

La simulation assistée par ordinateur du développement de l'aile de mouche est l'un des buts principaux de «WingX»



Le Prof. Hafen et son équipe scrutent le développement de l'aile de très près.

Photo: msc

Matthias Scholer
Lorsque l'on compare les génomes de deux êtres humains du même sexe, on constate une chose étonnante: on les distingue à peine l'un de l'autre. Seule une base azotée sur mille de leur ADN est différente! Et cette différence minime serait la seule responsables des variations au sein d'une même espèce? «Oui, dans les faits, cette minuscule divergence dans la structure génétique influence vraiment notre développement», affirme Ernst Hafen, professeur de biologie du développement à l'EPF de Zurich. Il ose une comparaison avec la littérature: «Si l'on changeait une lettre sur mille dans le «Guerre et paix» de Tolstoï, on ne s'en apercevrait probablement pas. Néanmoins, la même modification dans le génome est à l'origine de la diversité des formes à l'intérieur d'une espèce». Comment cela est possible? C'est ce que veulent découvrir les biologistes systématiques.

La mouche comme organisme idéal

Dans ce but, Ernst Hafen et son équipe étudient quels gènes déterminent le développement de la forme et de la taille d'un être vivant. Les scientifiques se servent du développement de l'aile de la mouche du vinaigre comme modèle pour cette étude. Un choix justifié: «Nous avons choisi cet organisme car on en sait long sur lui grâce aux travaux réalisés au courant des 100 dernières années et que son fonctionnement est plus simple

que celui de l'homme. De plus, les ailes de la drosophile croissent comme un organe indépendant à partir de cellules embryonnaires bien définies».

On peut même colorer ces cellules embryonnaires et les observer pendant le développement. On sait qu'en l'espace de six jours, vingt cellules précurseurs produiront 60'000 cellules qui forment ensuite l'aile de l'insecte au cours des quatre jours suivants. Voilà pour la vue d'ensemble. Ce qui se passe exactement à l'intérieur des cellules et entre elles pendant ce court laps de temps est le sujet du projet WingX. Ernst Hafen en résume ici les objectifs ambitieux: «Nous voulons parvenir à décrire le processus étape par étape à l'aide de données quantitatives. En parallèle, nous souhaitons développer un programme informatique



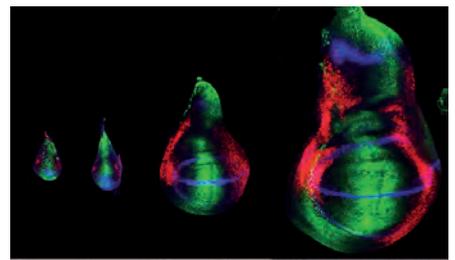
Les insectes utilisés dans les expériences sont élevés à l'EPFZ.

Photo: msc

qui puisse intégrer toutes ces données. En fin de compte, nous voudrions pouvoir simuler le développement de l'aile par ordinateur».

Interdisciplinarité: facteur de succès

Dans un premier temps, il s'agit de mesurer l'interaction entre les gènes et leurs produits, et d'identifier quel gène est exprimé par chaque cellule de l'aile et avec quelle intensité. «Ce n'est qu'avec ce type de résultats que l'on peut expliquer comment se différencient les différents types de cellules de l'aile à partir de quelques cellules initiales identiques». La masse de données récoltée est à la fois très grande et complexe. La mise au point d'un modèle correspondant est extrêmement délicate et exige des connaissances étendues en physique et en mathématique. C'est pour cette raison que Hafen privilégie un travail d'équipe interdisciplinaire: «Autant que cela est possible, nous faisons travailler deux doctorants d'orientations différen-

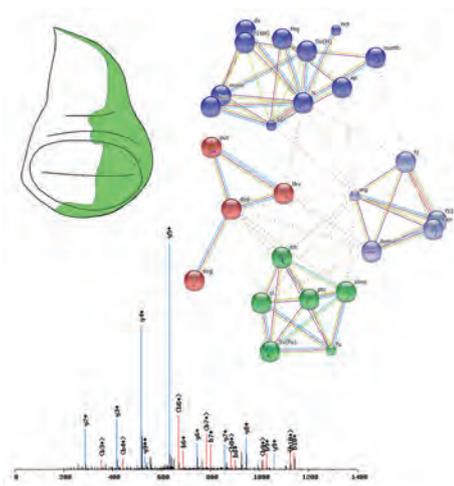


Distribution des protéines morphogènes lors de la croissance de l'aile.

Graphique: E. Brunner

tes en binômes. Par exemple, un biologiste et une physicienne. Ernst Hafen sait que «de telles collaborations sont prometteuses pour l'obtention de résultats et avantageuses pour la formation des scientifiques impliqués». Car pour lui, il ne fait aucun doute que le fonctionnement d'un système biologique ne se laisse élucider que par une observation sous de multiples angles. Dans le cadre du projet WingX, on accorde également beaucoup d'importance à l'optimisation des échanges de données entre les différents groupes. «Nous devons favoriser le développement d'une nouvelle culture de communication entre les chercheurs.

