

L'identité en biologie

une notion qui brasse les échelles



Virginie Courtier-Orgogozo
Institut Jacques Monod, Paris

L'identité de quoi ?

ADN

Cellule

Tissu

Organe

Organisme

Colonie

Espèce

Ecosystème



99.4% human?

Banners by www.zephyr-tvc.com

©2007

Human: G-C-C-G-A-T-A-A-G-C-A-C
 | | | | | | | | | | | |
Chimp: G-C-C-G-A-G-A-A-G-C-A-C

99.4% human?

Banners by www.zephyr-tvc.com

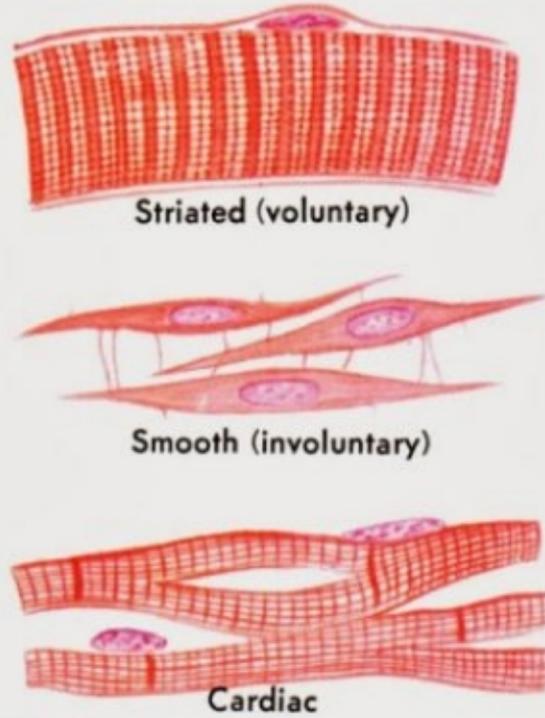


TYPES OF CELLS

NERVE CELL



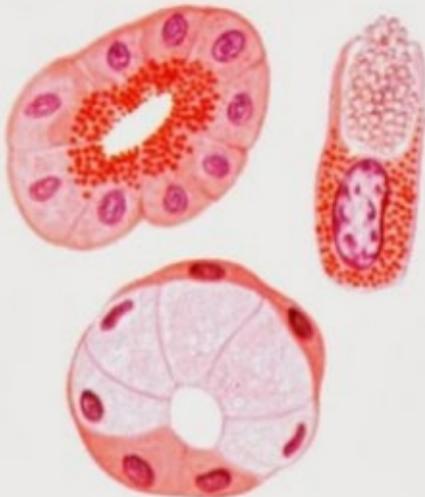
MUSCLE CELLS



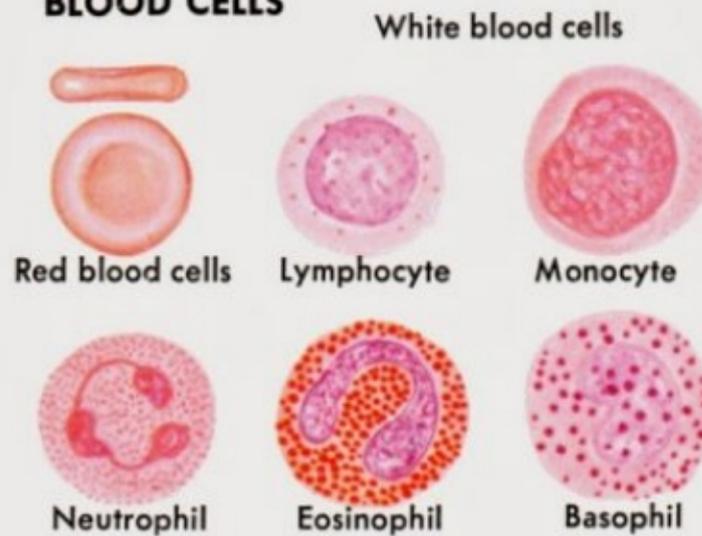
BONE CELL



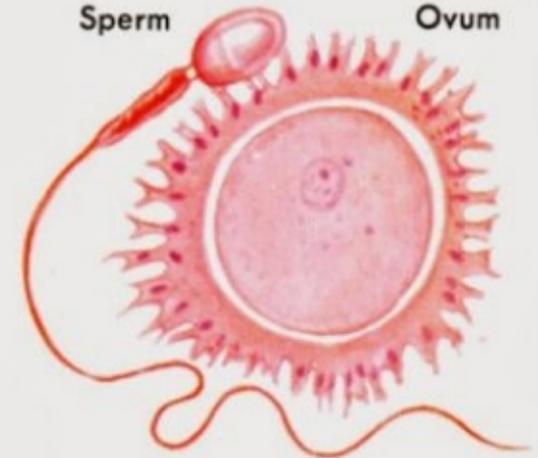
GLAND CELLS



BLOOD CELLS



Sperm Ovum

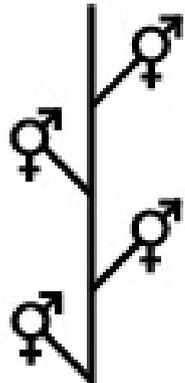


REPRODUCTIVE CELLS

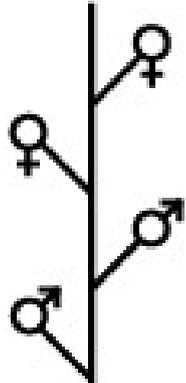
Mâle versus Femelle



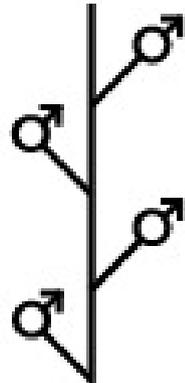
Silene latifolia



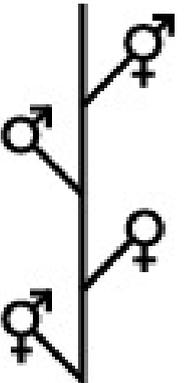
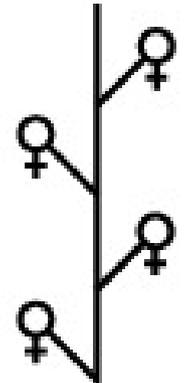
Espèce à fleurs hermaphrodites



Espèce monoïque



Espèce dioïque



Espèce polygame

ADN

Cellule

Tissu

Organe

Organisme

Colonie

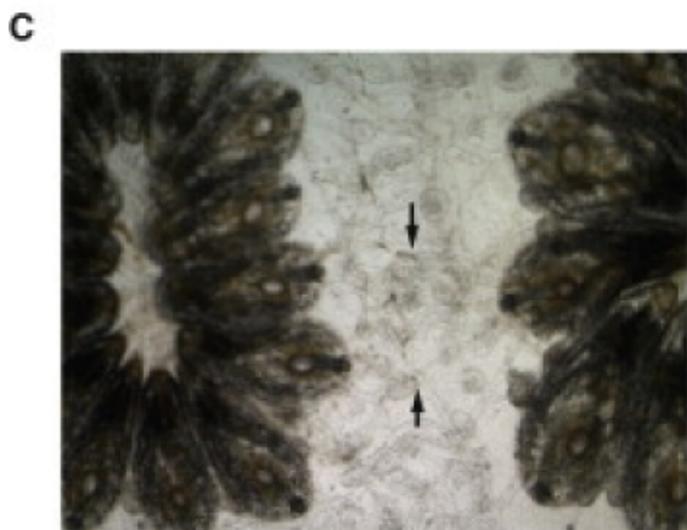
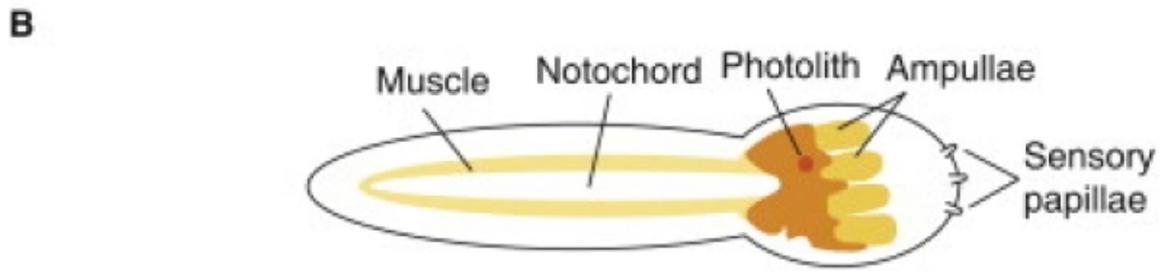
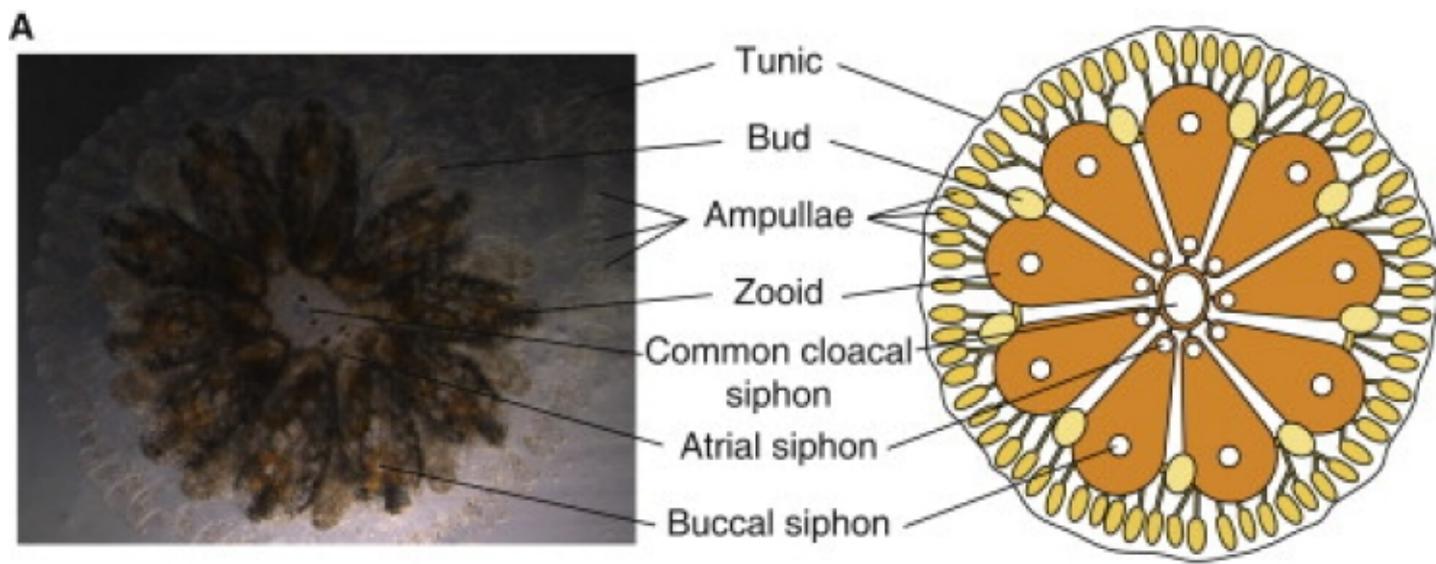
Espèce

