350 ans
Académie des sciences

Le public scientifique

Trajectoires de la génétique
150 ans après Mendel

11, 12 et 13 septembre 2016
Grande salle des séances de l'Institut de France

Les travaux pionniers de Gregor Mendel, publiés il y a 150 ans, ouvraient une voie intellectuelle originale dans l'étude des processus de l'hérédité qui, quelques dizaines d'années plus tard, devait donner naissance à une nouvelle discipline scientifique, la génétique, dont les découvertes fondamentales n'allaient cesser de bouleverser notre compréhension du monde vivant et de nous-même jusqu'à aujourd'hui. Si l'élucidation de la structure de l'ADN, au milieu du siècle dernier, ouvrait la voie de la connaissance moléculaire des gènes et offrait les outils de leur étude, bien d'autres travaux devaient révéler ensuite la complexité intrinsèque de la nature, de l'origine et du fonctionnement des génomes. Ceux-ci nous apportent un éclairage nouveau sur l'évolution des organismes vivants et leurs fonctionnements normaux ou pathologiques. Ce colloque, en choisissant quelques thèmes parmi le foisonnement des recherches actuelles illustrées par leurs acteurs, tentera d'anticiper les « trajectoires de la génétique » dans les années futures, avec les questionnements qu'elles suscitent et les espoirs qu'elles portent.

Les organisateurs du colloque

Bernard DUJON

Membre de l'Académie des sciences, Université Pierre et Marie Curie, Institut Pasteur, Paris

Bernard Dujon est membre de l'Académie des sciences, professeur émérite à l'université Pierre et Marie Curie et à l'Institut Pasteur. Ses principaux travaux de recherche portent sur les génomes et les mécanismes moléculaires de leur dynamique et de leur évolution. Il a découvert, à partir des mitochondries de levures, la première endonucléase intronique, qui ouvrit la voie à l'édition site-spécifique des génomes. Il est également membre de l'*Academia Europaea* et de l'*EMBO*■

Georges PELLETIER

Membre de l'Académie des sciences, Institut national de la recherche agronomique, Versailles

Généticien et directeur de recherche honoraire à l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), Georges Pelletier est membre de l'Académie des sciences. Ses recherches ont principalement porté sur la reproduction des plantes et la modification de leurs génomes cytoplasmiques ou nucléaires par des approches de biologie cellulaire et de biologie moléculaire. Il a découvert les échanges entre les génomes des mitochondries des parents lors d'hybridations somatiques, phénomène qui lui a permis de mettre au point un système de production de variétés hybrides chez les Brassicacées■

Les modérateurs

Antoine Danchin

Professeur extraordinaire à l'Institut de Cardiométabolisme et Nutrition, membre de l'Académie des sciences, fondateur d'une entreprise de biotechnologie, Antoine Danchin a établi avec ses collègues que les génomes forment un paléome fait des gènes essentiels à la vie et un cénome qui permet d'occuper une niche particulière. En 2000 il a créé le *HKU-Pasteur Research Centre* à Hong Kong ■

Michel Delseny

Michel Delseny est directeur de recherche émérite au CNRS au laboratoire Génome et Développement des Plantes de l'Université de Perpignan. Physiologiste de la graine, il a participé au séquençage et à l'analyse des génomes des plantes. Il est membre de l'Académie des sciences ■

Bernard Dujon

Bernard Dujon est membre de l'Académie des sciences, professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie et à l'Institut Pasteur. Il est également membre de l'*Academia Europaea* et de *l'European Molecular Biology Organization* (EMBO) ■

Anne Ephrussi

Anne Ephrussi est membre de l'Académie des sciences. Elle dirige l'unité de biologie du développement du Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL, Heidelberg). Elle est également membre de l'EMBO et de l'*Academia Europaea*. Sa recherche porte sur la localisation intracellulaire des ARN messagers pendant le développement ■

Jean-Antoine Lepesant

Jean-Antoine Lepesant est directeur de recherche émérite au CNRS et membre correspondant de l'Académie des sciences, section «Biologie intégrative ». Il a dirigé une équipe de recherche à l'Institut Jacques Monod (CNRS et Université Denis-Diderot Paris 7), dont il a été le directeur de 2004 à 2008 ■

Jean-Claude Mounolou

Jean-Claude Mounolou, professeur honoraire de biologie générale de l'Université Paris-Sud, a contribué aux recherches premières sur la génétique mitochondriale de la levure. Ses travaux ont concerné la génétique des mitochondries de populations animales, ainsi que la place des ressources génétiques dans la diversité biologique ■

Georges Pelletier

Georges Pelletier est membre de l'Académie des sciences, généticien et directeur de recherche honoraire à l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) ■

Jean Weissenbach

Jean Weissenbach est membre de l'Académie des sciences. Il a dirigé le Genoscope - Centre national de séquençage au sein de l'Institut de Génomique du CEA à Evry (1997-2015). Il a reçu la médaille d'or du CNRS et de nombreux prix et distinctions en France et à l'étranger ■

Programme

Dimanche 11 septembre

Ouverture du colloque
Modérateurs : Bernard Dujon et Georges Pelletier

16h30 Introduction
Pascale Cossart, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences

16h40 Présentation du colloque
Bernard Dujon, membre de l'Académie des sciences
Georges Pelletier, membre de l'Académie des sciences

16h45 De Mendel à l'épigénétique : histoire de la génétique
Jean Gayon, Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques (CNRS/Université Paris 1/ENS), Paris

17h30 Des facteurs de Mendel aux génomes
Jean Weissenbach, membre de l'Académie des sciences, Génoscope, Centre national de séquençage, Evry

18h15 *Genetics and plant development*
La génétique et le développement des plantes
Elliot Meyerowitz, associé étranger de l'Académie des sciences,
U.S. National Academy of Sciences, California Institute of Technology, Pasadena

19h30 **Cocktail dînatoire au Palais de l'Institut**

Lundi 12 septembre

Session 1 : Reproduction sexuée, variation et sélection
Modérateurs : Georges Pelletier et Michel Delseny

9h00 Mécanismes de la recombinaison méiotique
Mathilde Grelon, Institut Jean-Pierre Bourgin (INRA), Versailles

