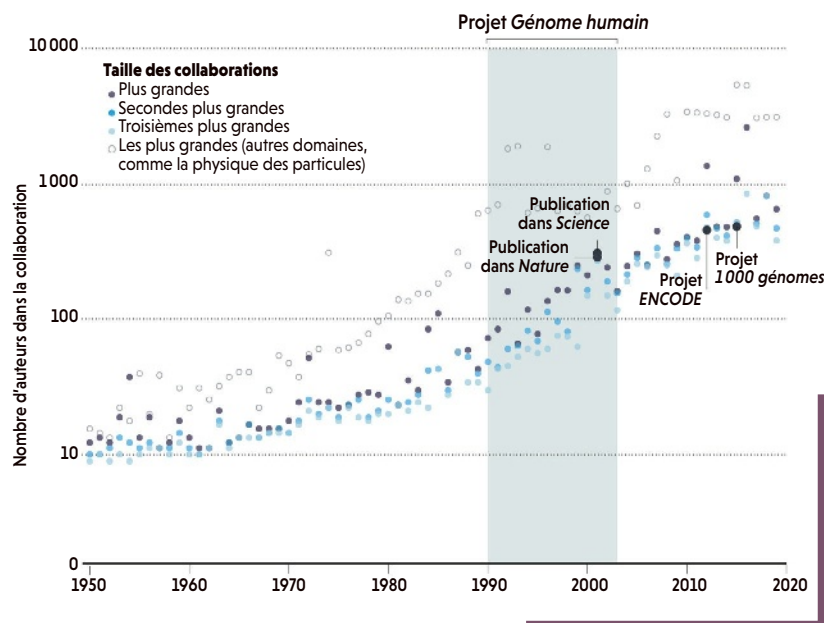


PAS DE BOND DANS LA TAILLE DES ÉQUIPES

Selon une idée répandue, le nombre d'auteurs collaborant dans les publications liées au projet de séquençage du génome humain a brusquement augmenté après 2001. En réalité, la taille des équipes en biologie a progressé de façon continue depuis les années 1950.



inauguré les études d'association sur le génome entier (Gwas) pour d'innombrables traits phénotypiques tels que la taille, l'obésité et la sensibilité à des maladies complexes telles que la schizophrénie [ces études consistent à comparer le génome d'un grand nombre d'individus témoins à celui d'un grand nombre d'individus présentant le trait ou la maladie considérés, ndt]. Plus de 30000 articles sont aujourd'hui publiés par an sur les liens entre SNP et traits phénotypiques. Une grande partie de ces associations se trouvent dans les régions non codantes du génome autrefois négligées.

Par ailleurs, les fonctions cellulaires reposent sur des liens plus ou moins directs entre le matériel génétique et les protéines. La cartographie de ce réseau complète désormais la perspective de l'hérédité mendélienne. Aujourd'hui, plus de 300000 interactions ont été cartographiées – il s'agit de protéines se liant à des régions non codantes du génome ou à d'autres protéines.

DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

Avant les années 1980, la découverte de médicaments devait beaucoup au hasard. Leurs cibles moléculaires et protéiques étaient généralement inconnues. Jusqu'en 2001, la probabilité de connaître toutes les protéines ciblées par un médicament était inférieure à 50%. Le

projet *Génome humain* a changé la donne. Aujourd'hui, les cibles protéiques de presque tous les médicaments autorisés aux États-Unis chaque année sont connues.

Sur les quelque 20000 protéines révélées par le projet *Génome humain* comme cibles potentielles de médicaments, notre analyse révèle que seulement 10% environ (2149) jusqu'à présent ont été ciblées par des médicaments approuvés. Cela laisse près de 90% du protéome non exploré par la pharmacologie. Si on inclut les médicaments encore en phase d'expérimentation, le nombre de protéines ciblées passe à 3119. Là encore, l'attention accordée à ces cibles est très inégale. Cinq pour cent de tous les médicaments actuellement approuvés (99 molécules distinctes) ciblent par exemple la protéine ADRA1A, impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaires.

Comme pour l'étude des gènes, de bonnes raisons expliquent ce déséquilibre. Certaines protéines sont plus importantes que d'autres pour la santé ou plus susceptibles d'être utilisées comme cibles de médicaments. D'autres au contraire pourraient ne pas être des cibles exploitables. Mais peut-être que beaucoup plus de protéines mériteraient d'être étudiées comme cibles potentielles de médicaments si seulement les chercheurs, les bailleurs de fonds et les revues académiques étaient moins réticents à prendre des risques.

Cela dit, la majorité des médicaments efficaces ne visent pas directement les gènes individuels liés à une maladie. Ils ciblent plutôt des protéines situées une ou deux interactions plus loin dans le réseau de molécules impliquées, en modulant les conséquences de composants défectueux. Par exemple, un examen à grande échelle de médicaments existants pour estimer s'ils pourraient être redirigés contre le Covid-19 a révélé que seuls 1% des candidats prometteurs visaient une protéine du virus SARS-CoV-2 – la majorité modulaient des protéines humaines qui n'étaient pas directement impliquées dans son activité. Ces médicaments présentent un potentiel énorme.