Ecosystème

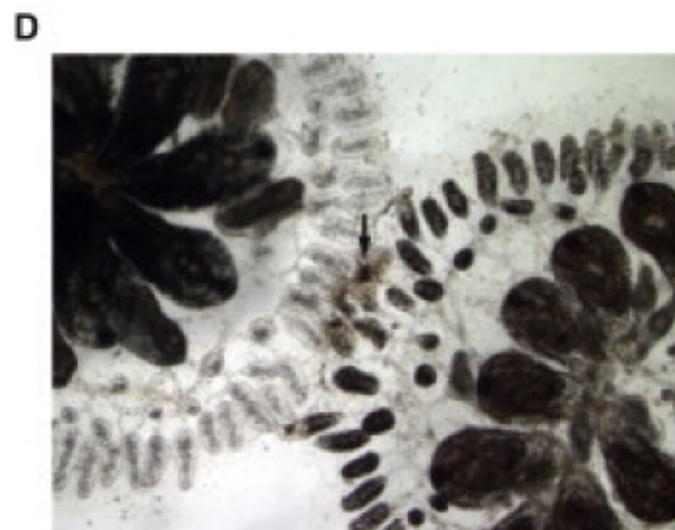




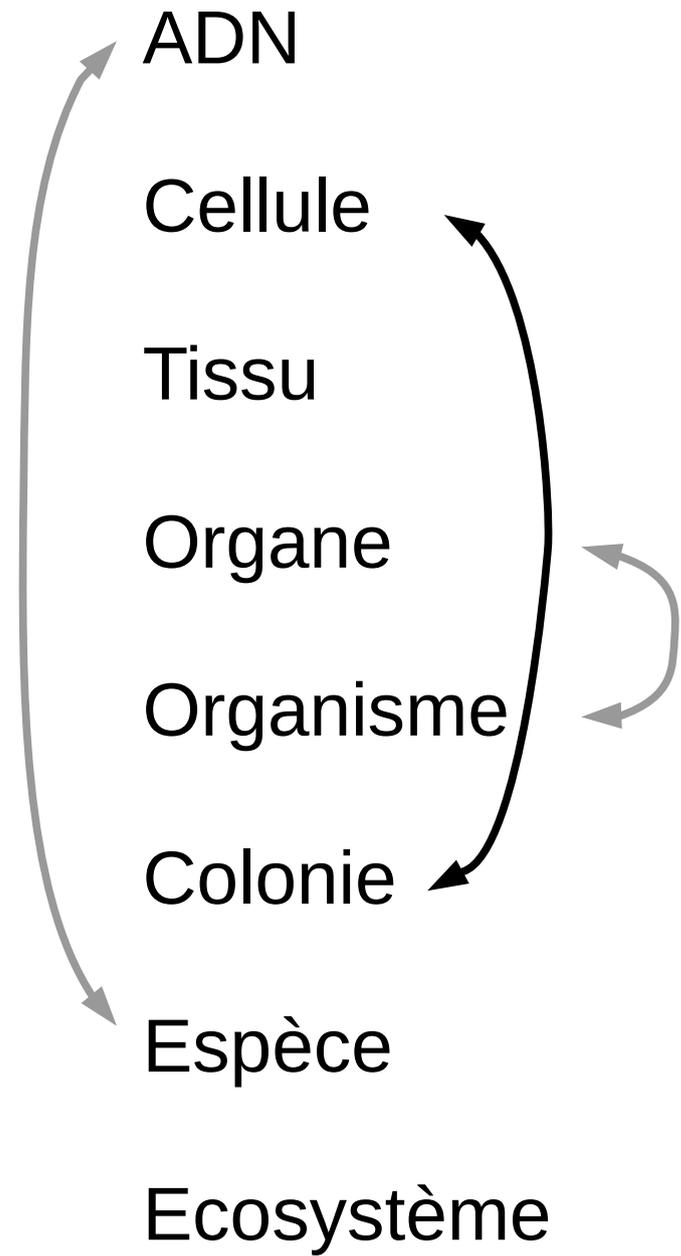
Botryllus schlosseri



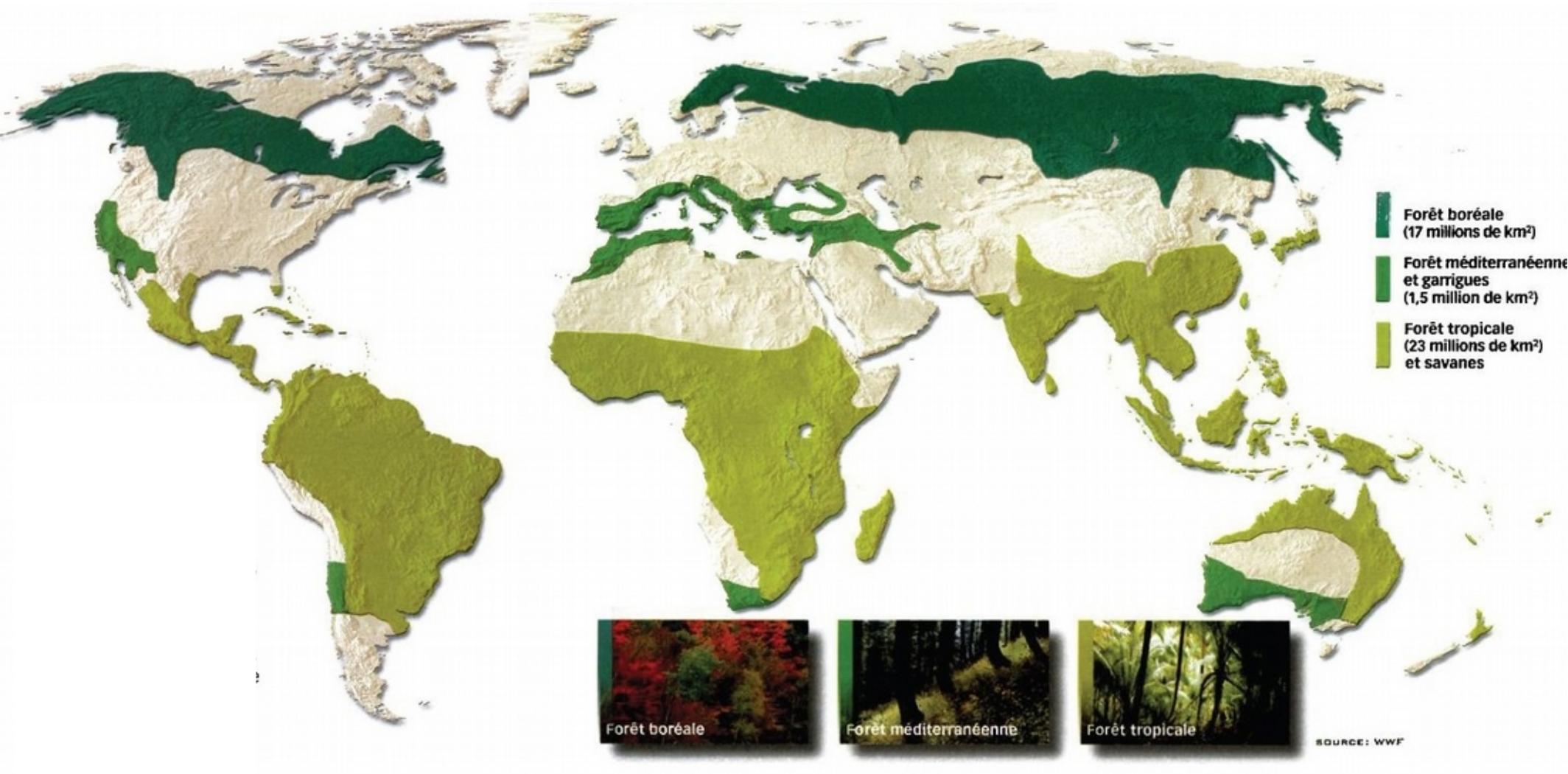
Fusion



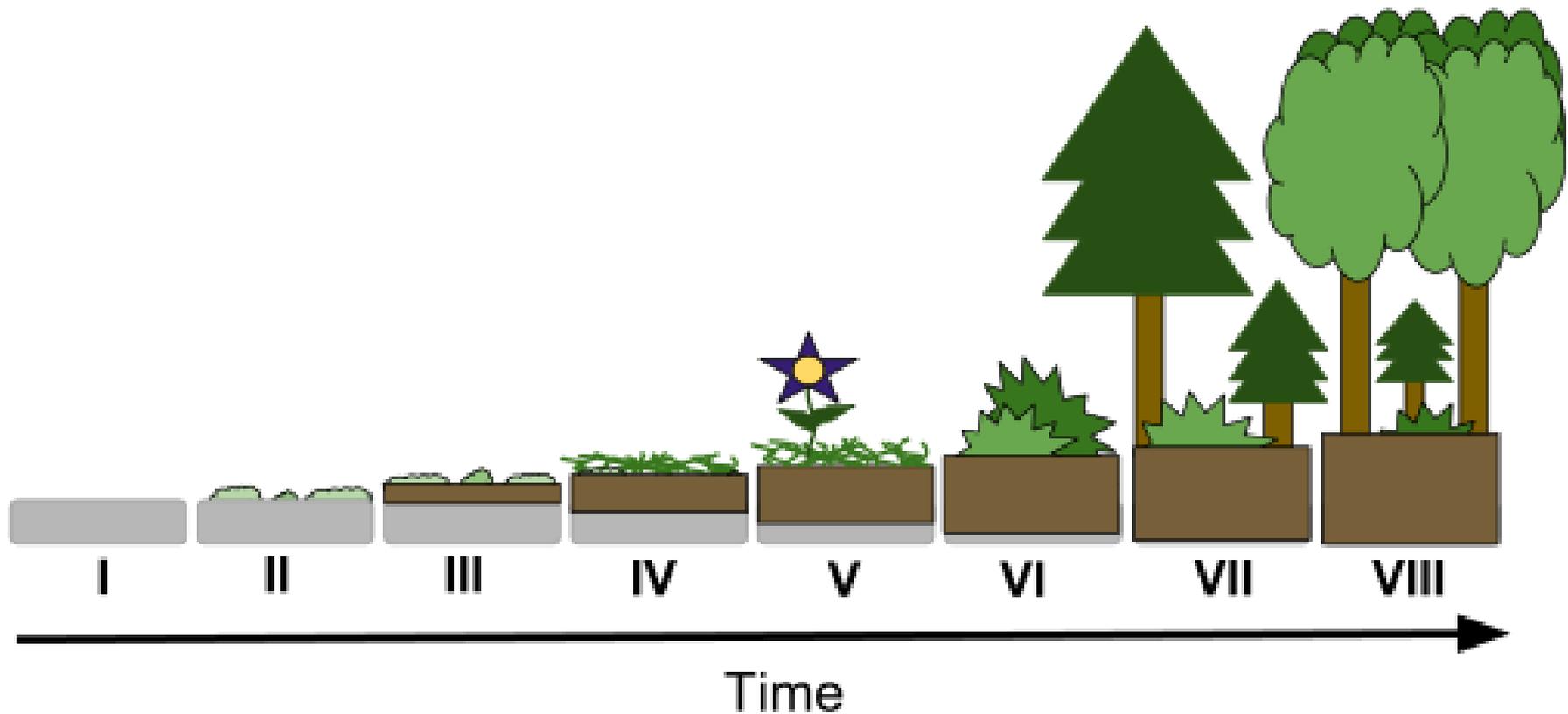
Rejet Rosengarten (2011) Curr Biol



Différents types de forêt



Apparition d'une forêt



I : roche nue

II : premiers lichens

III : début de formation du sol

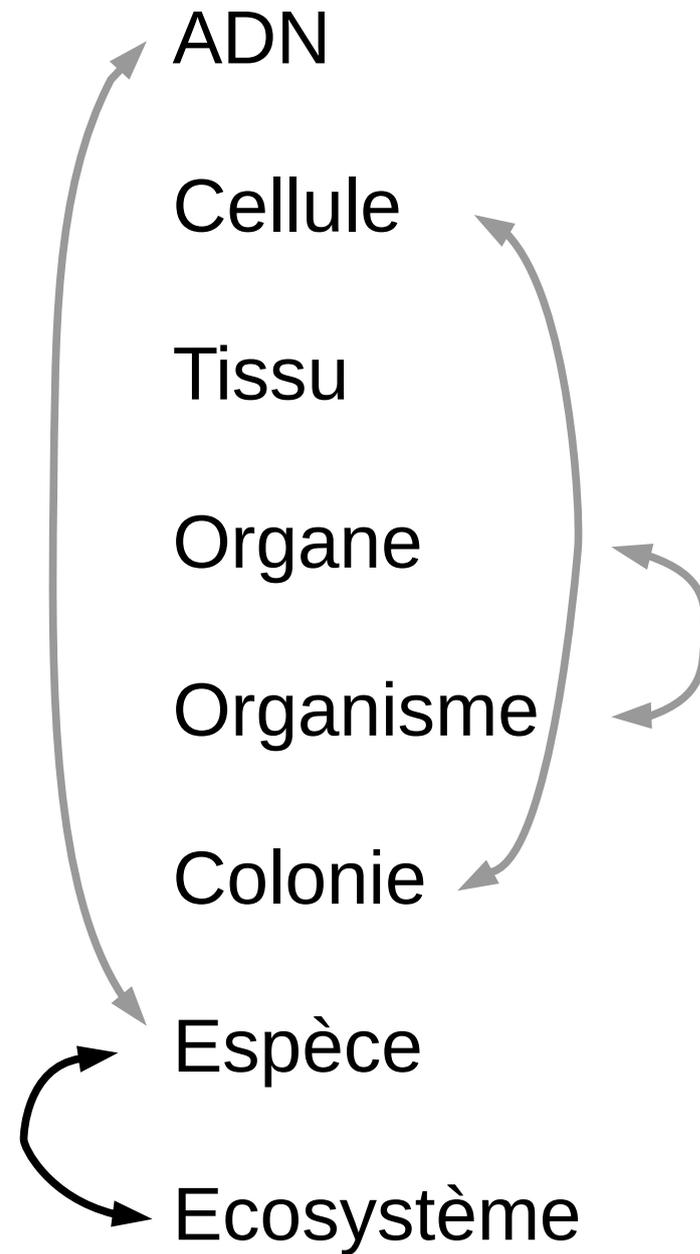
IV : premières herbes

V : stade pelouse

VI : broussailles

VII : forêt claire

VIII : forêt épaisse (grands arbres)



Qu'est-ce qui fait

- qu'une entité biologique est unique ?

unicité

- qu'une entité biologique est identique à une autre ?

catégorisation

- qu'on peut suivre et délimiter une entité dans le temps et l'espace ?

individu, identité diachronique, synchronique

Qu'est-ce qui fait

- qu'une entité biologique est unique ?

unicité

- qu'une entité biologique est identique à une autre ?

catégorisation

- qu'on peut suivre et délimiter une entité dans le temps et l'espace ?

individu, identité diachronique, synchronique

L'importance de l'ADN pour les questions d'identité

- propriété de tous les êtres vivants
- facile à obtenir (séquençage)
- stockée sous la forme d'une suite de lettres
- pratique pour comparer des entités
- molécule qui se conserve bien

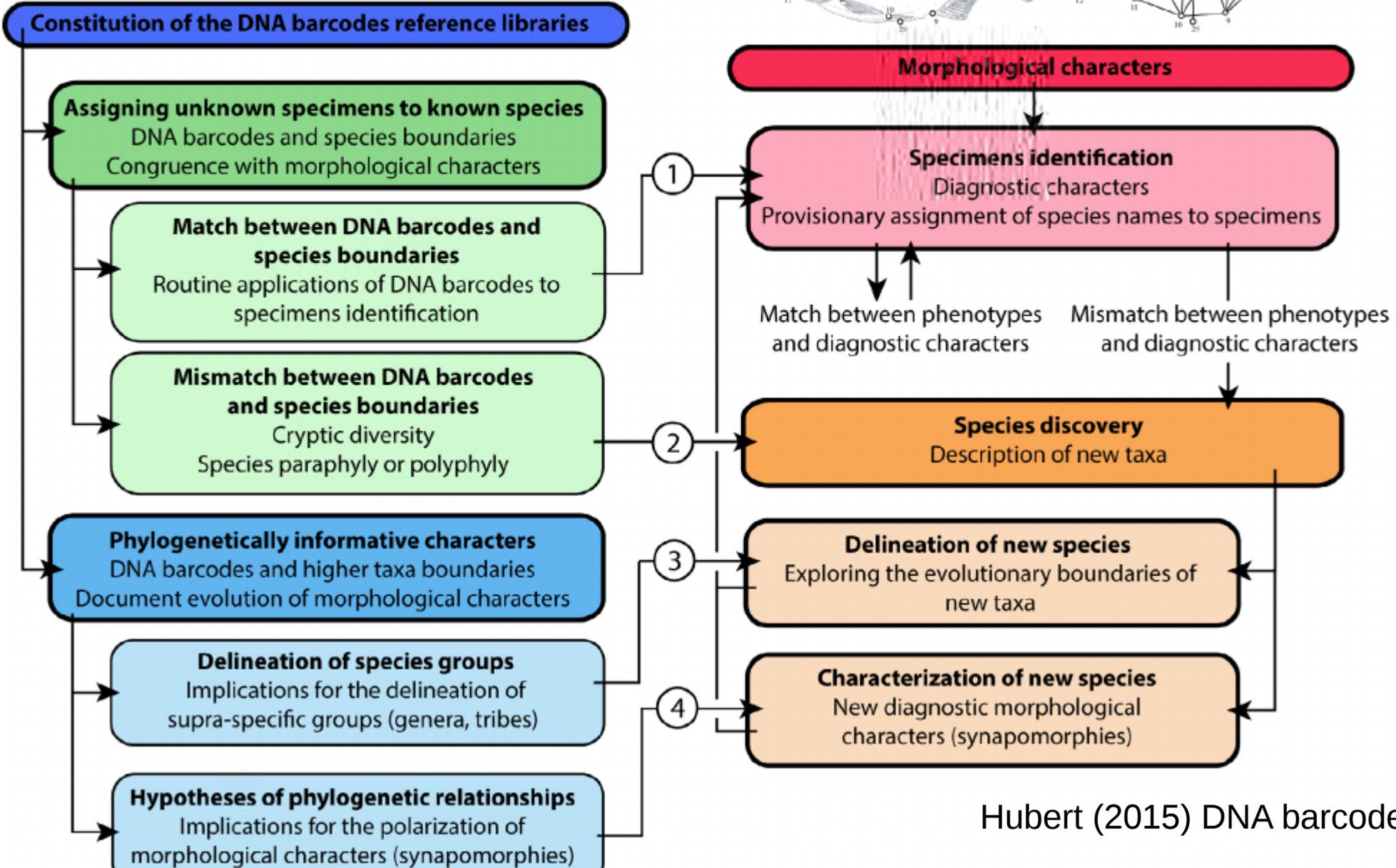
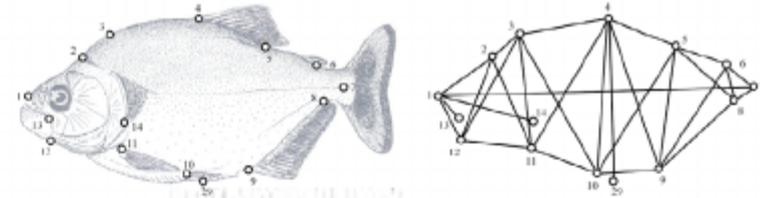