9h25 Origine et évolution des sexes : nouveaux éclairages apportés par les algues brunes
Susana Coelho, Station biologique de Roscoff (CNRS-UPMC), Roscoff

9h50 La valse des gènes déterminants majeurs du sexe chez les vertébrés
Yann Guiguen, Laboratoire de physiologie et génomique des poissons (INRA), Rennes

10h15 Discussion

10h40 **Pause**

10h50 Micro évolution des arbres en réponse aux crises environnementales passées et actuelles
Antoine Kremer, UMR « Biodiversité, gènes et communautés » (INRA - Université de Bordeaux), Bordeaux

11h15 La domestication des plantes : processus et conséquences
Maud Tenaillon, UMR « Génétique quantitative et évolution-Le Moulon » (INRA-Université Paris-Sud - CNRS - AgroParisTech), Gif-sur-Yvette

11h40 La sélection génomique chez les animaux domestiques : principe, application et perspectives
Didier BOICHARD, UMR « Génétique animale et biologie intégrative » (INRA-AgroParisTech), Jouy-en-Josas

12h05 Discussion

12h30 **Déjeuner libre**

***Session 2 :* Évolution des gènes et des génomes : passé et futur**
Modérateurs : Bernard DUJON et Jean-Claude MOUNOLOU

14h00 La complexité cachée des traits mendéliens au sein des populations
Joseph SCHACHERER, UMR « Génétique moléculaire, génomique et microbiologie » (CNRS – Université de Strasbourg), Strasbourg

14h25 Variabilité génétique et épigénétique des populations humaines : une histoire adaptative
Lluis QUINTANA-MURCI, Unité « Génétique évolutive humaine » (CNRS – Institut Pasteur), Paris

14h50 Les organismes chimiquement modifiés et leur interaction avec les espèces naturelles
Philippe MARLIÈRE, Institut de biologie systémique et synthétique (Génopole – CNRS – Université d'Evry), Evry

15h15 Discussion

15h45 **Pause café**

16h15 *Modular genes and RNA molecules - in mitochondria*
Gènes modulaires et molécules d'ARN - dans les mitochondries
Gertraud BURGER, Université de Montréal, Montréal

16h40 Eléments génétiques mobiles et capture de gènes d'origine virale : mutations et « nouveaux » gènes
Thierry HEIDMANN, UMR « Physiologie et pathologie moléculaires des rétrovirus endogènes et infectieux » (Institut Gustave Roussy – CNRS), Villejuif

17h05 Les transferts horizontaux d'éléments transposables : source d'évolution des génomes eucaryotes
Olivier PANAUD, Laboratoire génome et développement des plantes (CNRS – Université de Perpignan Via Domitia), Perpignan

17h30 Discussion

Mardi 13 septembre

Session 3 : Génétique, santé et maladies
Modérateurs : Anne EPHRUSSI et Jean-Antoine LEPESANT

9h00 Gènes, synapses et autismes
Thomas BOURGERON, membre de l'Académie des sciences, Université Denis Diderot – Paris 7, Institut Pasteur, Paris

9h25 *Cancer : from genomic variation to molecular mechanism*
Le cancer : de la variation génomique aux mécanismes moléculaires
Jan O. Korbel, *European Molecular Biology Laboratory*, Heidelberg

9h50 La thérapie génique : mythe ou réalité ?
Alain Fischer, membre de l'Académie des sciences, Institut des maladies génétiques (Imagine), Collège de France, Paris

10h15 Discussion

10h40 **Pause**

10h50 La génétique de l'épigénétique : les leçons du chromosome X
Edith Heard, *Royal Society*, Collège de France, Unité « Génétique et biologie du développement » (CNRS – Inserm – Institut Curie – UPMC), Paris

11h15 Le deuxième génome dans la santé et la maladie
Stanislav Dusko Ehrlich, Académie d'agriculture de France, *King's College*, INRA, Jouy-en-Josas

11h40 Anticiper les maladies par la connaissance du génome individuel : quelles applications ? quelles limites ?
Jean-Louis Mandel, membre de l'Académie des sciences, Collège de France, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg

12h05 Discussion

12h30 **Déjeuner libre**

Session4 : Ingénierie des génomes
Modérateurs : Antoine Danchin et Jean Weissenbach

14h00 La révolution CRISPR-Cas9 dans l'ingénierie des génomes : leçons tirées des bactéries
Emmanuelle Charpentier, Institut Max Planck pour la biologie infectieuse, Berlin

14h25 Synthétiser des génomes : comment et pour quoi faire ?
Romain Koszul, Département de génomes et génétique, Institut Pasteur, CNRS, Paris

14h50 Discussion

Conférences de clôture
Modérateur : Jean Weissenbach

15h15 Puissance de la nature, puissance de l'artifice
Antoine Danchin, membre de l'Académie des sciences, AMAbiotics, Paris

16h00 La volonté que la liberté de l'autre soit
Jean-Claude Ameisen, Centre d'études du vivant, Université Denis Diderot, Comité consultatif national d'éthique français, Paris

16h45 Clôture
Bernard Dujon, membre de l'Académie des sciences
Georges Pelletier, membre de l'Académie des sciences
Bernard Meunier, président de l'Académie des sciences

Résumés et biographies

Jean GAYON

Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques (CNRS/ Université Paris 1/ENS), Paris

Jean Gayon est professeur de philosophie et histoire des sciences à l'Université Paris I Panthéon-Sorbonne et membre senior de l'Institut universitaire de France. Ses contributions majeures portent sur l'histoire de la biologie contemporaine (évolution, génétique, biométrie), la philosophie de la biologie et différents problèmes sociaux et politiques soulevés par la génétique et l'évolution. Il est directeur de l'Institut d'histoire et philosophie des sciences et techniques (Paris) et est membre de l'*Academia Europaea*, l'Académie Leopoldina, l'Institut international de philosophie, l'Académie internationale d'histoire des sciences, l'Académie internationale de philosophie des sciences.

De Mendel à l'épigénétique : histoire de la génétique.