UN APERÇU DU RÉSEAU

En résumé, nous pensons que le projet *Génome humain* est plus remarquable pour la nouvelle ère génomique qu'il a inaugurée que pour le catalogue de gènes codant des protéines lui-même. Comme le montre la théorie des systèmes complexes, une étude précise des composants est nécessaire mais pas suffisante pour comprendre un système. La complexité découle de la diversité des interactions des composants. Après vingt ans de recherches s'appuyant sur le projet *Génome humain*, les biologistes ont maintenant un aperçu de la structure et de la dynamique des réseaux qui définissent la vie. ■

BIBLIOGRAPHIE

D. M. Gysi et al., **Network medicine framework for identifying drug repurposing opportunities for COVID-19**, *arXiv*, 2020.

D. S. Wishart et al., **DrugBank 5.0 : A major update to the DrugBank database for 2018**, *Nucleic Acids Res.*, vol. 46, pp. D1074-D1082, 2018.

J. C. Venter et al., **The sequence of the human genome**, *Science*, vol. 291, pp. 1304-1351, 2001.

International Human Genome Sequencing Consortium, **Initial sequencing and analysis of the human genome**, *Nature*, vol. 409, pp. 860-921, 2001.

G. Bianconi et A.-L. Barabási, **Competition and multiscaling in evolving networks**, *Europhys. Lett.*, vol. 54, pp. 436-442, 2001.

L'ESSENTIEL

> Les télécommunications et l'informatique nécessitent des dispositifs photoniques qu'il n'est pas toujours facile de concevoir ou d'améliorer.

> Les algorithmes classiques d'optimisation sont capables de proposer des dispositifs photoniques performants. Mais les structures obtenues sont parfois inutilement complexes.

> Or les structures nanométriques chez certains animaux comme les insectes et les oiseaux présentent des propriétés optiques particulières : réflexion sélective, diffraction...

> En s'inspirant de l'évolution et de la sélection naturelle, il est possible de retrouver grâce à des algorithmes d'optimisation des systèmes photoniques observés dans la nature ou d'en inventer de nouveaux.

LES AUTEURS



ANTOINE MOREAU
enseignant-chercheur
à l'université
Clermont-Auvergne
et à l'institut Pascal



PAULINE BENNET
doctorante
à l'institut Pascal

Quand la photonique s'inspire du vivant

Papillon morpho, casside dorée, mouche verte... Le monde des insectes présente des couleurs spectaculaires, liées à la présence de nanostructures dans leur carapace ou leurs ailes. Inspirés de ces structures et de la sélection naturelle, des algorithmes d'optimisation créent aujourd'hui des systèmes photoniques innovants et étonnants.

Le monde du vivant a la capacité fascinante de jouer avec la lumière et les couleurs. Au fil de l'évolution, les plantes et les animaux se sont dotés de couleurs vives, de reflets métallisés, de motifs complexes ou, au contraire, de tons discrets qui leur permettent de se fondre dans leur environnement. Comprendre les mécanismes sous-jacents est une source de nombreuses surprises, mais aussi d'inspiration pour la conception de dispositifs manipulant la lumière.

Ces couleurs qui nous ravissent sont souvent le résultat de la présence de pigments, des molécules qui absorbent la lumière de façon sélective. Mais ce n'est pas toujours le cas. Par exemple, les grosses mouches vertes n'ont en réalité aucun pigment sur leur exosquelette. Et il en est de même des papillons morphos – dont

le plus célèbre, *Morpho rhetenor*, et ses grandes ailes bleues – et des coléoptères qui semblent faits d'or, tels *Charidotella sexpunctata* ou *Aspidimorpha sanctaerucis*. Ces derniers ont des surnoms évocateurs : casside dorée, scarabée « tortue dorée » ou encore scarabée « or du fou » en anglais (voir la photo ci-contre).

Chez ces insectes, des structures nanométriques dans les ailes ou la cuticule interagissent avec la lumière incidente. Du fait de la nature ondulatoire de la lumière, elles créent des interférences et des effets de diffraction aux résultats étonnants : réflexion d'une unique longueur d'onde, réflexion totale à l'exception d'une longueur d'onde, émission directionnelle des couleurs avec un effet d'iridescence, etc. L'étude de ces structures révèle leur simplicité et leur efficacité. Il semble donc pertinent de s'inspirer du vivant pour concevoir de nouveaux dispositifs >



Ce coléoptère du genre *Aspidimorpha* présente sur ses élytres une couleur dorée spectaculaire. Celle-ci est due à une structure nanométrique qui réfléchit toute la lumière visible à l'exception du bleu.

> optiques. Pour y parvenir, les chercheurs imitent les mécanismes de la sélection naturelle

pour tendre vers des systèmes le plus performants possible. Cette approche s'est développée ces dernières années, conjointement à l'accroissement de la puissance de calcul des ordinateurs. Et les résultats défient parfois l'intuition des spécialistes!