DNA barcoding versus Taxonomy

DNA barcoding (650bp COI 5' end)

Ind1 AGTCTTGACAAGTAG
 Ind2 TGTCTTGACAAGTAA
 Ind3 AGTGTAGACTAATAG

Taxonomy



Diversité génétique humaine



Genome size: 2.9 Gb
Gene number: 25 000
(1% of coding sequences)

In one individual:
~70 new mutations compared to his parents
~20 lethal mutations (heterozygous)

Genetic difference between two humans:
0.1%

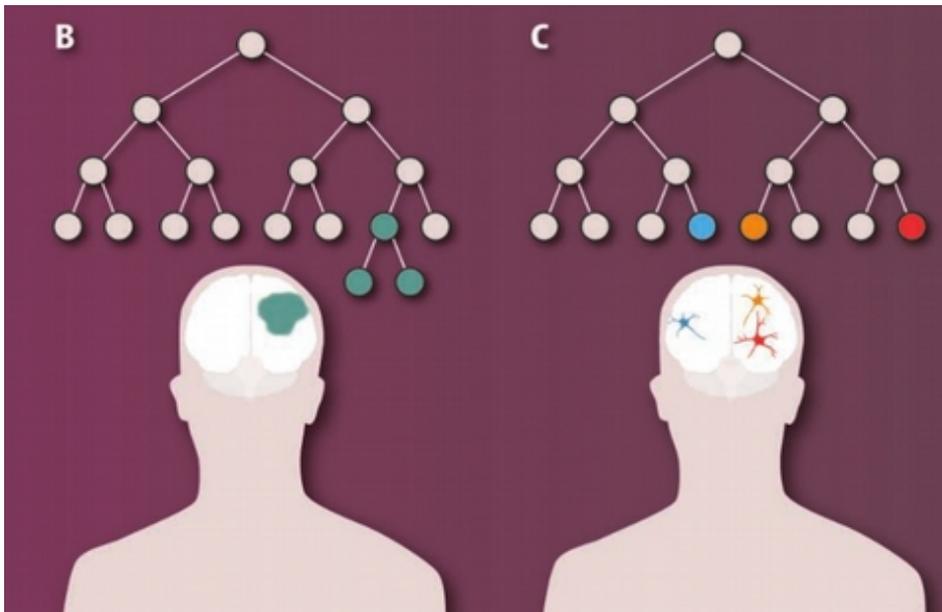
Genetic differences between humans and chimps :
~4% (<1% for coding sequences)

Entre deux jumeaux monozygotes



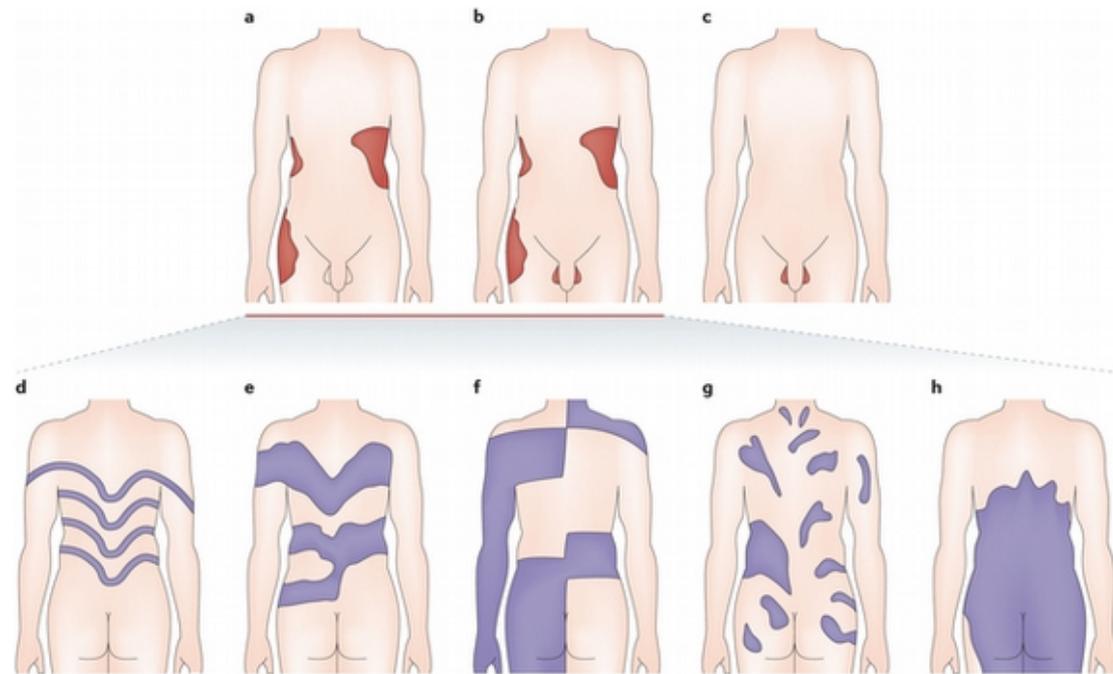
Mosaïcisme somatique

Dans l'hippocampe et le noyau caudé de
3 individus :
7,743 somatic L1 insertions, 13,692
somatic Alu insertions and 1,350 SVA
insertions



Baillie 2011 Nature

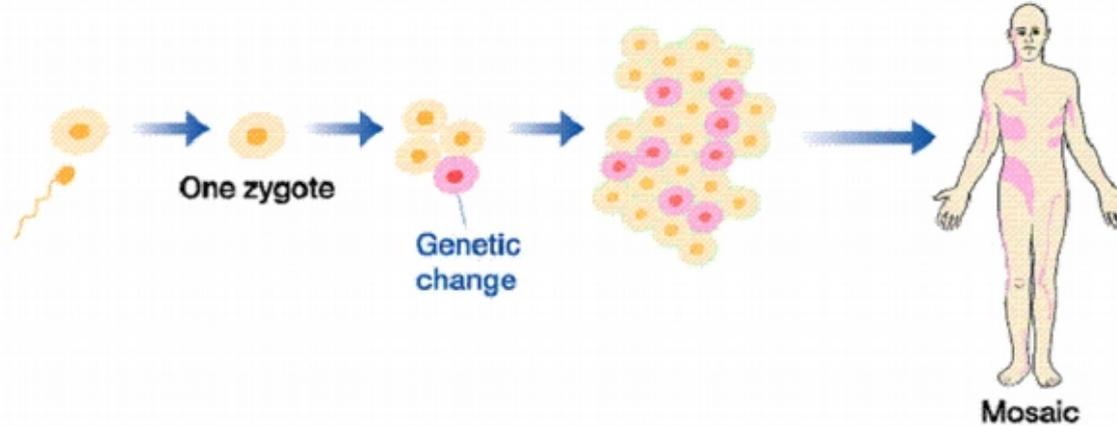
73 somatic CNVs dans 11 tissus de 6 personnes



Nature Reviews | Genetics

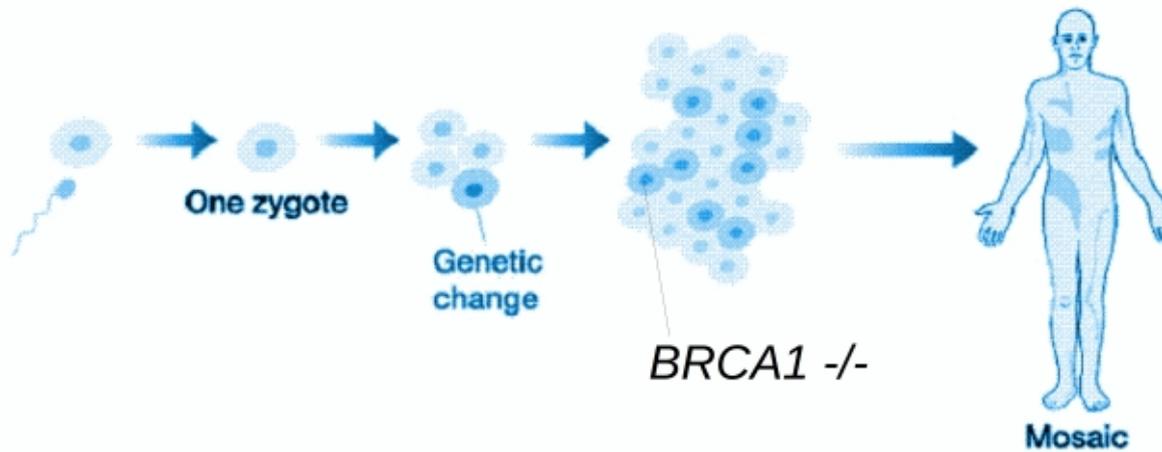
O'Huallachain 2012 PNAS

femme
BRCA1 +/+



10% de chance de développer un cancer du sein durant sa vie

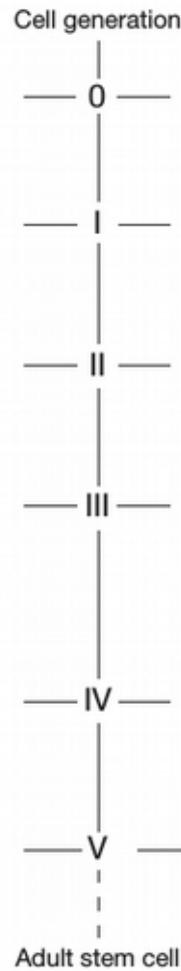
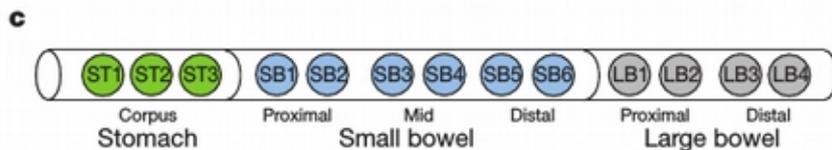
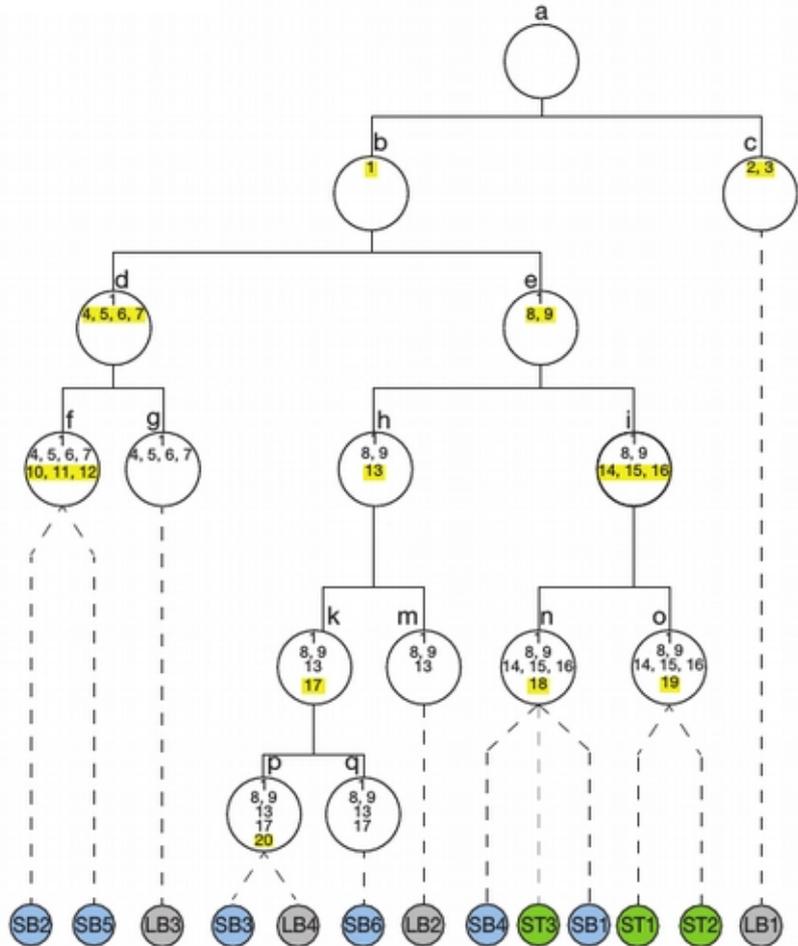
femme
BRCA1 +/-



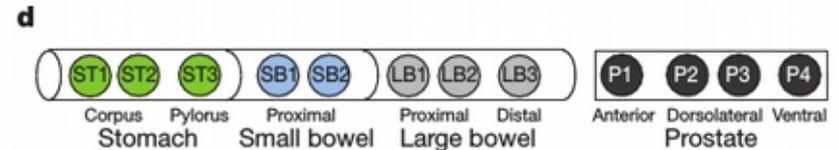
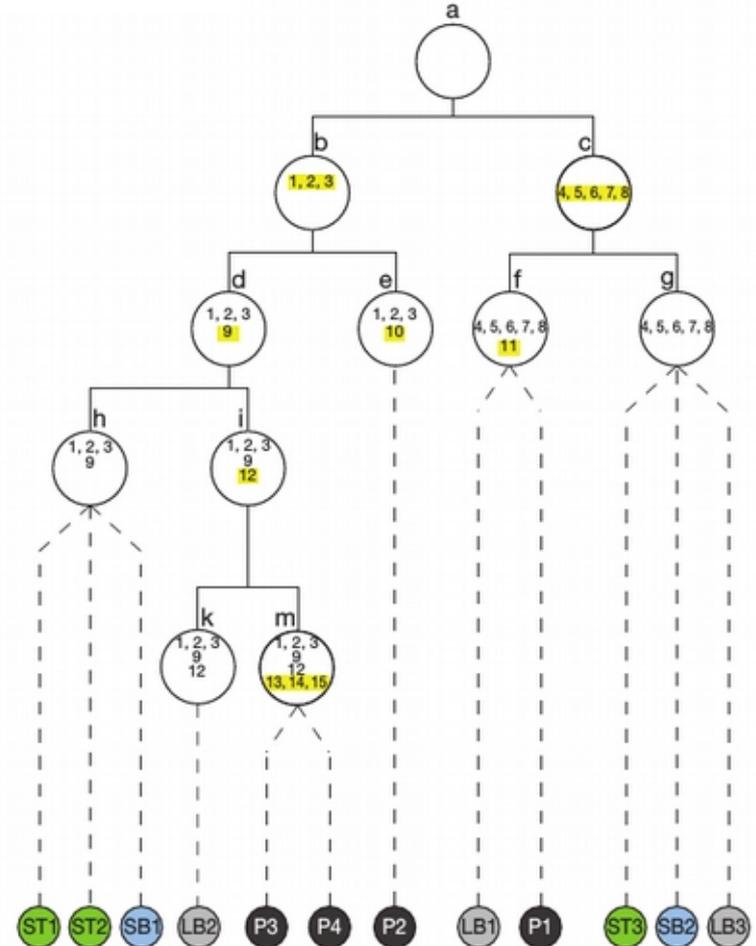
45% de chance de développer un cancer du sein avant 70 ans
Les cellules de ce cancer sont *BRCA1* -/-