Le terme « génétique » n'a été publiquement utilisé pour désigner la nouvelle science de l'hérédité qu'en 1906. Mais l'histoire des méthodes et concepts de cette science commence avec le mémoire de Gregor Mendel sur l'hybridation des plantes (1866) et la redécouverte des « lois de Mendel » en 1900, rapidement devenues, après cette date, des lois de l'hérédité. La conférence retrace ces épisodes, ainsi que les métamorphoses successives de la génétique, du mendélisme originel à la théorie chromosomique de l'hérédité, puis à la génétique moléculaire dans ses versions successives et à l'épigénétique contemporaine ■

Jean WEISSENBACH

Membre de l'Académie des sciences, Génoscope, Centre national de séquençage, Evry

Jean Weissenbach a dirigé le Genoscope - Centre national de séquençage au sein de l'Institut de Génomique du CEA (1997-2015). Il a joué un rôle pionnier dans l'exploration et l'analyse de génomes, notamment du génome humain. Ses recherches actuelles portent sur la génomique et les capacités biochimiques des microorganismes de l'environnement. Il est particulièrement intéressé par l'exploration de la biodiversité biocatalytique des systèmes vivants. Jean Weissenbach est membre de l'Académie des sciences, médaille d'or du CNRS et a reçu des prix et distinctions en France et à l'étranger.

Des facteurs de Mendel aux génomes

La notion de génome apparue vers les années 1900, dans la foulée de la redécouverte des lois de Mendel, resta un concept pour l'essentiel théorique jusqu'à l'apparition des premières séquences de génomes complets près de 100 ans plus tard. L'analyse de ces génomes ne s'est pas restreinte à l'inventaire des gènes et continue d'être à l'origine de développements et d'observations qui ont une profonde influence sur la progression de nombreux champs de recherche en biologie. Paradoxalement, on s'est plus intéressé à la manière dont les organismes utilisaient l'information génétique qu'aux nombreuses fonctions encore inconnues codées par les gènes. Nous reviendrons sur ce paradoxe et sur certains aspects particulièrement féconds de l'analyse des génomes ■

Elliot MEYEROWITZ

Associé étranger de l'Académie des sciences,
National Academy of Sciences, California Institute of Technology, Pasadena

Elliot Meyerowitz est *George Beadle Professor of Biology*, et *Howard Hughes Medical Institute Investigator*, à l'Institut Californien de Technologie de Pasadena. Il a été un pionnier, au cours des années 1980, du développement de la biologie moléculaire de la plante modèle *Arabidopsis thaliana*. Après avoir élucidé le développement des pièces florales (modèle ABC, devenu classique) il s'intéresse à la perception des hormones, la phyllotaxie et la fonction des méristèmes. Il est membre de l'*U.S. National Academy of Sciences*, et associé étranger de la *Royal Society* et de l'Académie des sciences.

Genetics and plant development

Human existence depends on the growth of plants, but we have little understanding of how the genes of a plant lead from a fertilized egg to the mature organism. Genetic approaches using the plant Arabidopsis thaliana *have elucidated many aspects of plant growth and development, including chemical and mechanical signaling between cells that leads to patterns of cells in tissues, and to patterns of tissues in the entire organism* ■

La génétique et le développement des plantes

L'humanité dépend de la croissance des plantes et nous avons une compréhension limitée de la façon dont les gènes des plantes permettent le développement depuis la fécondation jusqu'à l'organisme adulte. Les approches génétiques en utilisant la plante *Arabidopsis thaliana* ont permis d'élucider de nombreux aspects de la croissance et du développement des plantes tels que la signalisation chimique ou mécanique entre les cellules, qui organise les cellules dans les tissus et les tissus dans l'organisme entier ■

Mathilde GRELON

Institut Jean-Pierre Bourgin (INRA), Versailles

Mathilde Grelon est directrice de recherche à l'Institut Jean-Pierre Bourgin de l'INRA à Versailles. Elle a réalisé l'essentiel de sa carrière sur la compréhension des mécanismes de la recombinaison méiotique. Elle a décrit, à la fin des années 90, le premier gène méiotique chez la plante modèle *Arabidopsis thaliana* et a largement contribué depuis à l'essor des connaissances dans ce domaine.

Mécanismes de la recombinaison méiotique

La méiose assure la réduction de moitié du niveau de ploïdie des cellules à l'origine des gamètes, compensant ainsi le doublement de l'information génétique survenant au moment de la fécondation. Elle est donc à la base de la génétique mendélienne. La recombinaison et la redistribution des chromosomes homologues parentaux survenant au cours de la méiose constituent une importante source de diversité génétique, lui conférant une place particulièrement importante dans l'évolution et la diversification des espèces. La compréhension des mécanismes en jeu lors de la méiose a considérablement progressé au cours de ces dernières décennies, bénéficiant d'approches complémentaires menées sur une gamme variée d'espèces modèles. Un aperçu de ces avancées sera l'objet de cette intervention ■

Susana COELHO
Station biologique de Roscoff (CNRS-UPMC), Roscoff

Susana Coelho est directeur de recherche à la station biologique de Roscoff (CNRS-UPMC). Ses travaux sur l'alternance des générations et le contrôle génétique du sexe chez les algues brunes offrent un éclairage nouveau sur les mécanismes de régulation des cycles de vie et les modes de reproduction des eucaryotes. Elle a été récompensée par la médaille de bronze du CNRS en 2015.

Origine et évolution des sexes : nouveaux éclairages apportés par les algues brunes

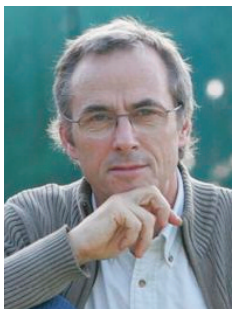
La reproduction sexuée, répandue dans la grande majorité des eucaryotes, assure la production de nouvelles combinaisons génétiques. Bien que les mécanismes de la méiose et de la fécondation soient hautement conservés, ceux qui déterminent si un organisme est mâle ou femelle sont remarquablement labiles. Dans les systèmes où le sexe est contrôlé génétiquement, il est déterminé par des chromosomes sexuels, qui ont émergé de façon indépendante et à plusieurs reprises au cours de l'évolution. Les chromosomes sexuels n'ont été étudiés que dans un petit nombre d'organismes modèles, et nos connaissances sur l'origine et l'évolution des sexes restent incomplètes. Nous exploitons la richesse remarquable des algues brunes pour découvrir les interactions fonctionnelles et évolutives entre les chromosomes sexuels et les différents modes de reproduction et de cycle de vie des eucaryotes ■

Yann GUIGUEN
Laboratoire de physiologie et génomique des poissons (INRA), Rennes

Yann Guiguen est directeur de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique. Ses travaux portent sur l'étude de l'évolution des gènes et des génomes chez les poissons ainsi que sur l'évolution de leurs systèmes de détermination du sexe. Ces études font appel notamment à des approches de génétique moléculaire et de génomique comparative.