Cela ne fait aucun sens de s'enfermer dans une tour d'ivoire et de ne travailler qu'en vue d'une publication en qualité de premier auteur. Le partage de savoir devrait avoir lieu de la manière la plus



L'analyse du protéome de portions d'ailes permet la représentation des réseaux de protéines.

Graphique: E. Brunner

continue et ouverte possible». Un défi mis en œuvre grâce à l'usage intensif de la plateforme wiki privée de l'EPFZ.

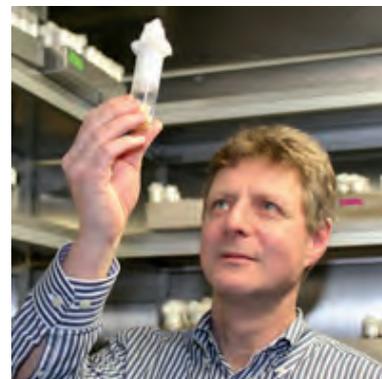
Perspectives réjouissantes

Les efforts consentis pour l'établissement de conditions de recherche op-

timales portent leur fruits. Le projet WingX est sur les rails et les premiers résultats encourageants apparaissent déjà alors que les groupes de travail progressent en collaborant. Mais que peut-on attendre de ce projet et de ses découvertes? «L'objectif prioritaire de WingX est de modéliser - partiellement pour commencer - le système biologique du développement de l'aile de drosophile dans le détail, afin de pouvoir simuler le déroulement des événements du développement naturel de l'aile, erreurs et répercussions comprises!», lance Ernst Hafen.

Mais ceci n'est qu'un début. Une fois que l'on a compris un système biologique dans un organisme-modèle simple, on peut rapidement transposer ces découvertes à l'homme. Car «la syntaxe du langage génétique de la mouche et de l'homme est similaire. Au fond, toutes les fonctions génétiques essentielles étaient déjà présentes au moment où l'évolution de la mouche a divergé de celle de l'homme il y a 600 millions d'années». On peut donc imaginer que

dans un avenir prévisible les biologistes systémiques pourront, grâce à un modèle, tester la réaction d'un organisme à l'administration d'un médicament ou



Ernst Hafen – Sa Majesté des mouches. Photo: msc

déterminer quelle combinaison de traitement est la plus efficace pour un patient en particulier. Des perspectives réjouissantes qui pourraient bien éveiller l'intérêt de l'industrie pharmaceutique. D'ici là cependant, il faudra encore que quelques générations de mouches sacrifient leurs ailes.

WingX – les différents groupes de recherche et leurs objectifs

Proteomics

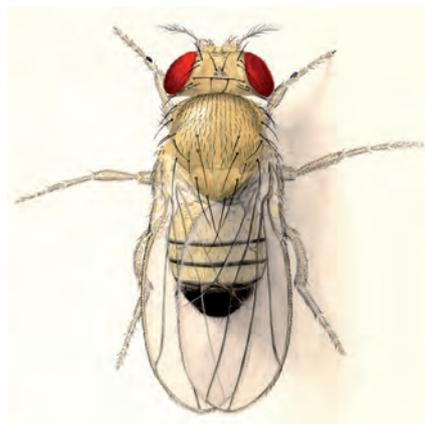
Ce projet a pour objectif d'identifier les protéines produites au cours du développement de l'aile et de les mesurer.

Modeling

Dans ce projet, des données préalablement disponibles combinées aux données récemment obtenues sont retravaillées pour développer une simulation en plusieurs étapes du développement de l'aile.

Imaging

Développement de nouveaux procédés pour la représentation spatiale du développement de l'aile dans son ensemble



La mouche «Drosophila».

Illustration: WingX

et la visualisation du profil d'expression génique et de l'activité protéique.

Epigenomics

Mesure de quels domaines du génome sont activés/désactivés au cours du développement de l'aile.

In vitro Culture

Développement de micro-chambres de culture pour l'observation du développement de l'aile de mouche en dehors de la larve. On peut ainsi suivre le développement de l'aile au microscope, ce qui simplifie la mesure des processus physiques, chimiques et génétiques. msc

«WingX – Systems Biology of the Drosophila Wing» en un clin d'œil



WingX
Systems Biology
of the Drosophila Wing

Direction	Prof. Ernst Hafen
Groupes de recherche impliqués	ETH Zurich: R. Aebersold, D. Iber, P. Koumoutsakos, I. Sbalzarini, H. Stocker, B. Wollscheid, R. Paro; Université de Zurich: C. Aegerter, C. Lehner, S. Luschnig, C. von Mering, E. Brunner, K. Basler, T. Aegerter; EPF Lausanne: D. Floreano, P. Renaud, H. van Lintel; Université de Lausanne: S. Bergmann; Université de Bâle: M. Affolter.
Nombre de groupes de recherche	14
Rapport chercheurs : administration	42 : 0.5
Rapport biologiste : non biologiste	1 : 2
Budget total (2008-2011)	13'816'830, dont 5'150'000 CHF de SystemsX.ch