Mosaïcisme somatique utilisé pour reconstruire les lignages cellulaires

Souris #1



Souris #2







Welcome to you®

saliva collection kit



NOW WITH
150+
ANCESTRY REGIONS*

*Coming soon to all 23andMe customers

ancestry composition

Camille Bailey

Standard Estimate



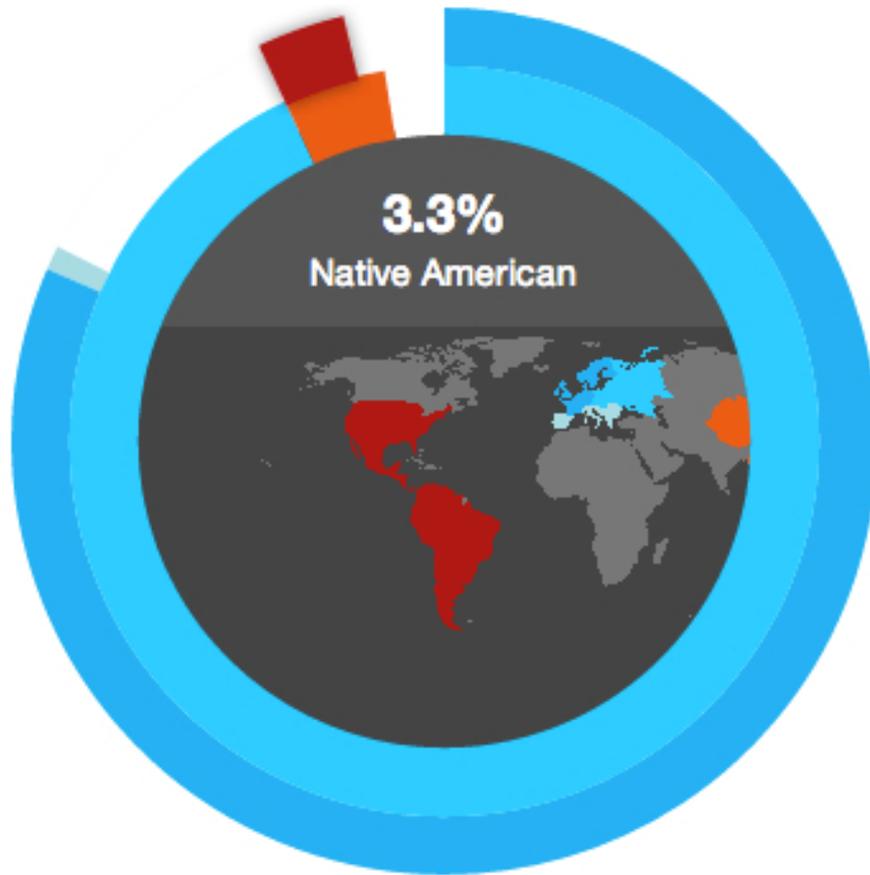
Map View



Regional Resolution



Ancestry Composition tells you what percent of your DNA comes from each of 22 populations worldwide. The analysis includes DNA you received from all of your ancestors, on both sides of your family. The results reflect where your ancestors lived 500 years ago, before ocean-crossing ships and airplanes came on the scene.

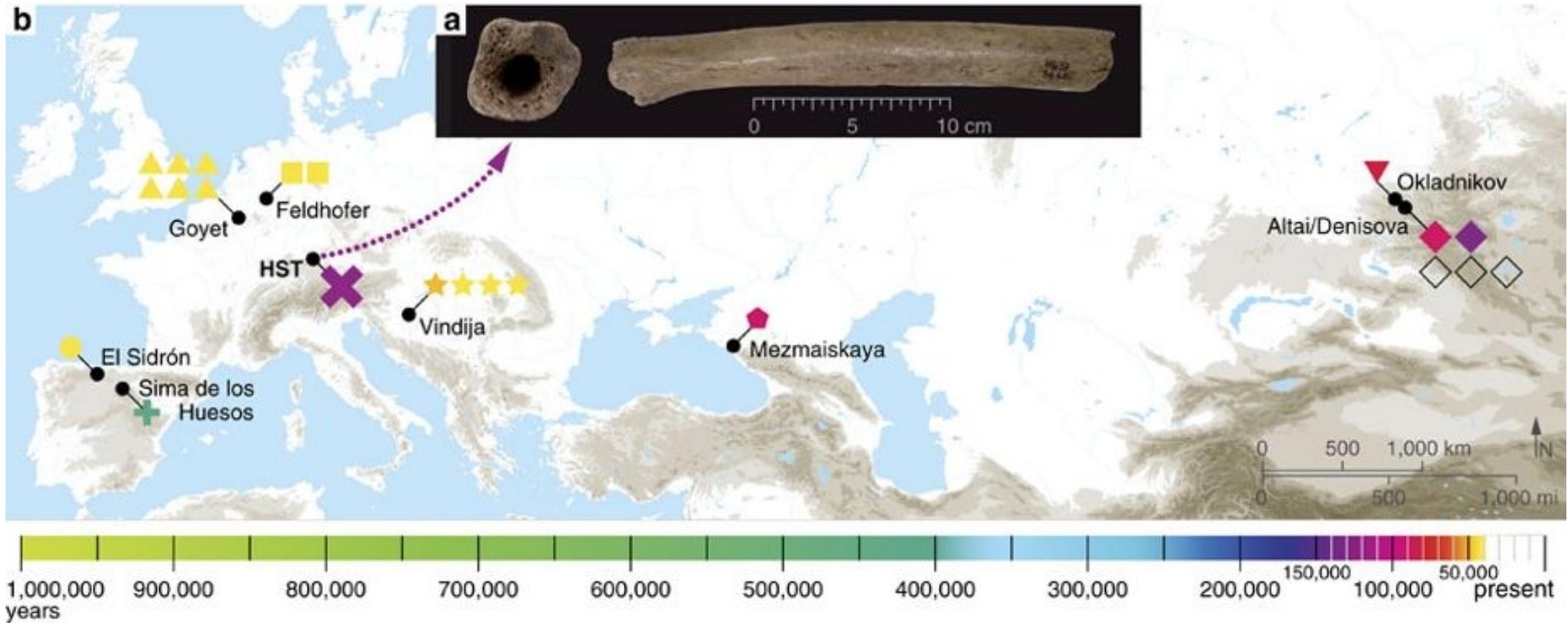


93.0%	European
81.5%	Northern European
0.9%	Southern European
10.6%	Nonspecific European
4.4%	East Asian & Native American
3.3%	Native American
1.2%	Nonspecific East Asian & Nativ...
2.6%	Unassigned
100.0%	Camille Bailey

[show all populations](#)

Reconstruction du génome mitochondrial d'humains archaïques

fémur



Peau, cheveux, santé...

Voici ce que Neandertal nous a vraiment légué

Si notre génome a conservé la trace de notre cousin, comment s'incarne cet héritage au niveau de nos gènes? Deux études américaines viennent de répondre. Avec quelques surprises à la clé...

Par Emilie Rauscher

En 2010, les rumeurs de leur union avaient défrayé la chronique scientifique... Le scandale était venu des laboratoires de paléogénétique du Max-Planck Institut (Allemagne), qui avaient fait d'une pierre deux coups : ils liaient pour la première fois l'ADN de notre cousin perdu, Neandertal, et, par ricochet, en découvraient des traces dans notre propre génome, pourtant estampillé sapiens. La conséquence d'une relation forcément sexuelle.

D'autres travaux avaient suivi. Pour approfondir le sujet : il y

avait eu relations, certes, mais il y a 47 000 à 65 000 ans, à notre sortie d'Afrique, et l'hypothèse d'une orgie généralisée était écartée puisque seul un faible pourcentage d'ADN néandertalien survit en nous.

Assez toutefois pour aiguïser la curiosité des biologistes : de lui à nous, qu'est-ce qui était passé? "Jusqu'ici, nous cherchions plutôt à confirmer qu'il y avait bien eu échange... Maintenant, nous troquons ces fragments à travers tout notre génome!", s'enthousiasme Joshua Akey, généticien à l'université de Washington.

Chronologie

Le dernier ancêtre commun à Neandertal et *Homo sapiens* est vieux de 500 000 ans. Puis, ces deux groupes ont évolué chacun de leur côté : en Europe et en Asie pour le premier, en Afrique pour le second. Si bien que quand ils se sont "retrouvés" il y a 40 000 ans au Moyen-Orient, ils avaient accumulé de nombreuses différences.

Le cas particulier du chromosome X

Il compte 5 fois moins d'apports néandertaliens que les autres chromosomes. Ces fragments ont disparu sous l'effet de la sélection naturelle, sans doute parce qu'ils diminuaient la fertilité des hybrides mâles Neandertal/Sapiens.

■ ADN sapiens
■ Séquences d'ADN néandertalien

Formation des cellules de la peau

Des séquences de régulation néandertaliennes ont été gardées par les Asiatiques de l'Est (66 %) pour le gène *POU2F3*, qui dirige la multiplication des principales cellules de l'épiderme.

Un héritage réparti sur nos 23 chromosomes

Les populations européennes et asiatiques ont conservé des fragments différents de l'ADN de Neandertal. En les rassemblant sur les 23 chromosomes d'un être humain type, il apparaît que près de 40 % de l'ADN de notre cousin est passé dans celui de notre espèce. Et de premières séquences de gènes ont été identifiées, dévoilant les fonctions sous influence de Neandertal.



Dégradation des lipides

Chez les Européens, 38 gènes sur 19 de nos chromosomes, impliqués dans l'utilisation des lipides par le cerveau, possèdent des apports néandertaliens.

Constitution de la peau, des ongles, des cheveux

Plusieurs gènes *KRT* liés à la production de protéines fibreuses (les kératines) ont un fort apport néandertalien.

Développement des maladies auto-immunes

Des variants néandertaliens sur les chromosomes 7, 9, 10, 11 pourraient être associés à un risque de maladies auto-immunes (lupus, cirrhose biliaire, maladie de Crohn...).

Pigmentation de l'épiderme

Certaines séquences néandertaliennes sont conservées par les Européens (70 %) pour réguler l'expression du gène *BNC2*, qui influe sur le niveau de pigmentation de la peau.

Renforcement du système immunitaire

Les variations apportées par Neandertal y ont été conservées par les 200 gènes HLA de notre système immunitaire. Cette diversification est particulièrement utile pour reconnaître un maximum de pathogènes.

Altération de la spermatogénèse

Le gène *SPATA18* est un des rares gènes actifs lors de la spermatogénèse à avoir un apport néandertalien.

Protection contre les UV

Dix-huit gènes importants dans la protection contre les UV, dont *HYAL2*, sont touchés chez les Asiatiques. Il y a 49 % de séquences d'origine néandertalienne chez les Japonais et 66 % chez les Chinois du Sud.

Modification du métabolisme

Certains processus métaboliques cellulaires, comme ceux dirigés par le gène *SPA1L2*, sont modifiés par des variants néandertaliens.

Qu'est-ce qui fait

- qu'une entité biologique est unique ?

unicité

- qu'une entité biologique est identique à une autre ?

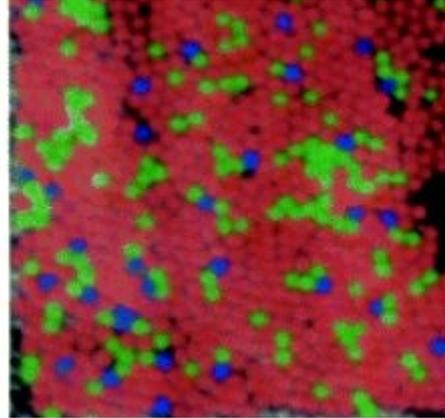
catégorisation

- qu'on peut suivre et délimiter une entité dans le temps et l'espace ?

individu, identité diachronique, synchronique

**Comment distinguer
une entité vivante
de toutes les autres ?**

La biométrie

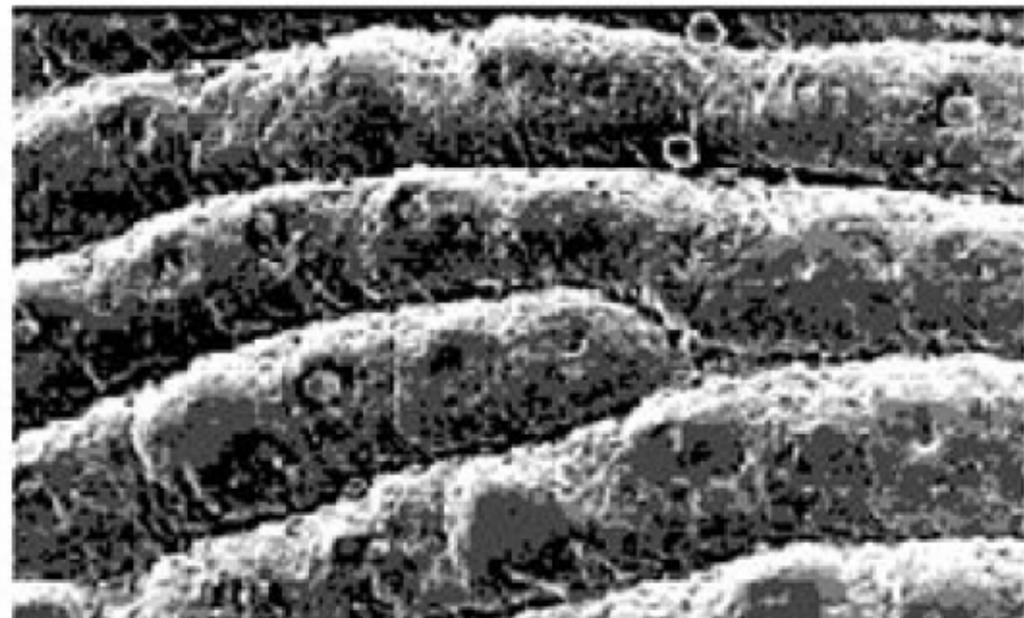


ear shape, neuron connectivity, olfactory receptor gene expression, X inactivation pattern, organ cell number and size...