La valse des gènes déterminants majeurs du sexe chez les vertébrés

La détermination du sexe chez les poissons présente une étonnante diversité sous contrôle génétique ou environnemental. Les déterminismes génétiques les mieux connus sont mono-factoriels, où le sexe hétérogamétique peut être mâle ou femelle, mais il existe aussi des systèmes plus complexes. Les acquis récents du domaine montrent que les gènes majeurs du sexe qui contrôlent ces déterminismes génétiques évoluent extrêmement rapidement chez les poissons. Nos travaux actuels cherchent à comprendre l'évolution de ces déterminants à des échelles variées allant de l'ensemble des poissons téléostéens à quelques familles particulières comme les salmonidés ou la famille du brochet ■



Antoine KREMER
Laboratoire Biodiversité, gènes et communautés
(INRA - Université de Bordeaux), Bordeaux

Antoine Kremer est directeur de recherches de l'INRA à l'UMR Biogeco à Bordeaux. Ses travaux portent sur l'évolution de la diversité génétique des arbres à différents niveaux, depuis les gènes jusqu'au phénotype. Ses recherches ont associé des disciplines complémentaires comme la paléobotanique, l'écologie, la génétique, et la biologie évolutive pour reconstituer les trajectoires évolutives des chênes en Europe au cours de l'holocène.

Micro évolution des arbres en réponse aux crises environnementales passées et actuelles

Quelles sont les stratégies évolutives qui permettent aux espèces à très longue vie de répondre aux crises environnementales ? En prenant pour exemple l'histoire des chênes en Europe reconstituée à partir des apports de la génétique, de la paléobotanique et de l'écologie, les principaux mécanismes qui ont facilité leur adaptation aux variations climatiques cycliques et qui ont marqué le quaternaire seront dégagés. Ces résultats s'appuient sur des approches synchroniques, basées sur la lecture de la diversité génétique présente dans les populations actuelles, et sur des approches diachroniques comparant les populations à différentes échelles de temps grâce à l'apport combiné de la paléobotanique et de la paléogénomique ■

Maud TENAILLON
Unité de Génétique quantitative et évolution-Le Moulon
(INRA-Université Paris-Sud - CNRS - AgroParisTech), Gif-sur-Yvette

Maud Tenaillon est directrice de recherche au CNRS, et anime l'équipe Dynamique du génome et adaptation des plantes cultivées, au sein de l'unité Génétique quantitative et évolution - Le Moulon. Chercheuse en génétique évolutive, Maud Tenaillon conduit des travaux sur le maïs visant à identifier les régions du génome de cette espèce qui ont été sélectionnées avant, pendant et après sa domestication, et celles qui interviennent dans la variation de caractères agronomiques.

La domestication des plantes : processus et conséquences

Les débuts de l'agriculture et la domestication des plantes au néolithique ont profondément modifié nos sociétés. La connaissance actuelle de l'origine des espèces cultivées, de l'impact de la domestication sur la diversité de ces espèces et sur les modifications génétiques et épigénétiques à l'origine des caractères domestiqués, sera présentée en s'appuyant sur des exemples concrets. La question du rôle dans l'adaptation des flux de gènes entre formes sauvages et formes cultivées sera abordée. Les pistes de recherches en amélioration des plantes qui découlent de ces connaissances seront exposées en conclusion ■

Didier BOICHARD
Laboratoire de Génétique animale et biologie intégrative
(INRA – AgroParisTech), Jouy-en-Josas

Didier Boichard, ingénieur agronome de l'INA Paris Grignon, est directeur de recherche à l'INRA. Il a réalisé l'essentiel de ses travaux sur la génétique des bovins, à la fois sur le déterminisme de phénotypes simples et complexes et sur les méthodologies de sélection. Il a mis en place les programmes de sélection génomique en France, en relation avec les professionnels de la sélection bovine. De 2002 à 2009, il a dirigé le département de Génétique animale de l'INRA. Il est rédacteur en chef de la revue *Genetics Selection Evolution*.

La sélection génomique chez les animaux domestiques : principe, application et perspectives

La sélection génomique est une méthode de sélection qui s'appuie sur une évaluation des candidats reproducteurs à l'aide de marqueurs moléculaires couvrant le génome. Depuis 2009, elle a connu un développement spectaculaire chez les bovins et s'étend progressivement aux autres espèces d'élevage et de plantes cultivées. Elle repose sur des populations de référence (PR), dont on a estimé les performances et déterminé les génotypes. A partir de ces données, le choix des nouveaux candidats reproducteurs se base sur leur génotype grâce à des modèles prédictifs. Cette méthode constitue une révolution dans les programmes de sélection et enrichit la recherche dans le domaine, les PR constituant de remarquables ressources de cartographie pour l'identification des polymorphismes responsables de la variabilité des caractères ■

Joseph SCHACHERER
Unite de Génétique moléculaire, génomique et microbiologie
(CNRS – Université de Strasbourg), Strasbourg

Joseph Schacherer est maître de conférences à l'Université de Strasbourg où il est responsable d'une équipe de recherche au sein de l'unité de Génétique moléculaire, génomique et microbiologie (UMR 7156). Il s'intéresse à l'évolution des génomes, des populations et à la relation génotype - phénotype en utilisant les levures comme organismes modèles. Il est membre de l'Institut universitaire de France.

