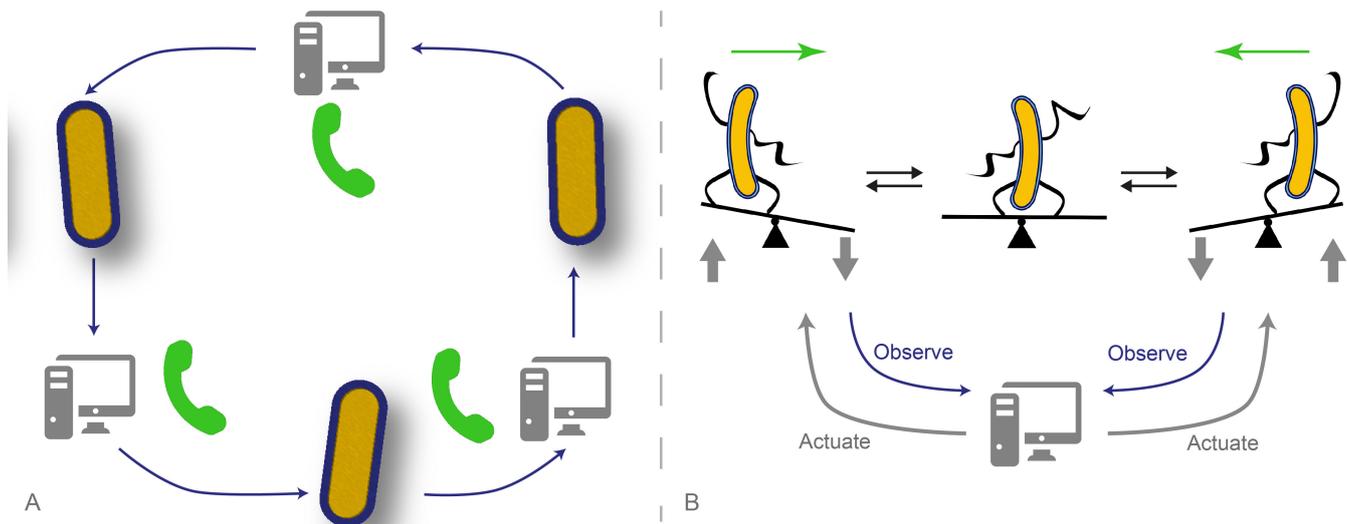


4 DECEMBRE 2017

Communiqué de presse



L'informatique aux commandes de la biologie ou comment contrôler une population de cellules par ordinateur

A. Le téléphone cellulaire revisité : Une communication directe entre cellules est rendue possible grâce à une interface logique.

B. Stabilisation dynamique : Des cellules peuvent être maintenues dans une configuration instable grâce à un contrôle temps-réel.

© Gregory Batt, Jakob Ruess, Chetan Aditya (Inria / Institut Pasteur)

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et d'Inria, avec des chercheurs du CNRS et de l'université Paris-Diderot et de l'Institut de science, et technologie d'Autriche (IST Austria), publient deux articles dans *Nature Communications* sur le contrôle par ordinateur de processus cellulaires. Des plate-formes expérimentales hybrides, combinant microscopie et logiciels, permettent aux chercheurs d'interfacer au niveau cellulaire le vivant avec des algorithmes de contrôle en temps-réel. Les deux articles illustrent que ces solutions permettront d'obtenir des comportements cellulaires nouveaux et aisément reprogrammables pour les populations de cellules contrôlées. Ce contrôle externalisé du vivant deviendrait ainsi un formidable outil de recherche pour la compréhension fine du rôle biologique de certaines protéines et pour l'optimisation de processus de bioproduction.

La biologie de synthèse qui allie la biologie et l'ingénierie, a pour but de (re)programmer les cellules pour qu'elles améliorent leur rendement dans une tâche précise ou qu'elles accomplissent efficacement une tâche nouvelle. Un des enjeux de cette discipline est donc de contourner les limitations des systèmes biologiques existants. Il est par exemple difficile

d'obtenir la même expression des gènes d'une cellule à l'autre même si celles-ci sont cultivées dans un même milieu. Grâce à ces technologies de pointe, les chercheurs parviendraient à contrôler de façon très homogène un processus cellulaire sur une longue période.

Les chercheurs de l'Institut Pasteur et d'Inria, du CNRS et de l'université Paris-Diderot, et de l'IST Austria ont mis au point deux plate-formes connectant un microscope à un ordinateur. Les cellules sont placées dans un dispositif de microfluidique permettant de leur imposer des variations dans leur environnement chimique ou des stimulations lumineuses. Le programme informatique décide des modifications à apporter à l'environnement chimique ou lumineux de la cellule en fonction de son comportement courant et de l'objectif désiré. L'ordinateur gère également l'acquisition d'images par le microscope et leur analyse pour connaître en temps réel les réponses cellulaires.