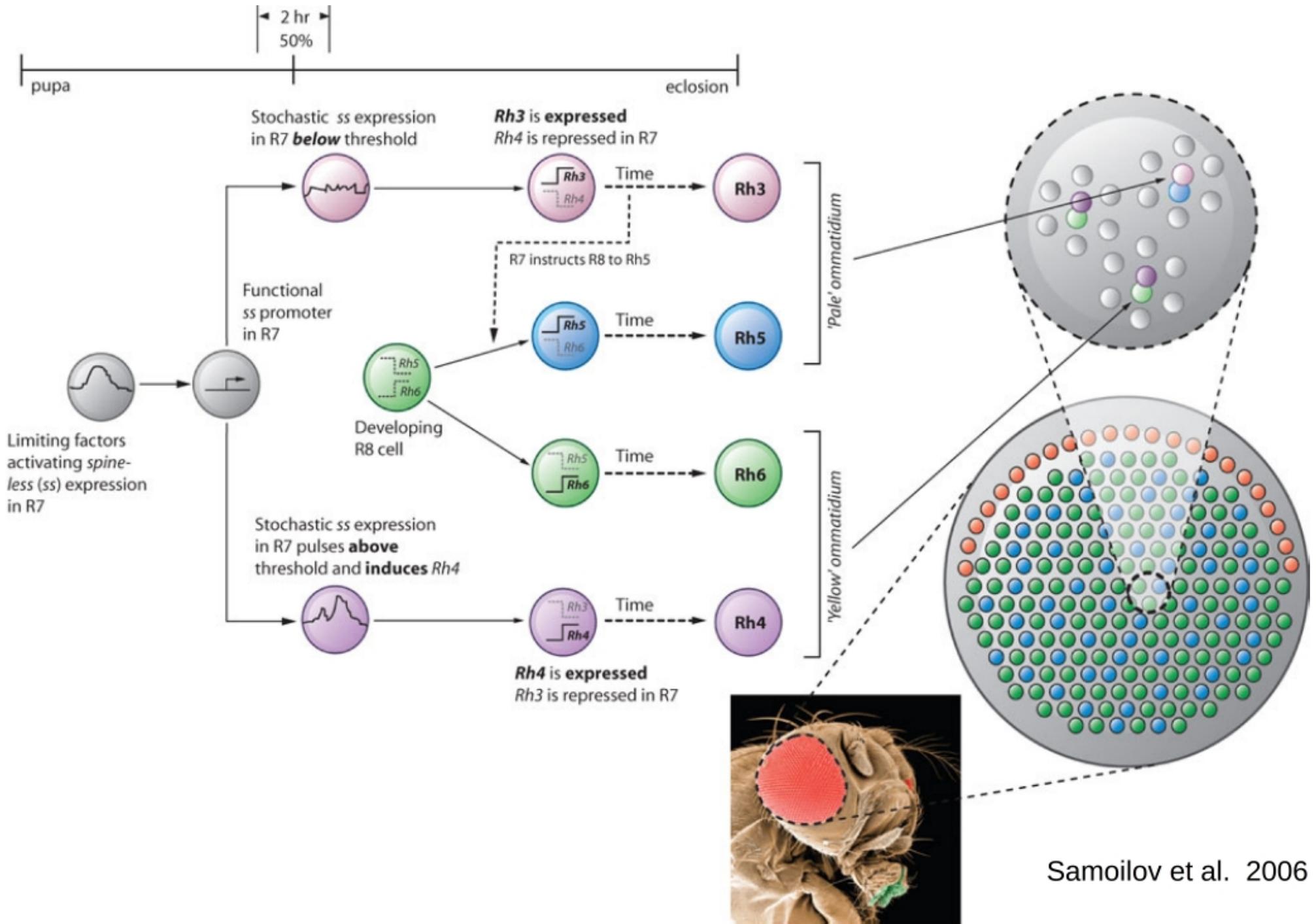
Differences between twins

immune system cells, gait, arms crossing, voice, heart beat, brain waves...

frappe du clavier



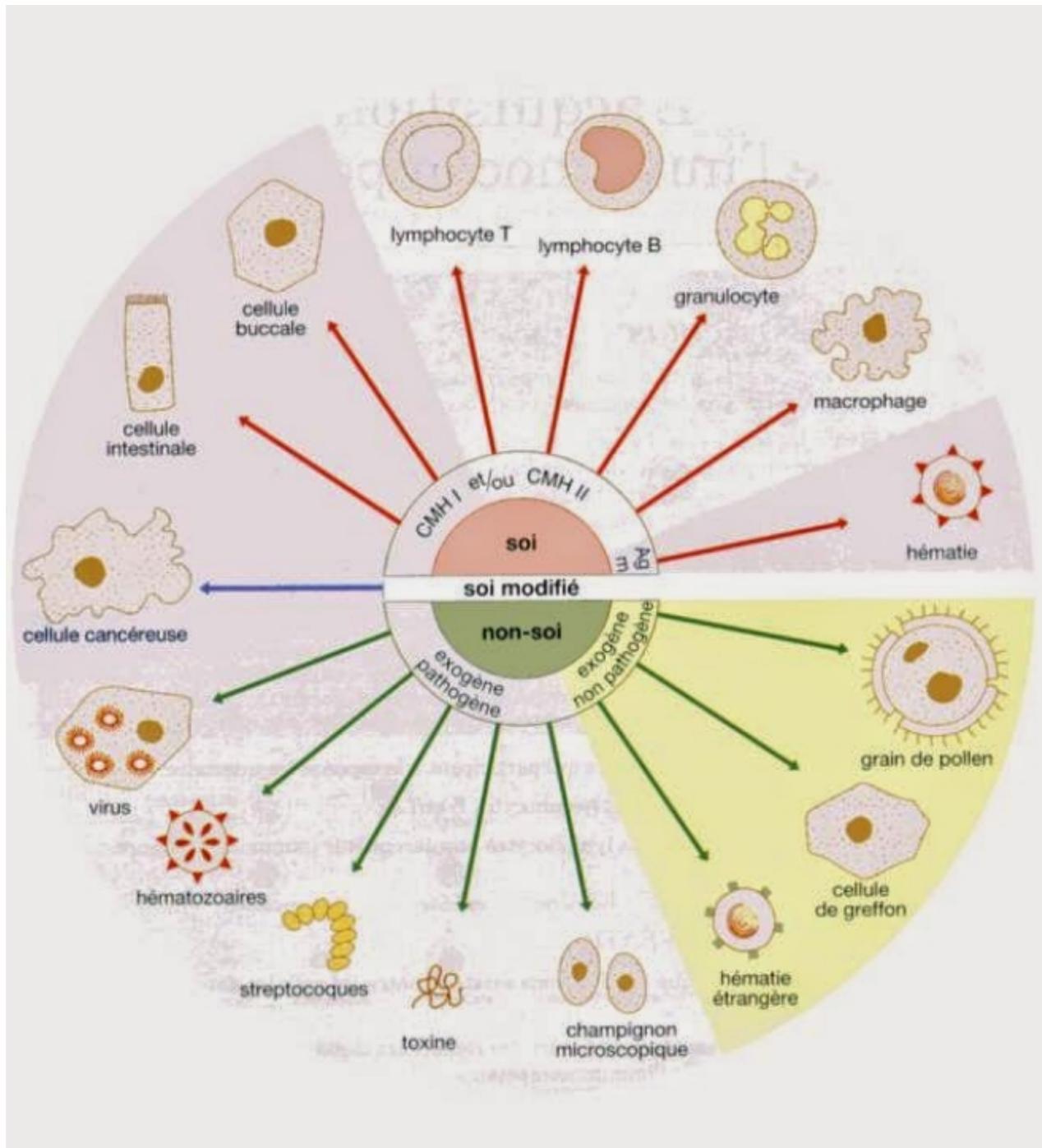
Bruit développemental : l'oeil de mouche



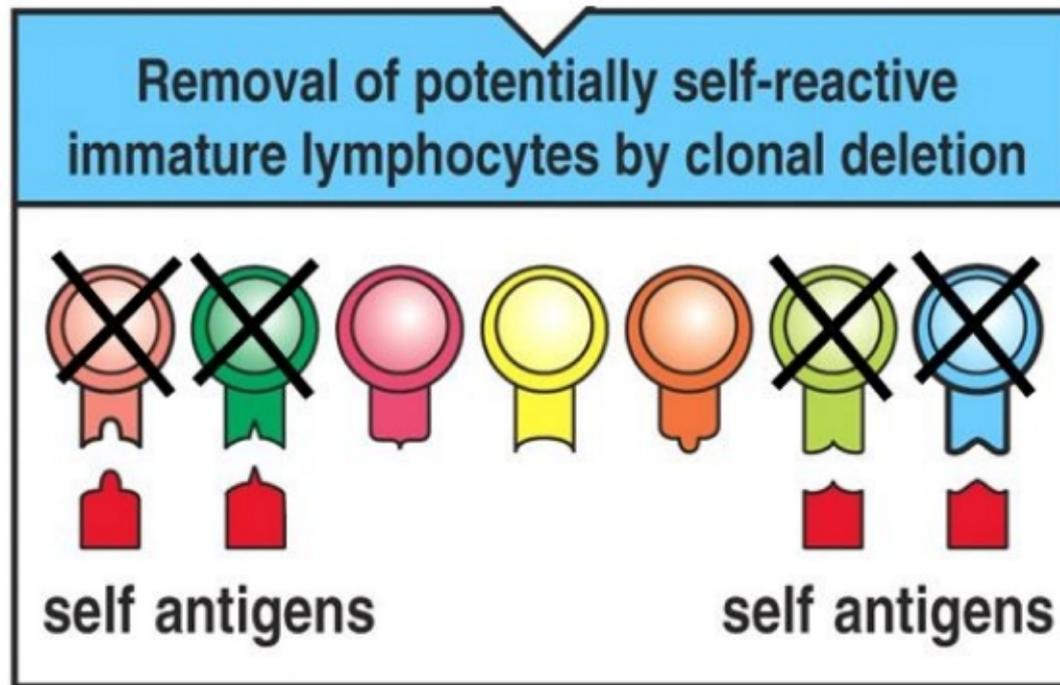
L'empreinte parentale



Soi et non-soi en immunologie



Tolérance innée vis-à-vis des antigènes du Soi propres à l'individu

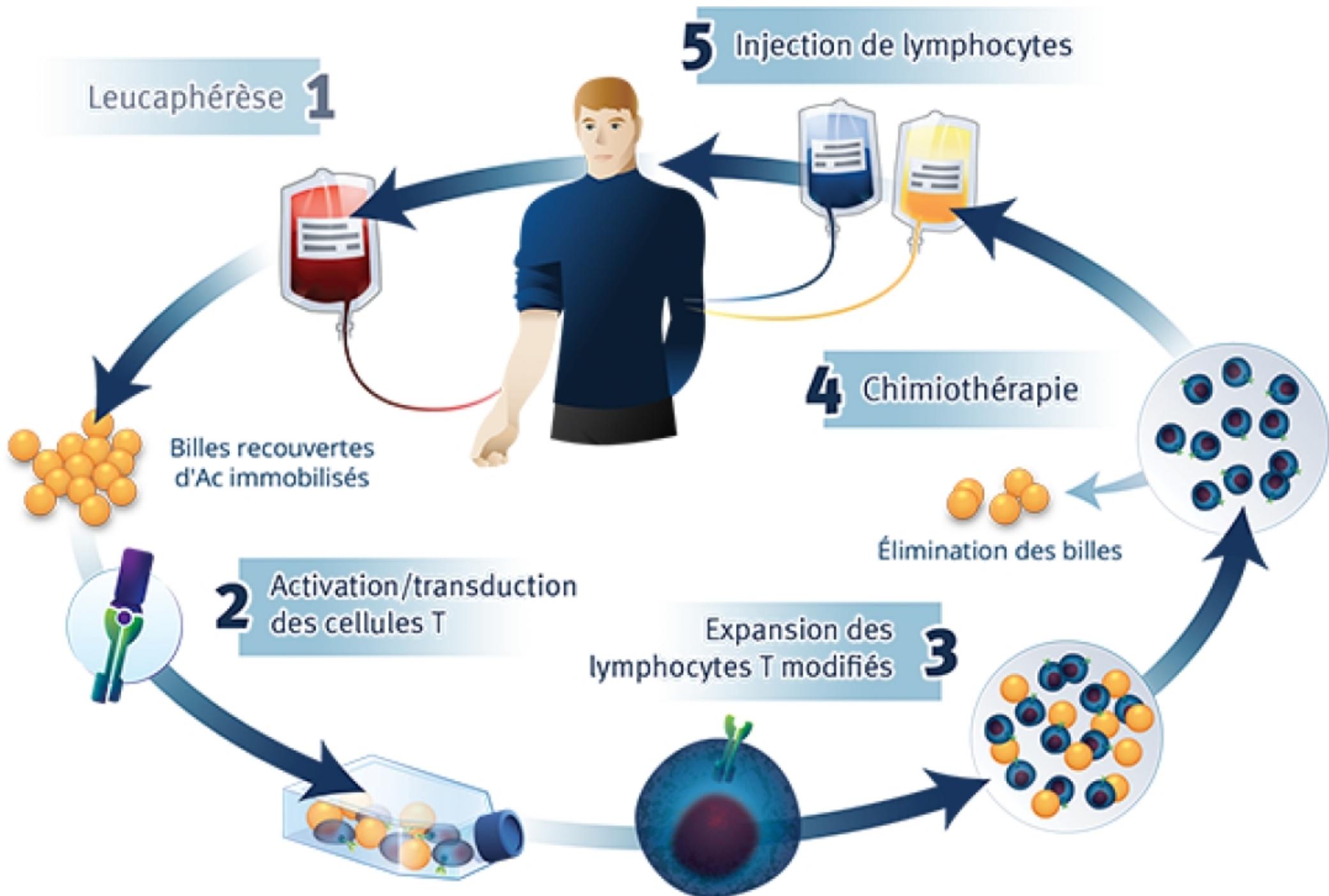


Les lymphocytes exprimant des récepteurs à l'antigène pour les molécules du Soi sont éliminés (délétion) au cours de la maturation lymphocytaire