La complexité cachée des traits mendéliens au sein des populations

Un des enjeux majeurs de la génétique est d'élucider les origines de la diversité des caractères phénotypiques entre les individus qui constituent les populations. Combien de traits relèvent de mutations monogéniques – et lesquelles –, et combien d'interactions complexes entre combinaisons d'allèles de gènes multiples ? Pour un même génotype – des jumeaux monozygotes ou des clones -, quel degré de fluctuations phénotypiques est observé ? Ces questions fondamentales restent largement ouvertes 150 ans après les travaux de Gregor Mendel. En examinant des populations naturelles de levures, l'auteur a montré que moins d'un dixième de la trentaine de traits suivis étaient monogéniques et que, en replaçant par croisements ces allèles dans différents fonds génétiques, on observait un spectre continu d'effets phénotypiques. Sur ces bases, la conférence discutera de la complexité cachée des mutations au sein d'une population ■

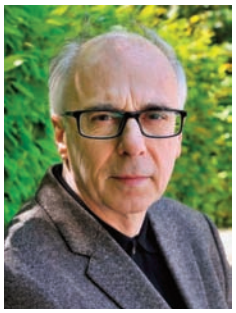
Lluis QUINTANA-MURCI

Unité de Génétique évolutive humaine (CNRS - Institut Pasteur), Paris

Lluis Quintana-Murci, directeur de recherche au CNRS, dirige l'unité de Génétique évolutive humaine à l'Institut Pasteur. Ses travaux portent sur l'étude de l'architecture génétique des populations humaines, leur histoire démographique et adaptative, et la façon dont les pressions de sélection exercées par les pathogènes ont influencé leur diversité génétique et épigénétique. Il est l'auteur de plus de 160 publications, membre de l'*Academia Europaea* et de l'*EMBO*. Il a reçu en 2015 le prix Mergier-Bourdeix de l'Académie des sciences.

Variabilité génétique et épigénétique des populations humaines : une histoire adaptative

L'histoire évolutive de l'Homme signifie bien plus que son histoire démographique. Elle inclut également son adaptation aux divers environnements qu'il a rencontrés, ainsi que les différentes réponses épigénétiques mises en place pour y faire face. Détecter la façon dont la sélection naturelle a influencé la variabilité du génome humain représente un outil puissant pour identifier des fonctions biologiques ayant joué un rôle majeur dans l'adaptation et la survie de notre espèce, et qui peuvent également être associées à des phénotypes variables d'intérêt médical. A travers différents exemples, on montrera comment les pressions environnementales, tout particulièrement celles exercées par les agents pathogènes, ont influencé la diversité génétique et épigénétique des populations humaines ■



Philippe MARLIÈRE

Institut de biologie systémique et synthétique
(Génopole – CNRS – Université d'Evry), Evry

Philippe Marlière est scientifique, inventeur et entrepreneur. En tant que chef de groupe à l'Institut Pasteur de 1987 à 1999, il a lancé le développement d'approches de biologie synthétique pour la reprogrammation du métabolisme et l'évolution du code génétique des micro-organismes. Il a promu le déploiement d'acides xénonucléiques *via* le projet Orthosome et la mise en place d'une collaboration européenne qui a réussi la substitution complète de la base thymine par le chlorouracile chez la bactérie *E. coli*. En 2008, il cofonde *Global Bioenergies SA*, une société de développement de la bio-production d'hydrocarbures gazeux à partir de ressources renouvelables.

Les organismes chimiquement modifiés et leur interaction avec les espèces naturelles

L'ambition de la biologie synthétique, d'imaginer et d'assembler des génomes, des cellules et des écosystèmes entièrement nouveaux, demanderait des outils théoriques et informatiques qui n'existent pas encore. En leur absence, on peut diversifier des organismes au niveau de leur constitution chimique en ajoutant, en remplaçant ou en supprimant des éléments et des composants moléculaires par évolution dirigée sous sélection. Cette diversification chimique des formes de vie peut être conçue de façon à empêcher les échanges métaboliques et génétiques entre espèces synthétiques et sauvages et donc protéger les habitats naturels et la santé humaine par de nouveaux types de confinement. Plusieurs expériences permettant l'évolution chimique rapide à l'échelle du génome et du protéome de la bactérie *Escherichia coli* seront présentées ■

Gertraud BURGER
Université de Montréal, Montréal

Gertraud Burger est *Full Professor* à l'Université de Montréal. Elle est connue pour ses recherches sur l'évolution des génomes mitochondriaux dans le monde vivant. Parmi ses principales publications, on trouve la découverte d'un génome mitochondrial qui a conservé des caractères bactériens ancestraux et la revue la plus citée du domaine de l'évolution mitochondriale en collaboration avec BF Lang et MW Gray. Au cours des dernières années, elle a intégré la bioinformatique dans ses recherches et développé son enseignement à l'Université.

Modular genes and RNA molecules - in mitochondria

The majority of temporary mitochondrial genomes barely show traces of their endosymbiotic bacterial ancestor. One of the most divergent examples are mitochondrial DNAs from protists called diplonemids. Instead of the typical, single, mitochondrial chromosome, diplonemids have ~100. Even more unusual is that all genes are broken up in small pieces each of which resides on a distinct chromosome. Gene pieces are transcribed individually and then joined, like a jigsaw puzzle, into contiguous messenger and ribosomal RNAs. On top, transcripts are secondarily edited in ways not seen before. We will dissect the molecular processes involved, and discuss how this baroque complexity might have evolved ■

Gènes modulaires et molécules d'ARN - dans les mitochondries

La majorité des génomes mitochondriaux des espèces actuelles montrent peu de traces de leur ancêtre bactérien endosymbiotique. Un des exemples les plus divergents est celui des ADN mitochondriaux de certains protistes appelés diplonémides. Au lieu d'un chromosome mitochondrial unique, on en dénombre une centaine. Encore plus inhabituel est le fait que tous les gènes sont fragmentés en petits morceaux, chacun localisé sur un chromosome distinct. Les morceaux de gènes sont transcrits individuellement et ensuite assemblés comme un puzzle en molécules d'ARN messager ou ribosomique. De plus, les séquences de ces transcrits sont éditées de manière originale. La présentation décrira ces processus moléculaires originaux et discutera de leur origine évolutive possible ■

Thierry HEIDMANN
Unité de Physiologie et pathologie moléculaires des rétrovirus endogènes et infectieux (Institut Gustave Roussy – CNRS), Villejuif

Thierry Heidmann est directeur de recherche au CNRS et dirige l'unité Physiologie et pathologie moléculaires des rétrovirus endogènes et infectieux à l'Institut Gustave Roussy. Ses principaux travaux portent sur les éléments génétiques mobiles, leur impact sur les génomes et leur contrôle. Il s'est intéressé plus récemment à la « capture » de gènes d'origine rétrovirale, les syncytines, impliqués dans la formation de l'interface materno-fœtale et l'émergence des mammifères placentaires.

