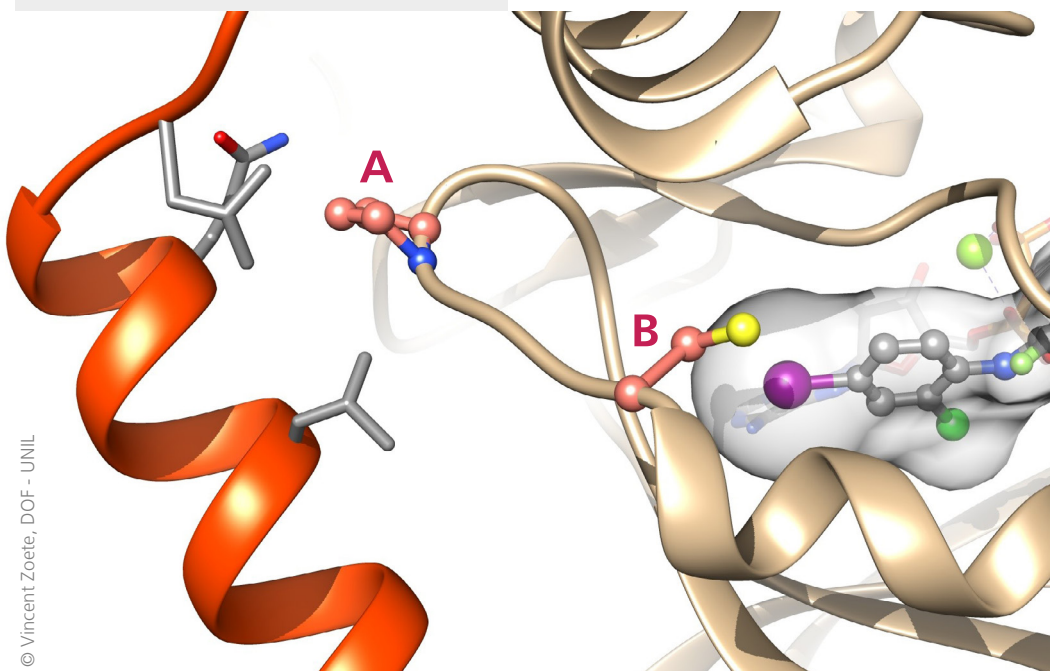
Les experts consultent ensuite des banques de données existantes afin d'interpréter ces mutations. Sont-elles bénignes? Ou répertoriées comme pathogènes et favorisant le développement du cancer?

Vincent Zoete et son équipe se penchent sur l'analyse des mutations dont l'impact est inconnu. Les spécialistes en modélisation moléculaire et en bioinformatique reconstituent, en 3D, la structure de la protéine pour tenter de prédire si la forme et/ou l'activité de cette dernière ont changé suite à la mutation. « Si c'est le cas, et que la protéine contrôle par exemple la division cellulaire, nous en inférons que la mutation est en partie responsable du fait que la cellule se multiplie de manière incontrôlée, une des caractéristiques du cancer. » Un changement de forme de la protéine peut aussi empêcher un médicament de s'y lier.

Aiguiller les médecins

En utilisant la modélisation moléculaire et la bioinformatique pour comprendre les effets d'une mutation sur une protéine, l'équipe de Vincent Zoete apporte une aide précieuse aux oncologues. Ceux-ci se basent en partie sur les résultats de la modélisation pour proposer au patient une thérapie sur mesure.

Cette approche permet d'optimiser l'efficacité du traitement, de diminuer les effets secondaires, voire même d'éviter une médication inutile.



Détail de la protéine MEK1 d'un patient souffrant d'un cancer.

Les acides aminés **A** et **B** sont modifiés par rapport à la normale. En modélisant la protéine, l'équipe de V. Zoete a prédit que ces deux mutations déstabiliseraient une autre région de la protéine (hélice orange), avec pour conséquence de suractiver MEK1.

Cette protéine étant impliquée dans le contrôle de la division cellulaire, sa suractivation peut contribuer à la transformation maligne de la cellule. Le patient a reçu un médicament inhibant MEK1, le Trametinib, et a réagi favorablement.

Pour en savoir plus:

www.precisionmed.ch/cest-quoi-la-modelisation-moleculaire



L'idée de votre entreprise est née durant le Bachelor en biologie...

C'était en 2017, pendant le cours de troisième année « Être entrepreneur en biologie ». La partie pratique consistait à développer un projet de start-up. À l'époque, des brasseurs nous disaient devoir se cantonner à quatre ou cinq souches de levure sèche pour fabriquer leurs bières. Et impossible de s'approvisionner en levures liquides suisses. Avec quatre amis, dont Hugues de Villiers de la Noue, l'actuel coprésident, nous avons imaginé produire des levures fraîches sur mesure. [Levatura](#) était née. L'entreprise a été baptisée en référence à une herbe utilisée au Moyen Âge pour ensemercer le moût et faire fermenter la bière.