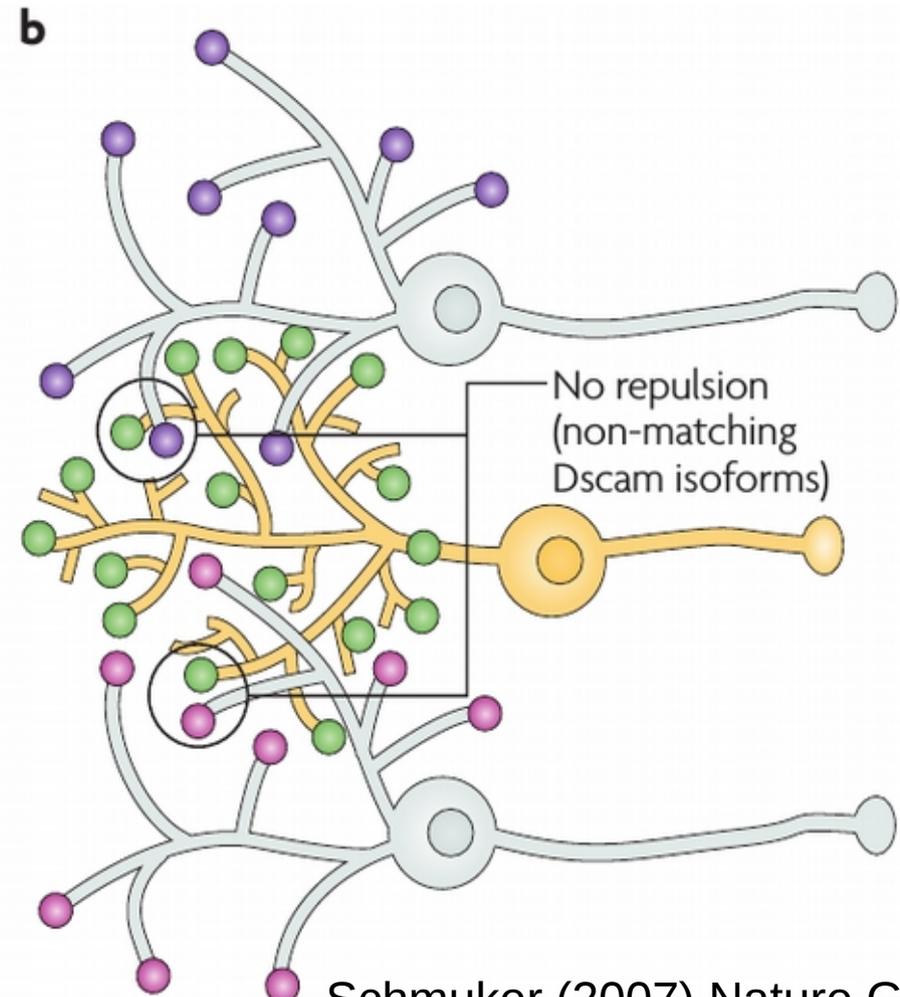
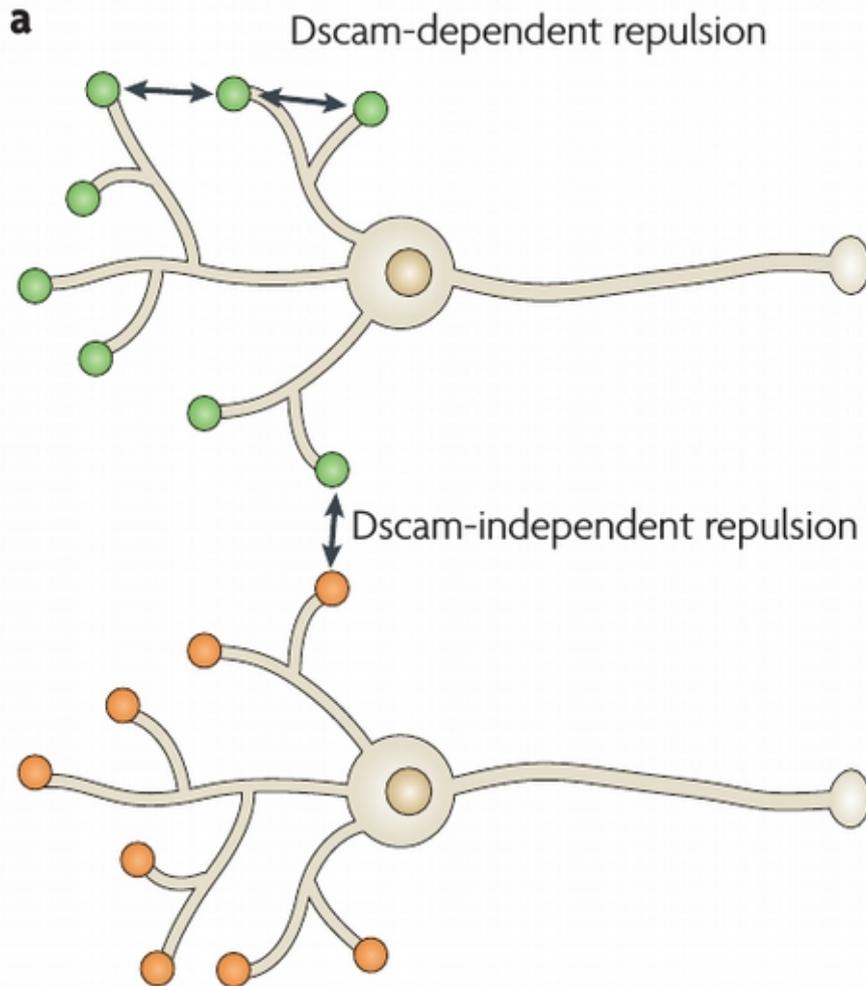
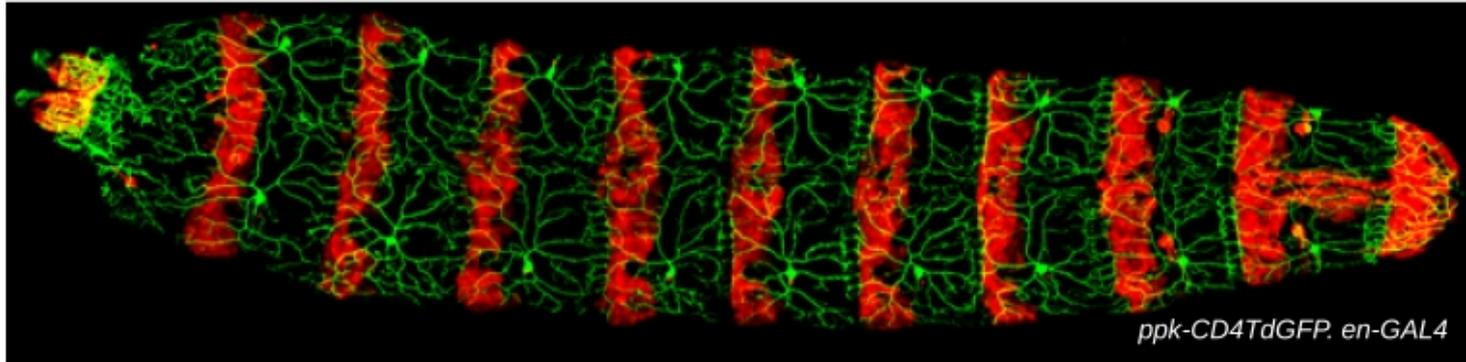
Figure 1-14 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Seuls survivent les clones dont les récepteurs sont spécifiques d'antigènes exogènes (non-soi) susceptibles d'entrer en contact avec l'individu au cours de sa vie.

Thérapie anticancéreuse : cellules CAR-T

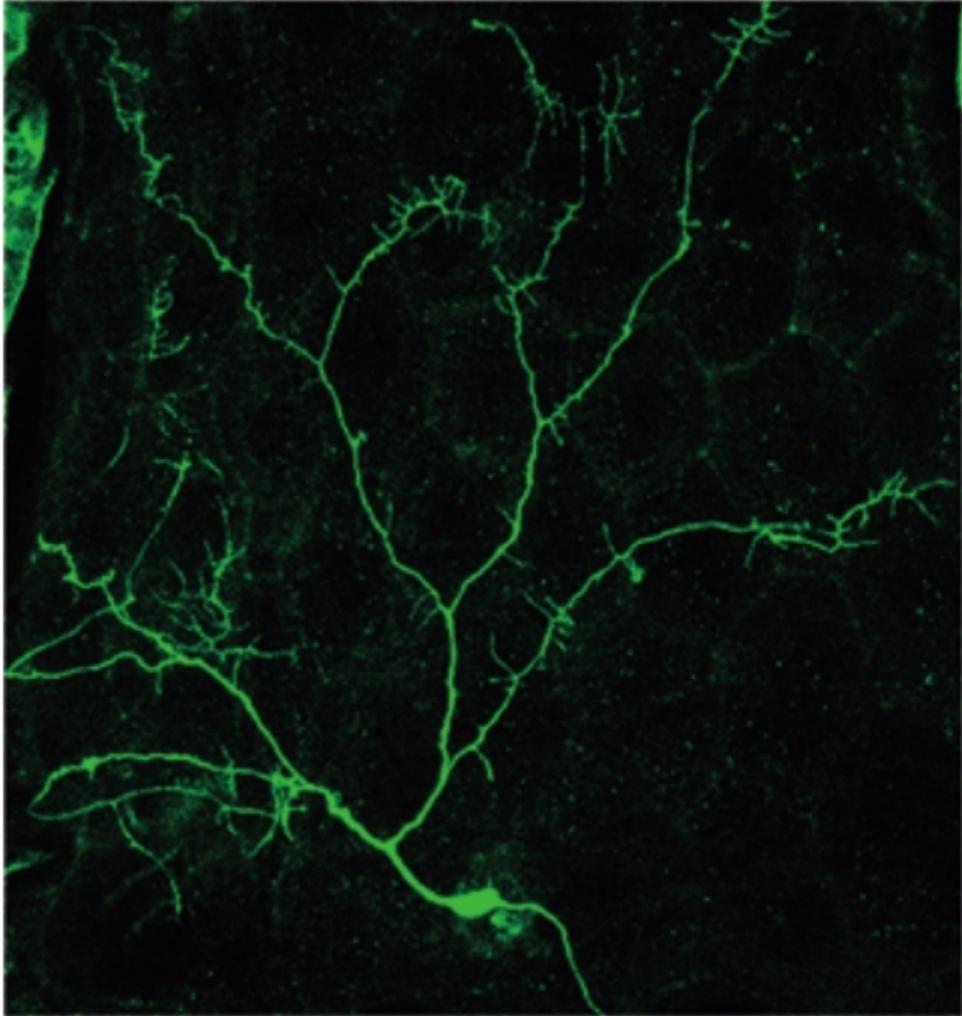


Reconnaissance du *soi* au niveau cellulaire

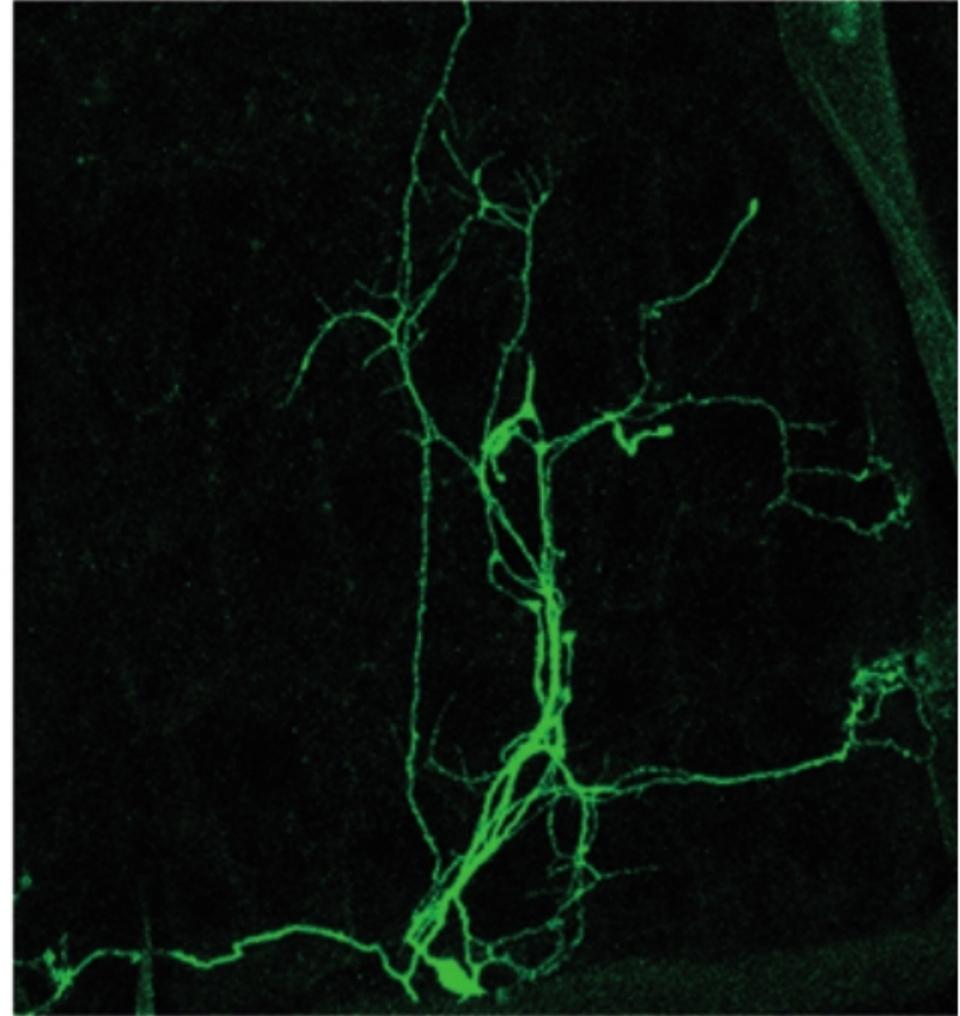


Neurone ddaF

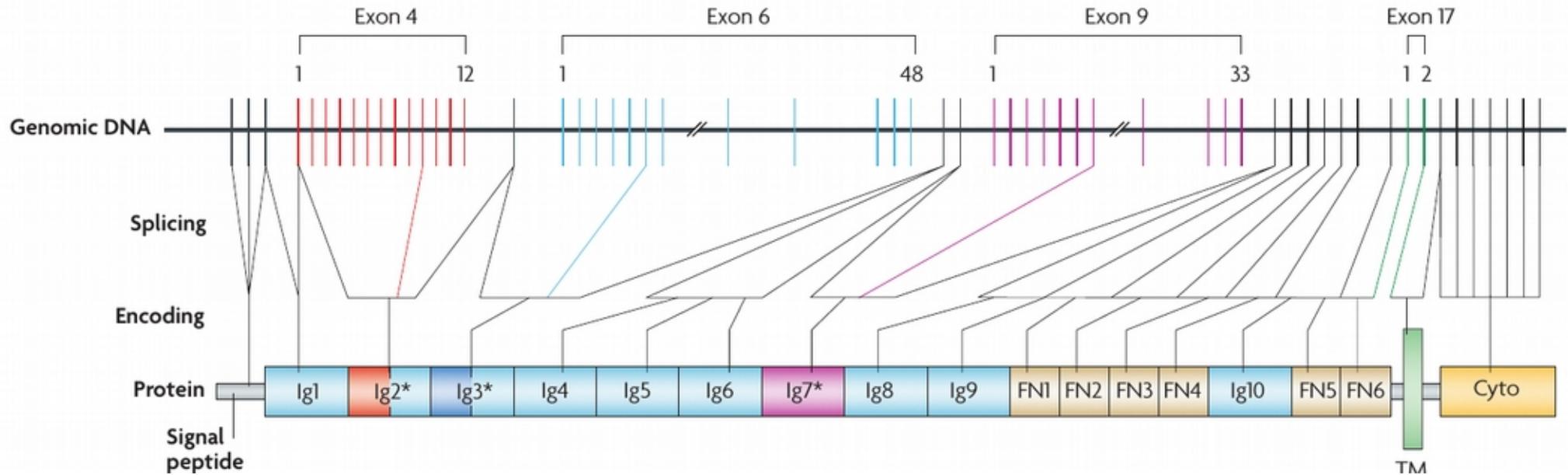
sauvage



Mutant *Dscam*



Un gène, 19000 protéines différentes



Reconnaissance du *soi* chez une colonie



Conclusion

Origine de l'unicité des entités vivantes

- mécanismes aléatoires
- non transmis par les parents
- non prédictibles

Quels sont les caractéristiques d'une entité vivante qui permettent de la classer dans certaines catégories?