Eléments génétiques mobiles et capture de gènes d'origine virale : mutations et « nouveaux » gènes

Le séquençage d'un nombre croissant de génomes a fait apparaître qu'ils sont constitués pour une très grande part d'éléments génétiques mobiles (40% chez la souris et l'homme). Parmi ceux-ci, les rétrovirus endogènes ont un statut particulier et sont en fait le reliquat d'infections anciennes de la lignée germinale de lointains ancêtres par des rétrovirus qui, après s'être intégrés, se sont ensuite transmis de manière mendélienne, comme n'importe quel gène. Si la plupart d'entre eux sont aujourd'hui défectifs et ne sont plus capables de produire des particules virales infectieuses, certains de leurs gènes sont encore présents sous forme codante et active : c'est le cas des gènes des syncytines qui correspondaient à la protéine d'enveloppe rétrovirale, et qui ont été « cooptés » pour leur rôle dans la placentation ■

Olivier PANAUD

Laboratoire génome et développement des plantes
(CNRS – Université de Perpignan Via Domitia), Perpignan

Olivier Panaud est professeur à l'Université de Perpignan et chef d'équipe au laboratoire Génome et développement des plantes (UMR 5096 CNRS/UPVD). Son domaine de compétence est la génomique évolutive, avec un intérêt particulier pour l'impact des éléments transposables sur la structure et la fonction des génomes. Il a participé a plusieurs projets de séquençage de génomes végétaux. Il a été élu membre senior de l'Institut universitaire de France en 2015.

Les transferts horizontaux d'éléments transposables : source d'évolution des génomes eucaryotes

Les éléments transposables sont des séquences d'ADN capables de se déplacer et de se multiplier dans un génome hôte, ce qui leur confère un caractère mutagène et potentiellement délétère pour ce génome. Leur présence ubiquitaire chez les eucaryotes, qui atteste leur succès évolutif, a pu sembler paradoxale. Or on sait aujourd'hui que les organismes se protègent de ces effets délétères par des mécanismes cellulaires efficaces dits de « mise en silence ». Par ailleurs le caractère parfois bénéfique de la transposition a été mis en évidence, ce qui conduit à la considérer comme un processus évolutif essentiel, et donc à rechercher les conditions qui permettent son activation. Des résultats mettant en évidence que les transferts horizontaux pourraient être un mécanisme très efficace de dissémination et d'activation des éléments transposables, aboutissant à un nouveau modèle d'évolution des génomes, seront présentés ■

Thomas BOURGERON

Membre de l'Académie des sciences, Université Denis Diderot,
Institut Pasteur, Paris

Thomas Bourgeron est membre de l'Académie des sciences, professeur à l'Université Paris Diderot. Il dirige un groupe de recherche à l'Institut Pasteur. Son unité regroupe des généticiens, des neurobiologistes et des cliniciens qui ont un objectif commun : comprendre la vulnérabilité aux troubles neuro-développementaux. Il a identifié les premières mutations génétiques associées à l'autisme, qui ont permis de faire le lien entre la vulnérabilité à ce trouble et l'établissement des connections neuronales.

Gènes, synapse et autismes

L'autisme touche 1% de la population et est caractérisé par des déficits d'interactions sociales, la présence de stéréotypie et des intérêts restreints. Ces signes coexistent généralement avec d'autres troubles psychiatriques et médicaux, comme la déficience intellectuelle, l'épilepsie, des anomalies sensori-motrices, des déficits de l'attention / hyperactivité, des tics, de l'anxiété, des troubles du sommeil et des problèmes gastro-intestinaux. Nous avons identifié la première voie biologique associée à l'autisme : elle intervient dans la formation des synapses et pourrait constituer une cible pertinente pour de nouveaux traitements. Nos résultats mettent en évidence l'hétérogénéité génétique de l'autisme. L'identification de nouveaux gènes de vulnérabilité à l'autisme permettra d'améliorer le diagnostic, les soins et l'intégration des personnes ■

Jan O. KORBEL
European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg

Jan Korbel est *Group Leader* à l'EMBL, à Heidelberg. Il a développé plusieurs nouvelles approches pour la caratérisation de réarrangements génomiques structuraux et les a appliquées aux cancers. Il s'intéresse en particulier aux déterminants des réarrangements chromosomiques catastrophiques appelés chromotripsis. Il joue un rôle de coordinateur dans le projet international *Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes* organisé par le *Cancer Genome Consortium*. Il est membre de l'Académie des sciences allemande Léopoldina.

Cancer : from genomic variation to molecular mechanism

I will present research on polymorphic genome structural variation, and on genomic somatic DNA rearrangements in cancer. Chromothripsis scars the genome when localized chromosome shattering and repair occurs in a one-off catastrophe. We developed a set of conceptual criteria for the inference of complex DNA rearrangements and also an in vitro model system termed CAST for studying this striking DNA alteration process. Within the Pan Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) project we are using approaches developed in our group to analyze >2,600 deeply sequenced paired genomes to search for commonalities and differences in molecular processes leading to cancer in different tumor entities ■

Le cancer : de la variation génomique aux mécanismes moléculaires

La conférence portera sur la variation polymorphique structurelle du génome humain et sur les réarrangements somatiques de l'ADN dans les cancers. Le phénomène catastrophique de chromothripsie correspond à une fragmentation localisée d'une partie de chromosome, suivie en une seule étape de la réassociation des fragments dans un ordre différent. L'auteur a développé une série de critères conceptuels pour identifier ces réarrangements complexes et un modèle *in vitro* (CAST) pour les étudier expérimentalement. Au sein du *Pan Cancer Analysis of Whole Genomes*, plus de 2600 comparaisons de séquences ont été effectuées entre tissus sains et tissus tumoraux pour rechercher les ressemblances et les différences dans les processus moléculaires à l'origine des cancers ■