Au printemps 2019, c'est l'inauguration de vos locaux à Épendes, dans le Nord vaudois

Nous sommes le seul producteur suisse de levures de bière. Dans la majorité des cas, nous commandons les souches auprès de fabricants, tous à l'étranger, puis les faisons proliférer dans notre laboratoire pour fabriquer de la levure fraîche que nous vendons sous forme liquide. Jusqu'ici,

nous en avons distribué plus de 5000 litres à 40 brasseries romandes. Sur demande, nous créons aussi des souches. À l'abbaye de Saint-Maurice, nous avons par exemple capturé une levure sur un parchemin de 1319 ! Elle sert aujourd'hui à brasser la bière blanche de l'abbaye.

Ce qui vous plaît dans votre travail ?

Hugues s'occupe de la production, moi de la comptabilité et des relations clients. J'ai toujours eu la fibre entrepreneuriale et Levatura réunit deux mondes entre lesquels je navigue depuis longtemps : l'économie et la biologie.

Comment conjuguez-vous cette activité avec vos études ?

Nous avons terminé notre bachelor à l'été 2018, puis nous nous sommes consacrés à 100% à l'entreprise durant un an. En septembre 2019, Hugues s'est lancé dans un Master en sciences moléculaires du vivant et j'ai entamé un raccordement pour accéder au Master en management de la Faculté des hautes études commerciales de l'UNIL. Chacun continue d'assumer ses tâches au sein de Levatura. Mais nous avons engagé une personne pour nous soutenir, en particulier dans la production.

Lire, écouter, regarder

d'autres chercheuses et chercheurs de la FBM

« De la grève du climat à la grève des bébés », RTS radio, *Hautes fréquences*, 10 nov. 2019

« La chaise qui tue », RTS TV, *36.9°*, 2 octobre 2019

« Thérapies de conversion », RTS TV, *Mise au point*, 15 septembre 2019

« L'invité de la rédaction : René Prêtre », RTS TV, journal de 19h30, 8 septembre 2019

« Quand la chouette effraie... le campagnol », RTS radio, *CQFD*, 3 septembre 2019

« Don d'organe », RTS radio, *Vacarme*, du 6 au 16 juin 2019 (5 reportages)

Guide photographique des amphibiens d'Europe, d'Afrique du Nord et du Proche-Orient
Ouvrage de Christophe Dufresnes, éditions Delachaux et Niestlé (2019), 224 p.

Les guerres secrètes des fourmis: sexe, meurtres et invasions territoriales
Ouvrage de Cleo Bertelsmeier, éditions Favre (2019), 216 p.

Revue de presse complète de la FBM-UNIL : unil.ch/infobfm (onglet *La FBM dans les médias*)

En permanence

L'éprouvette, le laboratoire public de l'UNIL

Activités pour s'initier aux techniques des laboratoires de biologie et aborder les enjeux de la recherche avec des scientifiques.

Amphipôle, Dorigny eprouvette.ch

Jusqu'en février 2020

« Le pouvoir émotionnel des odeurs »

Cycle de conférences lié à l'exposition « Quel flair ! Odeurs et sentiments ». Musée de la main UNIL-CHUV, Lausanne
Inscriptions : museedelamain.ch

4 & 5 décembre 2019

Journées Découverte

Présentation des bachelors de l'UNIL à l'intention des gymnasiens.
Amphipôle, Dorigny unil.ch/soc

Le premier mardi du mois

Le Café scientifique

L'Association des doctorants et assistants en sciences (FBM) propose d'échanger avec des chercheurs autour d'un café.
Sidewalk Café, Lausanne unil.ch/adas

Du 16 au 22 mars 2020

Semaine du cerveau

Forums, conférences et ateliers avec des chercheurs de la FBM et du CHUV.
CHUV, Lausanne lasemaineducerveau.ch

19 mars 2020

« Ma thèse en 180 secondes »

Finale UNIL du concours francophone de communication scientifique.
Amphimax, Dorigny unil.ch/mt180

Impressum

Une publication de la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne

Rédaction : Mélanie Affentranger

Mise en page : Marité Sauser, Mélanie Affentranger

Correction : Marco Di Biase

Comité rédactionnel : Mélanie Affentranger, Jean-Christophe Decker, Sveva Grigioni Baur, Elena Martinez, Liliane Michalik, Manuela Palma de Figueiredo et Claudio Sartori

Adresse de la rédaction : UNIL, FBM, Dicastère communication & relations extérieures, Quartier UNIL-CHUV, rue du Bugnon 21, 1011 Lausanne

Pour vous inscrire à cette newsletter électronique :

echosduvivant@unil.ch
unil.ch/echosduvivant