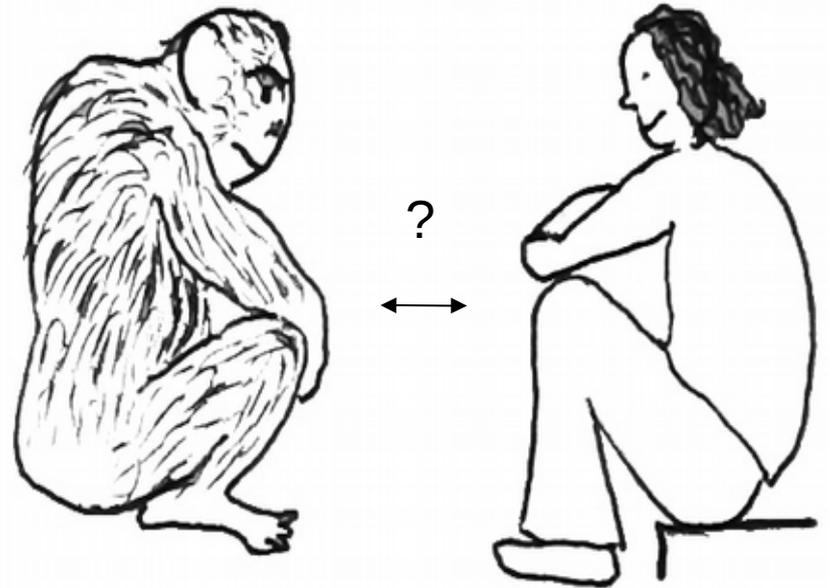
Comment sont-elles déterminées?

Comparaison

entre individus



entre espèces

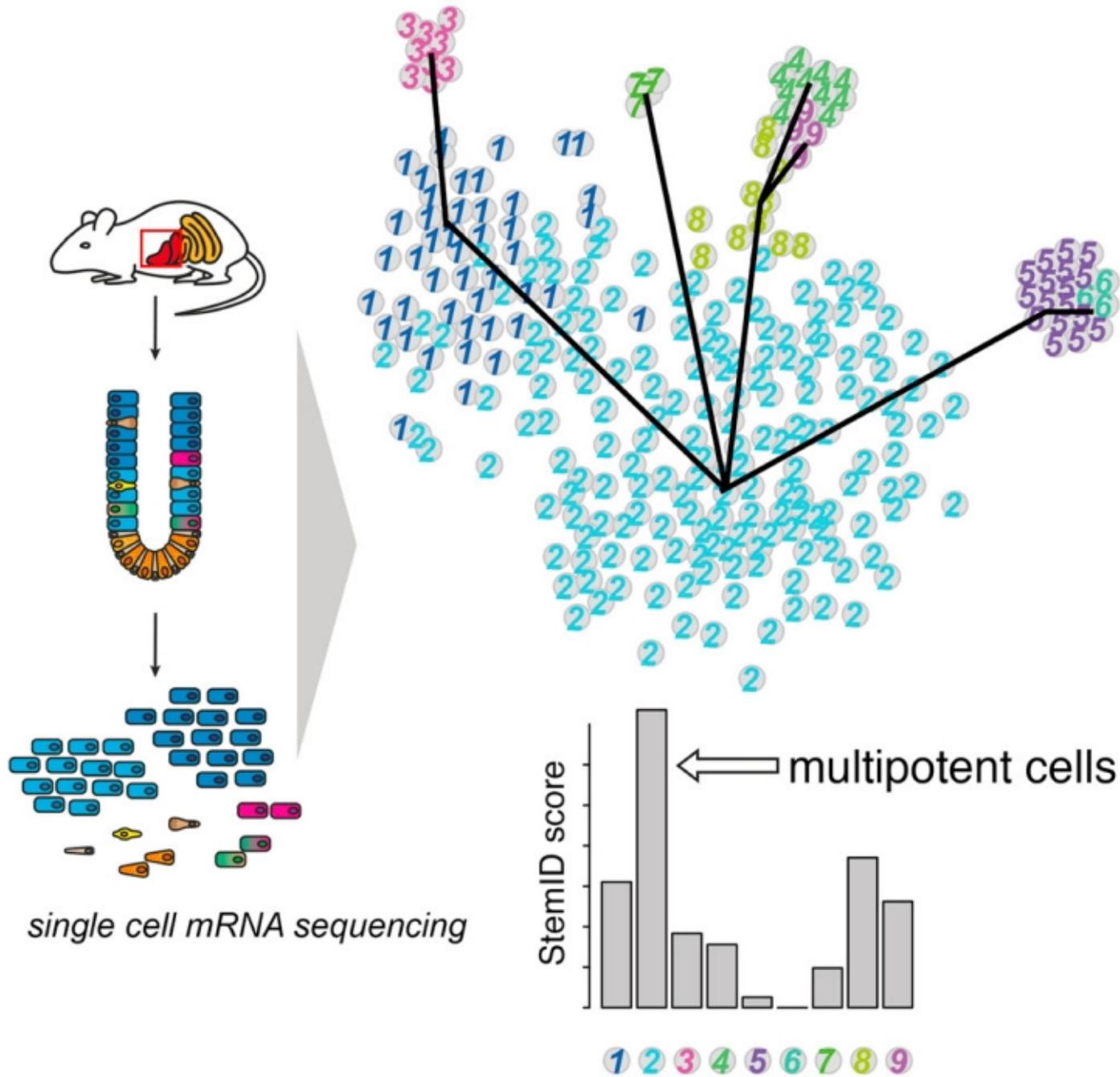


traits de caractères visibles, mesurables



critères sous-jacents opérationnels

Identité cellulaire ↔ Niveau d'expression des gènes



Distinction mâle/femelle

Chromosomes

Hormones

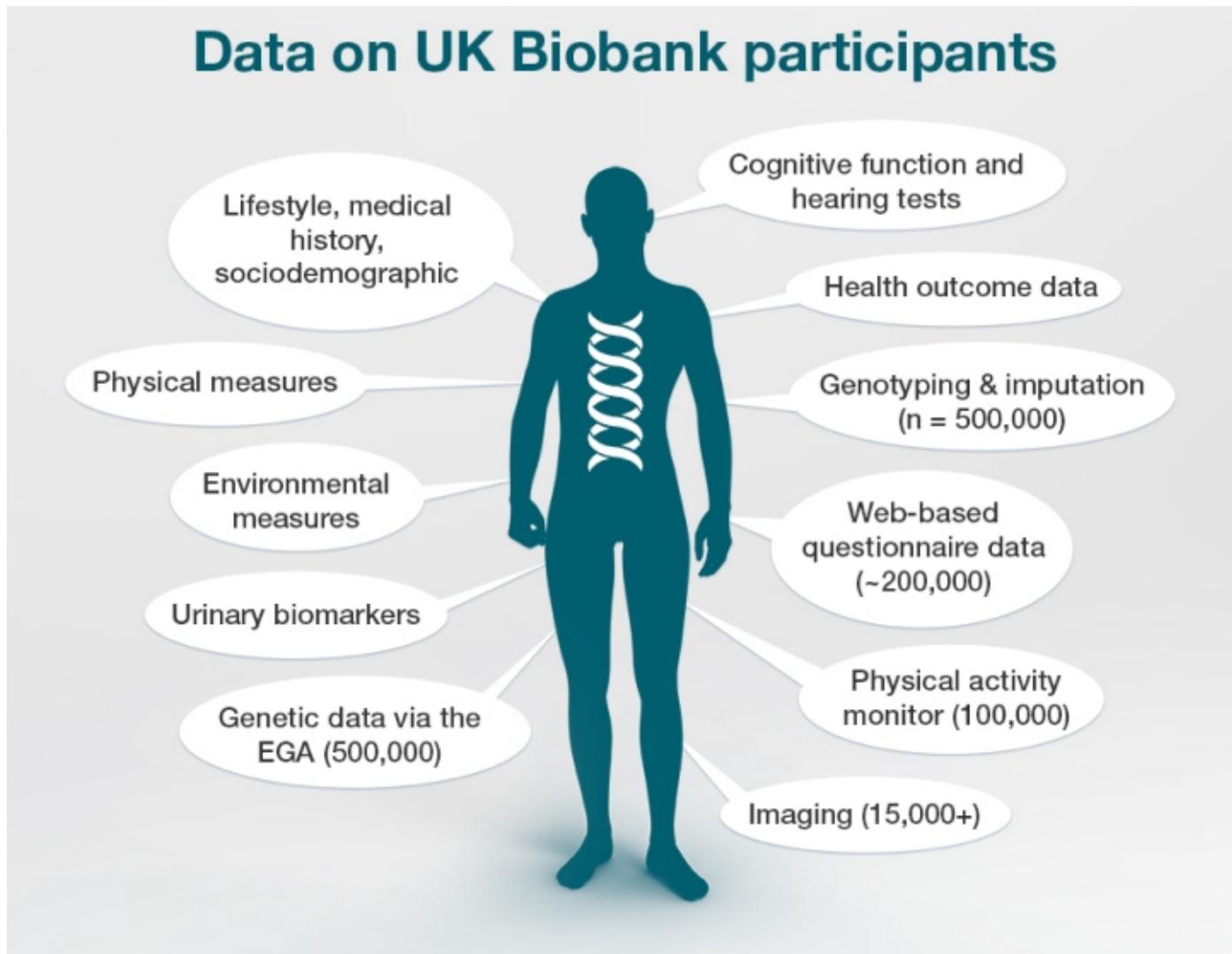
Cellules reproductrices produites

Tissu reproducteur

Organes reproducteurs, organes sexuels secondaires

Organisme (voix, comportement)

chez 652 des 500 000 personnes testées
(soit 0,1% des individus):
le nombre de chromosomes sexuels
ne correspond pas au sexe morphologique



Phénotype

= caractères observables d'un individu

Génotype

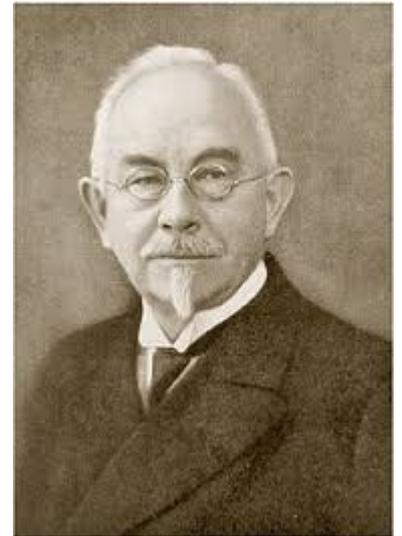
= matériel génétique transmissible

= ADN ou ARN

“The view of natural inheritance as realized by an act of transmission, viz., the transmission of the parent's (or ancestor's) personal qualities to the progeny, is the most naive and oldest conception of heredity.”

“All "types" of organisms, distinguishable by direct inspection or only by finer methods of measuring or description, may be characterized as "**phenotypes**.”

“ A "**genotype**" is the sum of all the "genes" in a gamete or in a zygote.”



Johansen 1911



SUPERIOR DNA

from **MASSEY FERGUSON**
www.masseyferguson.com/dna

- World class engineering and manufacturing**
- ▶ Ground breaking research and technology
 - ▶ Exceptional range of Global agricultural machinery
 - ▶ Outstanding Dealer and Parts Network, backed AGCO Finance support
 - ▶ Superior DNA sets Massey Ferguson apart



MASSEY FERGUSON is a member brand of AGCO

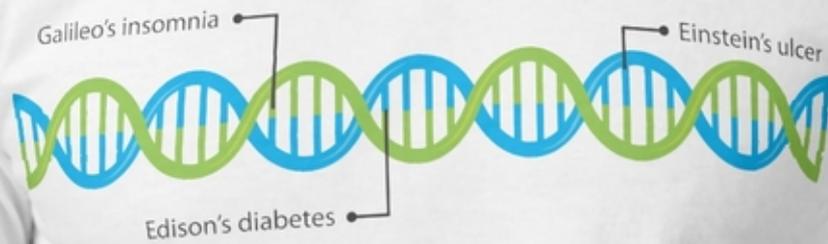


MASSEY FERGUSON is a member brand of VYCO



- ▶ Superior DNA sets Massey Ferguson apart
- ▶ Ground breaking research and technology
- ▶ Exceptional range of Global agricultural machinery
- ▶ Outstanding Dealer and Parts Network, backed AGCO Finance support
- ▶ Superior DNA sets Massey Ferguson apart





GREATNESS IS IN MY DNA
GOLDEN HELIX™

La panthère noire



changement de
1 nucléotide

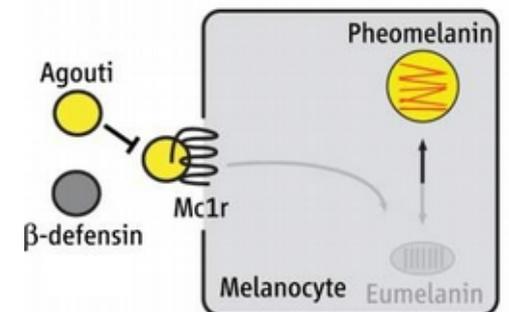
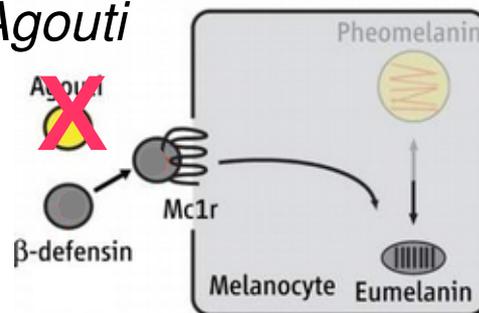


La panthère noire

Schneider 2012



changement de
1 nucléotide
dans le gène
Agouti





léopard

GCAAGCCGCCGGCGCCCGCCTGCTGCGACCCGTGCGCCTCC
CGTTCGGCGGGCCGCGGGCGGACGACGCTGGGGCACGCGGAGG

S C K P P A P A C C D P C A S ...