Alain FISCHER
Membre de l'Académie des sciences, Institut des maladies génétiques,
Collège de France, Paris

Alain Fischer est médecin, spécialiste en pédiatrie et en immunologie. A partir de 1991, il a été directeur de l'unité intitulée « développement normal et pathologique du système immunitaire » à l'hôpital Necker-Enfants malades. Depuis 2009, il dirige l'Institut des maladies génétiques (Imagine) localisé sur le même site. Alain Fischer est aujourd'hui professeur au Collège de France, titulaire de la chaire de médecine expérimentale. Ses travaux concernent les maladies génétiques du système immunitaire et leur traitement, notamment par thérapie génique.

La thérapie génique : mythe ou réalité ?

Depuis le début des années 1970 est évoqué, souvent avec naïveté, le concept de thérapie par les gènes. Le développement de vecteurs viraux capables de s'intégrer ou non dans le génome cellulaire a donné corps à cette possibilité. Malgré beaucoup d'échecs, cette approche sous forme de l'addition d'une copie d'un gène s'avère efficace pour traiter ou améliorer certaines maladies héréditaires comme les déficits immunitaires, l'hémophilie ou les dystrophies rétiniennes et certains cancers comme les leucémies ou les lymphomes B. Ainsi de nouvelles perspectives voient le jour, notamment grâce au développement de l'ingénierie génomique fondé sur l'utilisation d'endonucléases à action ciblée, susceptibles d'inactiver un gène délétère (mutation gain de fonction), de corriger un gène muté ou de conférer une nouvelle propriété aux cellules traitées ■

Edith HEARD

Royal Society, Collège de France, Unité Génétique biologie du développement (CNRS – Inserm – Institut Curie – UPMC), Paris

Edith Heard est professeur d'épigénétique et mémoire cellulaire au Collège de France et spécialiste du processus épigénétique d'inactivation du chromosome X. Elle dirige le département de « génétique et biologie du développement » à l'Institut Curie (Paris). Son laboratoire se spécialise dans les processus épigénétiques chez les mammifères, avec un intérêt particulier pour le rôle des ARNs non-codant, l'organisation nucléaire et la structure de la chromatine dans l'établissement et le maintien des profils d'expression différentiés lors du développement et des maladies.

La génétique de l'épigénétique : les leçons du chromosome X

L'inactivation du chromosome X d'origine paternelle ou maternelle au cours du développement précoce des femelles de mammifères est un processus épigénétique qui assure un dosage convenable des produits des gènes au sein des cellules. Sa mise en place implique un locus complexe, appelé *Xic*, qui produit un ARN non codant (Xist) qui est l'élément déclencheur de la mise au silence du chromosome entier. L'inactivation de l'X est également accompagnée de nombreuses autres modifications épigénétiques qui assurent la stabilité et l'héritabilité de l'état inactif. Grâce aux technologies nouvelles, des données récentes ont été obtenues sur les séquences qui déterminent les repliements en domaines chromosomiques topologiquement associés, sur le cloisonnement des paysages épigénétiques tels que les modifications des histones, et sur l'organisation d'ordre supérieur du chromosome X au cours de l'inactivation. Ces résultats seront discutés ■

Stanislav Dusko EHRLICH

Académie d'agriculture de France, *King's College*, INRA, Jouy-en-Josas

Stanislav Dusko Ehrlich est directeur de recherche émérite à l'INRA et professeur au *King's College* (Londres). Ses travaux récents portent sur les microbes qui vivent avec l'homme et leur impact sur la santé et la maladie. Il est l'auteur de 350 publications scientifiques, membre de l'Académie d'Agriculture de France, de l'Académie croate des Sciences et Arts, de l'Académie américaine de microbiologie, de l'Académie européenne de microbiologie et de l'*European Molecular Biology Organisation* (EMBO).

Le deuxième génome dans la santé et la maladie

Chacun de nous porte dans son corps cent mille milliards de microbes, localisés principalement dans le tractus digestif. Les microbes intestinaux sont 10 fois plus nombreux que les cellules de notre corps et peuvent peser jusqu'à 2 kilos, plus que notre cerveau. Ensemble, ils constituent un organe négligé, qui joue un rôle essentiel dans notre santé et la maladie. Nous avons caractérisé par séquençage leurs gènes, qui constituent collectivement notre deuxième génome, 50 fois plus grand que le génome humain. Par analyse de ce « génome » nous pouvons diagnostiquer les maladies chroniques graves, leur avancement et même le risque de les développer. Par correction des altérations de ce génome, nous espérons pouvoir aider à guérir ces maladies et réduire le risque d'en développer ■

Jean-Louis MANDEL

Membre de l'Académie des sciences, Collège de France, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg

Jean-Louis Mandel est professeur au Collège de France. Ses recherches concernent l'identification de gènes et de leurs mutations responsables de maladies monogéniques neurologiques, le développement de tests diagnostiques et l'analyse des mécanismes physiopathologiques, en utilisant notamment des modèles animaux ou cellulaires. Il a réalisé de nombreux travaux concernant les maladies par expansion instable de répétition trinucléotidique.

Anticiper les maladies par la connaissance du génome individuel : quelles applications ? quelles limites ?