Dans le premier article, des chercheurs de l'unité InBio - Méthodes expérimentales et computationnelles pour la modélisation des processus cellulaires (Institut Pasteur / Inria)¹, et des groupes Biologie des systèmes et de synthèse des réseaux génétiques, dirigé par Cécil C. Guet, et Biophysique et neuroscience, dirigé par Gašper Tkalčič, de l'IST Austria, ont utilisé l'optogénétique pour activer l'expression d'un gène grâce à une exposition à la lumière. L'utilisation d'une protéine fluorescente permet de mesurer la quantité de protéine produite. Un contrôleur utilisant un modèle du système permet alors de choisir en temps réel les perturbations dynamiques à appliquer en tenant compte du comportement futur des cellules.

Grâce au programme informatique créé par les chercheurs, ceux-ci ont la possibilité de contrôler chaque cellule individuellement de différentes façons, ou de créer des communications entre plusieurs cellules qui font circuler des messages dans un ordre aisément reconfigurable. *« Nous sommes parvenus à créer une plate-forme expérimentale nous permettant de concevoir des circuits qui sont partiellement biologiques et partiellement virtuels. Les parties virtuelles de ces circuits peuvent être modifiées arbitrairement pour explorer rapidement des comportements cellulaires divers, allant même au-delà de ce qui était jusque-là biologiquement possible »* commente Jakob Ruess, co-premier auteur du premier article.

Dans le deuxième article, Grégory Batt, responsable de l'unité InBio et co-dernier auteur avec Pascal Hersen (CNRS) du Laboratoire Matière et systèmes complexes (CNRS/Université Paris Diderot)², explique comment ils sont parvenus à amener un système cellulaire dans une configuration instable : *« Nous avons conçu un programme informatique qui vise à forcer les cellules à prendre des décisions binaires de manière aléatoire. Pour ce faire, les cellules sont entraînées dans une région d'instabilité - comme des alpinistes sur une ligne de crête - puis on les laisse évoluer librement vers l'une des deux configurations stables possibles. De manière inattendue, nous avons constaté qu'une même stimulation, si elle était bien choisie, était capable d'entraîner et de maintenir des groupes de cellules différentes dans la région d'instabilité. »* Ces résultats peuvent aider à mieux comprendre comment des populations de cellules prennent collectivement des décisions robustes sans coordination individuelle.

Les avancées scientifiques décrites dans ces articles ont été rendues possible par l'alliance entre deux disciplines aujourd'hui complémentaires : la biologie et les sciences du numérique. L'étroite collaboration entre l'Institut Pasteur et Inria, formalisée par la structure commune de recherche InBio dont l'objectif est de développer un cadre méthodologique permettant une compréhension quantitative du fonctionnement des processus cellulaires, illustre donc

¹ L'unité InBio fait partie du centre de bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative (Institut Pasteur / CNRS)

² Le Laboratoire MSC combine les outils et les concepts de physique, d'ingénierie, de théorie du contrôle et de biologie synthétique pour établir les fondements de la cybergénétique. Projet SmartCells, voir <http://www.cnrs.fr/insis/international-europe/erc/consolidator/pascal-hersen.htm>

parfaitement l'utilité d'une recherche interdisciplinaire où se mêlent approches expérimentales et développements méthodologiques.

source

Article 1 : Shaping bacterial population behavior through computer-interfaced control of individual cells, *Nature Communications*, 16 novembre 2017

Remy Chait (1, ‡), Jakob Ruess (1,2,3, ‡), Tobias Bergmiller (1), Gašper Tkačik (1), Călin C. Guet (1)

1 Institute of Science and Technology - Austria, Klosterneuburg 3400, Austria

2 Centre de recherche Inria Saclay - Ile-de-France, 91120 Palaiseau, France

3 Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15, France

‡ Ces auteurs ont contribué identiquement à l'étude

Article 2 : Balancing a genetic toggle switch by real-time feedback control and periodic forcing, *Nature Communications*, 17 novembre 2017

Jean-Baptiste Lugagne (1,2), Sebastián Sosa Carillo (2,3), Mélanie Kirch (1,2), Agnes Köhler (1,2), Gregory Batt (2,3,‡) and Pascal Hersen (1, ‡)

1 Laboratoire Matière et systèmes complexes, UMR 7057 CNRS & Université Paris Diderot, 10 rue Alice Domon et Léonie Duquet, 75013 Paris, France.

2 Centre de recherche Inria Saclay – Ile-de-France et Université Paris Saclay, 91120 Palaiseau, France

3 Institut Pasteur, 75015 Paris, France

‡ Ces auteurs ont contribué identiquement à l'étude

contact

Service de presse de l'Institut Pasteur

MYRIAM REBEYROTTE 01 45 68 81 01

AURELIE PERTHUISSON 01 45 68 89 28

presse@pasteur.fr

Service de presse d'Inria

LAURENCE GOUSSU 01 39 63 57 29

FANNY CANTARERO 01 72 92 59 50

contact-presse@inria.fr

Bureau de presse du CNRS

ANAIS CULOT 01 44 96 43 09

presse@cnrs.fr

A propos d’Inria

Inria, institut national de recherche dédié au numérique, promeut « l'excellence scientifique au service du transfert technologique et de la société ». Inria emploie 2 400 collaborateurs issus des meilleures universités mondiales, qui relèvent les défis des sciences informatiques et mathématiques. Inria est organisé en « équipes-projets » qui rassemblent des chercheurs aux compétences complémentaires autour d'un projet scientifique focalisé. Ce modèle ouvert et agile lui permet d'explorer des voies originales avec ses partenaires industriels et académiques. Inria répond ainsi aux enjeux pluridisciplinaires et applicatifs de la transition numérique. A l'origine de nombreuses innovations créatrices de valeur et d'emplois, Inria transfère vers les entreprises (startups, PME et grands groupes) ses résultats et ses compétences, dans des domaines tels que la santé, les transports, l'énergie, la communication, la sécurité et la protection de la vie privée, la ville intelligente, l'usine du futur...