EMPILEMENTS DE COUCHES MINCES

Pour se lancer dans l'optimisation d'un système photonique, il faut d'abord étudier ceux que l'on trouve dans la nature afin d'en comprendre les principes généraux. Chez la mouche, le vert métallique éclatant est lié à la structure de la cuticule. Celle-ci est constituée d'un empilement de couches de quelques dizaines de nanomètres, capables ensemble de réfléchir la lumière alors qu'elles sont toutes, prises individuellement, transparentes. En effet, lorsqu'une onde lumineuse traverse un arrangement de matériaux transparents, une fraction est réfléchie à

chaque interface de deux couches (voir l'encadré ci-dessous). Que se passe-t-il alors?

Représentons la lumière comme des vagues, c'est-à-dire des successions de creux et de bosses (plus précisément, c'est l'amplitude des composantes électrique et magnétique de la lumière qui oscille de façon périodique). Chaque réflexion produit son propre système de vagues. Si les bosses (et respectivement les creux) de toutes ces ondes ressortent synchronisées, elles s'additionnent et forment un système de vagues renforcées. On dit que les réflexions sont en phase en émergeant de la structure et qu'elles s'ajoutent (ou qu'elles interfèrent) de façon constructive.

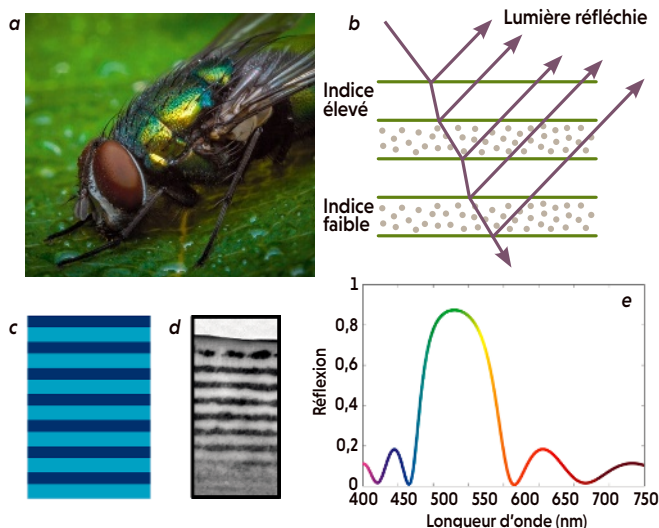
Cependant, l'alignement des bosses (et des creux) dépend des caractéristiques de la structure et varie selon la longueur d'onde. Aussi la réflexion n'est-elle forte que pour une certaine longueur d'onde – dans le cas de la mouche, autour de 530 nanomètres, ce qui correspond au vert. Ainsi, en général, pour la grande majorité des longueurs d'onde, la lumière ne ressort

DES INSECTES ROIS DES COULEURS

De nombreux effets optiques confèrent des couleurs intenses à l'exosquelette ou aux ailes des insectes et d'autres organismes. Des structures nanométriques sont à l'origine de ces phénomènes. Parmi les plus fréquents, on observe : le miroir de Bragg, un empilement

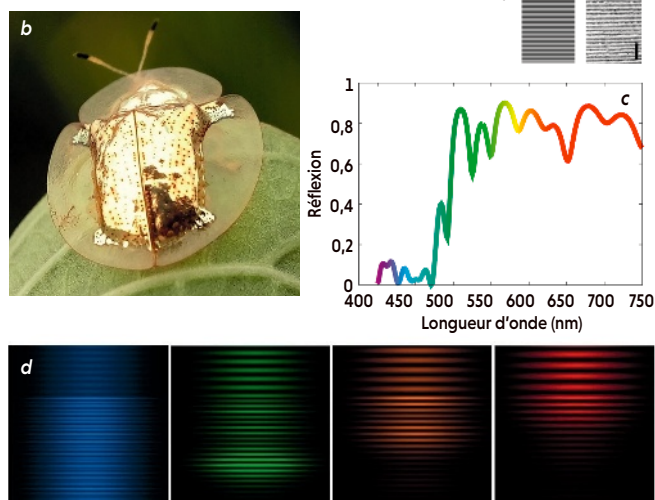
de couches de même épaisseur optique, alternant un indice de réfraction faible et fort ; un miroir à gradient, où l'épaisseur des couches varie en fonction de la profondeur ; et des réseaux de diffraction, comme chez le papillon morpho, où un motif en « sapin de Noël » se répète régulièrement.

MIROIR DE BRAGG



Comme chez la mouche verte (a), un empilement de couches d'indices différents conduit à une réflexion à chaque interface (b). Cette structure peut être simulée numériquement (c) et comparée à celle observée au microscope chez un insecte (d). Dans le cas de la mouche, ce miroir réfléchit surtout le vert (e).

MIROIR À GRADIENT



Si l'épaisseur des couches varie avec la profondeur (a, simulé et réel), on obtient une couleur or comme chez la casside dorée (b). Le spectre simulé montre que toutes les couleurs sont réfléchies, sauf le bleu (c). Dans une simulation, on peut voir que le bleu s'enfonce dans la structure sans s'arrêter tandis que le vert, l'orange et le rouge sont réfléchis à différentes profondeurs (d).