L'explosion des méthodologies d'analyse à haut débit du génome - génotypage depuis 2005, séquençage d'exome depuis 2010 et du génome complet depuis 2015 - a permis d'extraordinaires progrès dans l'identification de variants pathogènes responsables de maladies monogéniques ou à forte causalité génétique, ou de facteurs génétiques de risque pour développer des maladies communes « multifactorielles ». Seront discutées les limites du pouvoir prédictif, en fonction des types de pathologies, et les applications et leurs limites en terme de prévention ou de traitement plus efficace (médecine de précision). Ces limites peuvent être liées à celles de nos connaissances, à la complexité de la combinatoire entre facteurs génétiques multiples et facteurs de l'environnement mal identifiés, à la difficulté du développement de nouveaux traitements et de l'évaluation de l'impact des modulations thérapeutiques en fonction des données génomiques, et aux limites éthiques ■

Emmanuelle CHARPENTIER

Institut Max Planck pour la biologie infectieuse, Berlin

Emmanuelle Charpentier, directrice à l'Institut Max Planck de biologie infectieuse de Berlin, professeure à l'Université Humboldt de Berlin et à l'Université d'Umeå en Suède, a établi les bases de la nouvelle technologie CRISPR-Cas9 de réécriture des génomes, à partir de ses travaux sur le système immunitaire des bactéries. Cette technologie ouvre d'immenses perspectives en sciences de la vie en général et en thérapie génique en particulier.

La révolution CRISPR-Cas9 dans l'ingénierie des génomes : leçons tirées des bactéries

Le système CRISPR-Cas9 programmable par l'ARN a récemment émergé dans les sciences de la vie, comme une technologie permettant d'éditer le génome, de marquer les chromosomes et de contrôler l'expression des gènes dans une large variété de cellules et d'organismes et ceci de manière spécifique, polyvalente, rapide et efficace. À l'origine, il s'agit d'un système « immunitaire » qui protège les bactéries de l'invasion d'éléments génétiques mobiles, comme des plasmides ou des bactériophages. En l'espace de trois ans, le système CRISPR-Cas9 est devenu une partie intégrante et essentielle de la boîte à outils des biologistes. Les applications de cette technologie sont multiples et offrent des perspectives prometteuses dans les domaines de la biomédecine et de la biotechnologie ■

Romain KOSZUL

Département de Génomes et génétique, Institut Pasteur, CNRS, Paris

Romain Koszul est chargé de recherche au CNRS, directeur d'un laboratoire à l'Institut Pasteur. Ses travaux portent principalement sur l'organisation tridimensionnelle des chromosomes de microorganismes unicellulaires, *via* des approches génétiques, génomiques et « synthétiques ».

Synthétiser des génomes : comment et pour quoi faire ?

Ces dernières années, plusieurs équipes de chercheurs ont réussi à modifier des génomes bactériens ou eucaryotes à des échelles jusqu'alors inédites. Le génome de la levure *Saccharomyces cerevisiae* se prête bien à ce type d'approche. Par exemple, plusieurs projets visent à remplacer un ou plusieurs chromosomes naturels de cette espèce par une molécule similaire entièrement redessinée *in silico*. Les modifications portées par les séquences de ces chromosomes « synthétiques » peuvent notamment faciliter l'exploration de mécanismes moléculaires fondamentaux, ou encore améliorer le rendement de voies de biosynthèse de composés d'intérêt biomédical. Les principes de l'assemblage de chromosomes synthétiques dans la levure et certaines applications seront présentés ■

Antoine DANCHIN

Membre de l'Académie des sciences, AMAbiotics, Paris

Membre de l'Académie des sciences, mathématicien de formation, Antoine Danchin est directeur scientifique-fondateur d'AMAbiotics, entreprise de biotechnologie qui valorise les composés de la flore microbienne à effets protecteur contre les ravages de l'âge. Ses travaux fondateurs en génomique microbienne combinent des apports expérimentaux avec l'usage systématique des ordinateurs. Il est l'auteur de nombreux articles scientifiques ainsi que de livres parmi lesquels figure *La Barque de Delphes*.

Puissance de la nature, puissance de l'artifice

La domestication est une pratique ancienne. Elle remplace, par l'action humaine, l'œuvre de la sélection naturelle. L'imagination populaire pense que les artifices créés par l'Homme ont une autonomie propre en raison de leur caractère prométhéen, supérieure à celle qui résulte des milliards d'années de l'évolution. Or l'artifice dépend de son créateur et c'est lorsqu'on se rapproche de la nature que le danger apparaît. Les espèces naturelles envahissantes sont là pour nous le démontrer. Ainsi les plantes obtenues par ingénierie sont certainement potentiellement plus inoffensives que les créations animales, surtout celles qui sont proches de l'Homme et destinées à un usage médical. Curieusement, cette réalité est à l'opposé du sentiment public général. Et c'est donc là que se trouve le danger ■

Jean-Claude AMEISEN
Centre d'études du vivant, Université Denis Diderot, Comité consultatif national d'éthique français, Paris

Jean-Claude Ameisen, MD, Ph.D., est professeur d'immunologie et directeur du Centre d'études du vivant (Institut des humanités de Paris) à l'Université Paris Diderot. Ses principales contributions scientifiques concernent le rôle de la mort cellulaire programmée dans la maladie et ses origines dans l'évolution de la vie. Il est l'auteur de plusieurs livres et du programme de la radio nationale sur les relations entre la science, la culture et la société. Impliqué dans la réflexion éthique, il est le président du Comité consultatif national d'éthique français (CCNE).

La volonté que la liberté de l'autre soit

La génétique a transformé nos représentations du vivant, nous permettant d'explorer notre passé (y compris, par l'analyse d'ADN fossiles), de tenter de prédire une partie de notre avenir, et de modifier tout être vivant – et, potentiellement, par la technologie du *gene drive*, celui d'espèces entières – y compris notre propre génome. Mais nous sommes plus que la séquence de nos gènes. On entre véritablement en éthique, disait Paul Ricœur, quand, à l'affirmation par soi de sa liberté, on ajoute l'affirmation de la volonté que la liberté de l'autre soit. Je veux que ta liberté soit. La principale question éthique concernant la génétique est de déterminer comment nous pouvons l'utiliser pour augmenter notre liberté individuelle et collective, tout en évitant de nous illusionner sur notre degré de maîtrise de la nature et d'appauvrir notre humanité en nous réduisant à nos seuls composants génétiques ■

350 ans

Académie des sciences

© JacobST_Fotolia.com, © rook76_Fotolia.com, © kentoh_Fotolia.com, © Chepko Danil_Fotolia.com
Dr_Kateryna_Fotolia.com, © Alex_Traksel_Fotolia.com, © psdesign1_Fotolia.com

www.academie-sciences.fr
www.academie-sciences.fr/fr/350