www.inria.fr

A propos de l’Institut Pasteur et du Réseau international des instituts Pasteur

Fondation reconnue d'utilité publique, créée par décret en 1887 par Louis Pasteur, et inauguré le 14 novembre 1888, l'Institut Pasteur est depuis 130 ans un centre de recherche biomédicale de renommée internationale, au cœur d'un réseau regroupant 33 instituts présents sur les cinq continents. Pour mener sa mission dédiée à la prévention et à la lutte contre les maladies, en France et dans le monde, l'Institut Pasteur développe ses activités dans quatre domaines : recherche scientifique et médicale, santé publique et veille sanitaire, enseignement, valorisation économique et transfert technologique.

Plus de 2 500 collaborateurs travaillent au sein de son campus, à Paris. Leader mondial reconnu dans le domaine des maladies infectieuses, de la microbiologie et de l'immunologie, l'Institut Pasteur se consacre également à l'étude de certains cancers, de maladies génétiques et neurodégénératives, ou encore à la génomique et à la biologie du développement. Ces travaux dédiés à l'amélioration de nos connaissances sur le vivant, permettent la découverte et le développement de nouveaux moyens de prévention et d'innovations thérapeutiques. Depuis sa création, 10 chercheurs travaillant au sein de l'Institut Pasteur ont reçu le prix Nobel de médecine, les derniers en 2008 à titre de reconnaissance de leur découverte en 1983 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du sida.

www.pasteur.fr

A propos du CNRS

Le Centre national de la recherche scientifique est le principal organisme public de recherche en France et en Europe. Il produit du savoir et met ce savoir au service de la société. Avec près de 32 000 personnes, un budget pour 2016 de 3,2 milliards d'euros dont 749 millions d'euros de ressources propres, et une implantation sur l'ensemble du territoire national, le CNRS exerce son activité dans tous les champs de la connaissance, en s'appuyant sur plus de 1100 laboratoires. Avec 21 lauréats du prix Nobel et 12 de la Médaille Fields, le CNRS a une longue tradition d'excellence. Le CNRS mène des recherches dans l'ensemble des domaines scientifiques, technologiques et sociétaux : mathématiques, physique, sciences et technologies de l'information et de la communication, physique nucléaire et des hautes énergies, sciences de la planète et de l'Univers, chimie, sciences du vivant, sciences humaines et sociales, environnement et ingénierie.

www.cnrs.fr

À propos de l’université Paris Diderot

Au cœur de l'économie mondiale de la connaissance et de l'innovation, l'université Paris Diderot est la première université pluridisciplinaire de recherche intensive de dimension internationale. Elle offre, à ses 30 000 étudiants, des formations diversifiées dans les domaines : Arts, lettres, langues – Sciences humaines et sociales – Sciences économiques et sociales – Sciences, technologie – Médecine, Odontologie. L'excellence de ses 87 laboratoires, associés à de grands organismes, confère à Paris Diderot un statut d'acteur majeur

de la recherche française. L'université est installée dans un quartier en pleine expansion, Paris Rive gauche dans le 13ème arrondissement, près de la Bibliothèque Nationale de France et Station F. Elle participe activement à la vie socio-économique de la capitale.

www.univ-paris-diderot.fr

IST Austria

L'Institute of Science and Technology (IST Austria) est un établissement de recherche situé à Klosterneuburg, en Autriche, à 18 km du centre de Vienne, décernant le grade de docteur. Inauguré en 2009, l'IST Austria est dédié à la recherche fondamentale en sciences mathématiques et naturelles. L'IST Austria emploie des professeurs dans un système "tenure-track", ainsi que des chercheurs postdoctoraux et des doctorants. Alors que la recherche à l'IST est guidée par le principe de la curiosité, l'IST est titulaire des droits sur toutes les découvertes scientifiques qui y sont faites et s'engage dans la promotion de leur utilisation. Thomas A. Henzinger, informaticien de premier plan et ancien professeur de l'Université de Californie à Berkeley (États-Unis) et de l'EPFL de Lausanne, en Suisse, a été le premier président de l'IST Austria. L'école doctorale de l'IST propose des postes de docteur entièrement financés à des candidats hautement qualifiés, titulaires d'une Licence ou d'un Master en biologie, neurosciences, mathématiques, sciences informatiques, physique et dans les domaines associés.

www.ist.ac.at