panthère noire

GCAAGCCGCCGGCGCCCGCCTG**A**TGCGACCCGTGCGCCTCC
CGTTCGGCGGGCCGCGGGCGGACT**T**ACGCTGGGGCACGCGGAGG

S C K P P A P A **STOP**

Le code génétique

deuxième lettre

première lettre

TTT	TCT	TAT	TGT
TTC	TCC	TAC	TGC
TTA	TCA	TAA	TGA
TTG	TCG	TAG	TGG
CTT	CCT	CAT	CGT
CTC	CCC	CAC	CGC
CTA	CCA	CAA	CGA
CTG	CCG	CAG	CGG
ATT	ACT	AAT	AGT
ATC	ACC	AAC	AGC
ATA	ACA	AAA	AGA
ATG	ACG	AAG	AGG
GTT	GCT	GAT	GGT
GTC	GCC	GAC	GGC
GTA	GCA	GAA	GGA
GTG	GCG	GAG	GGG

troisième lettre

La panthère noire

Schneider 2012



Agouti



Couleur du
corps

Agouti normal



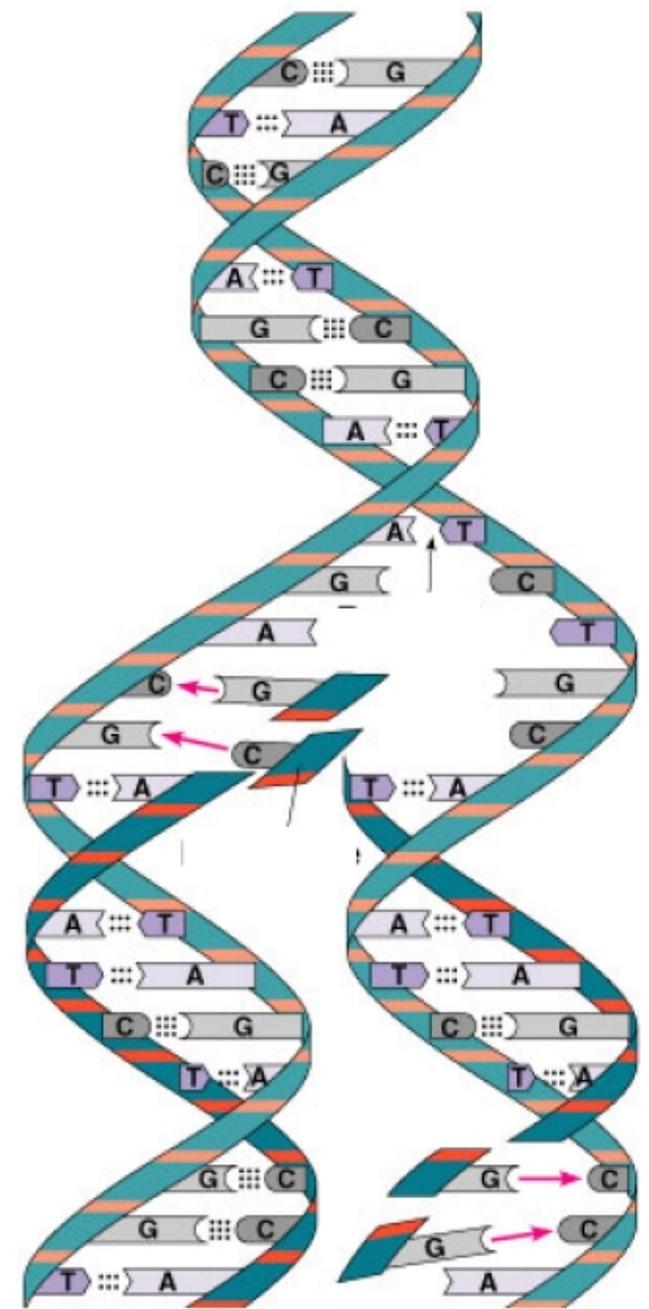
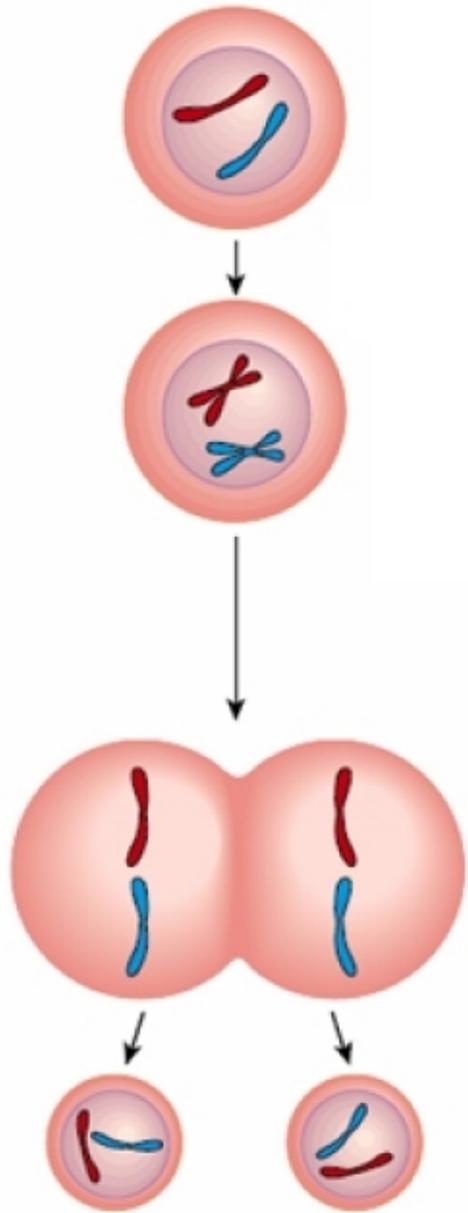
Agouti stop



Panthère tâchetée

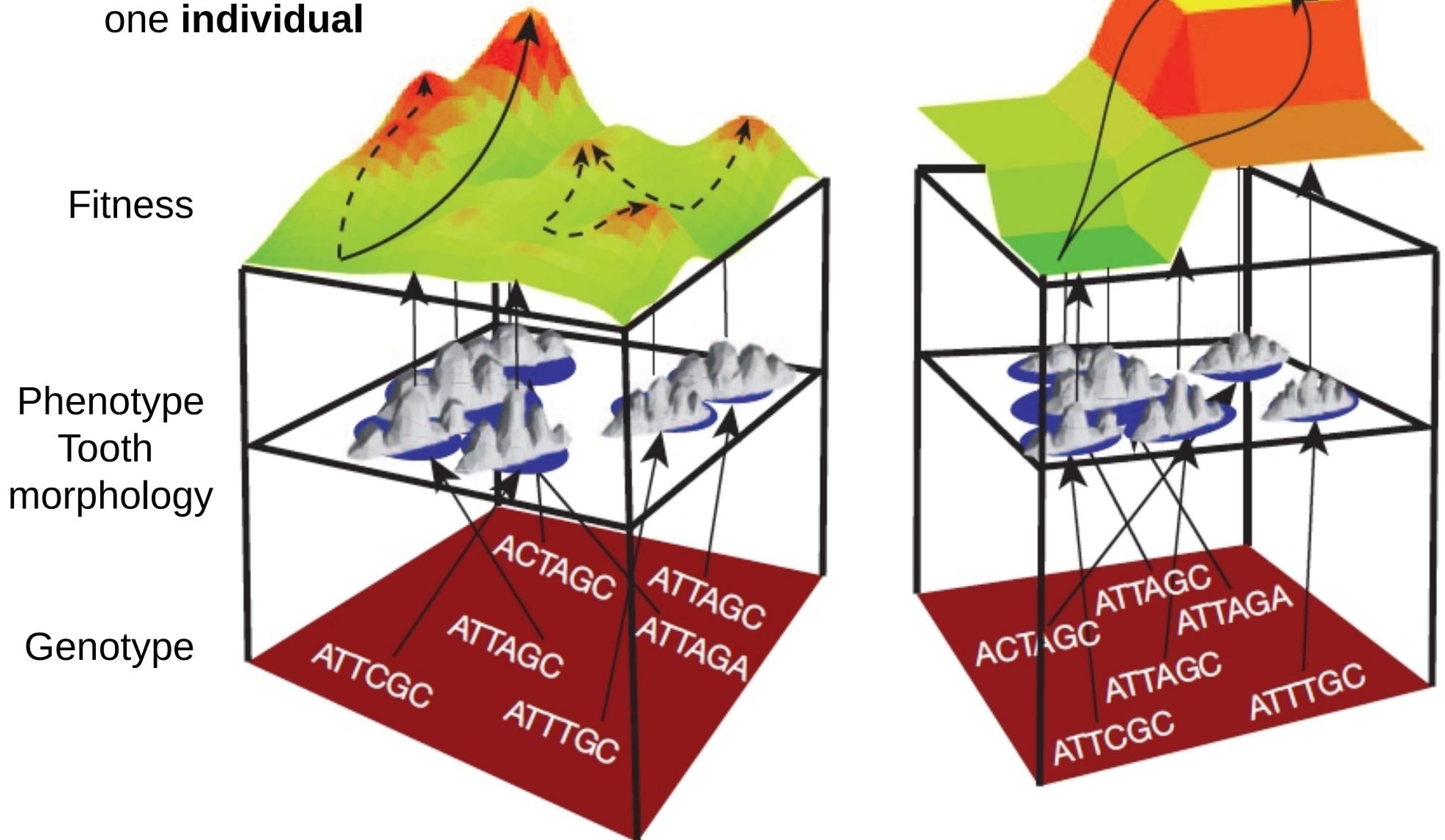


Panthère noire

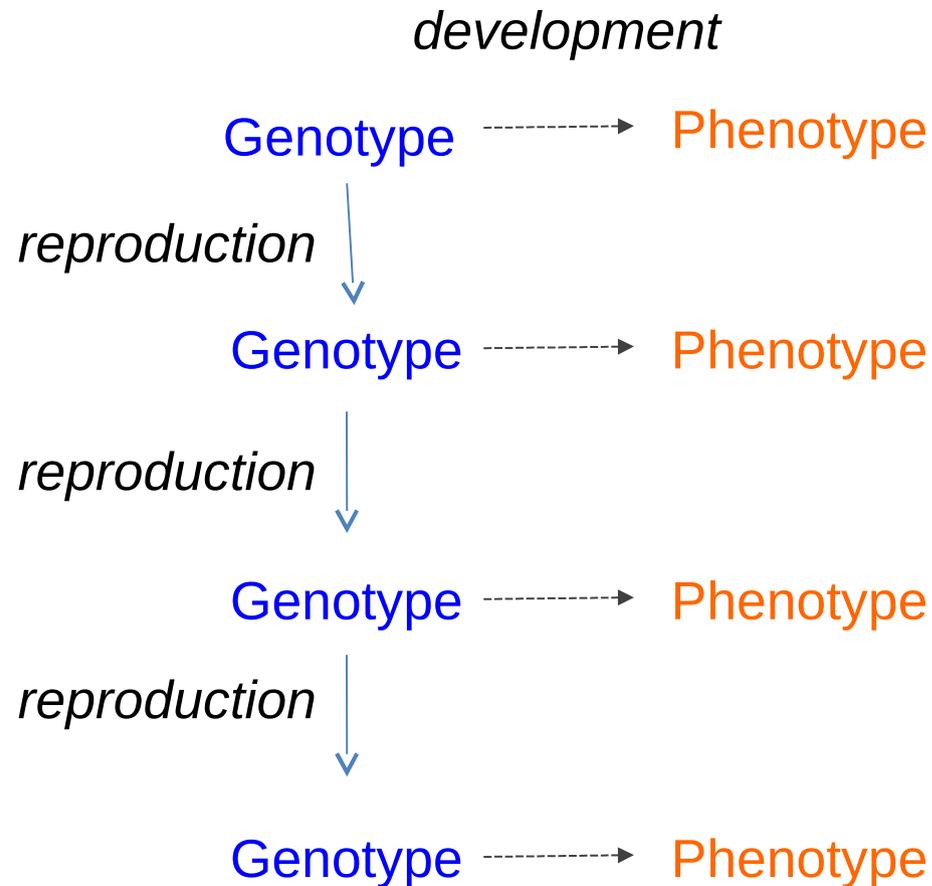


The genotype-phenotype-fitness map

Here a dot represents one **individual**



A simplistic view



Heritable traits are not always due to genes

The genotype does not determine entirely the phenotype

The genotype cannot replicate by itself

Genotype and phenotype imply variation

Genotype = “the genetic makeup of an organism that determines a specific phenotype (trait), from one generation to the next, and potentially throughout the population”.

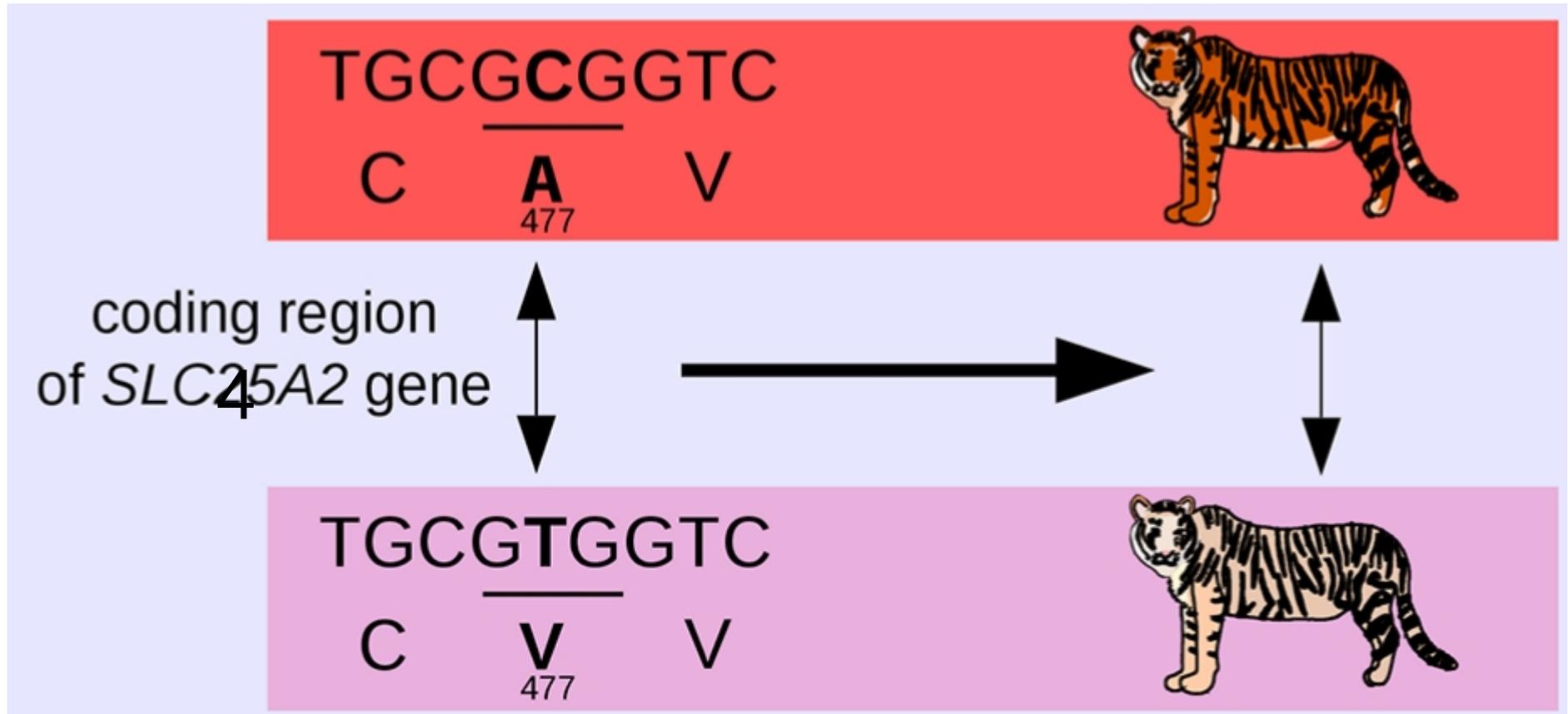
Report of the National Academy of Sciences on gene drive, 2016



NO!

**The genotype-phenotype connection
is about differences**

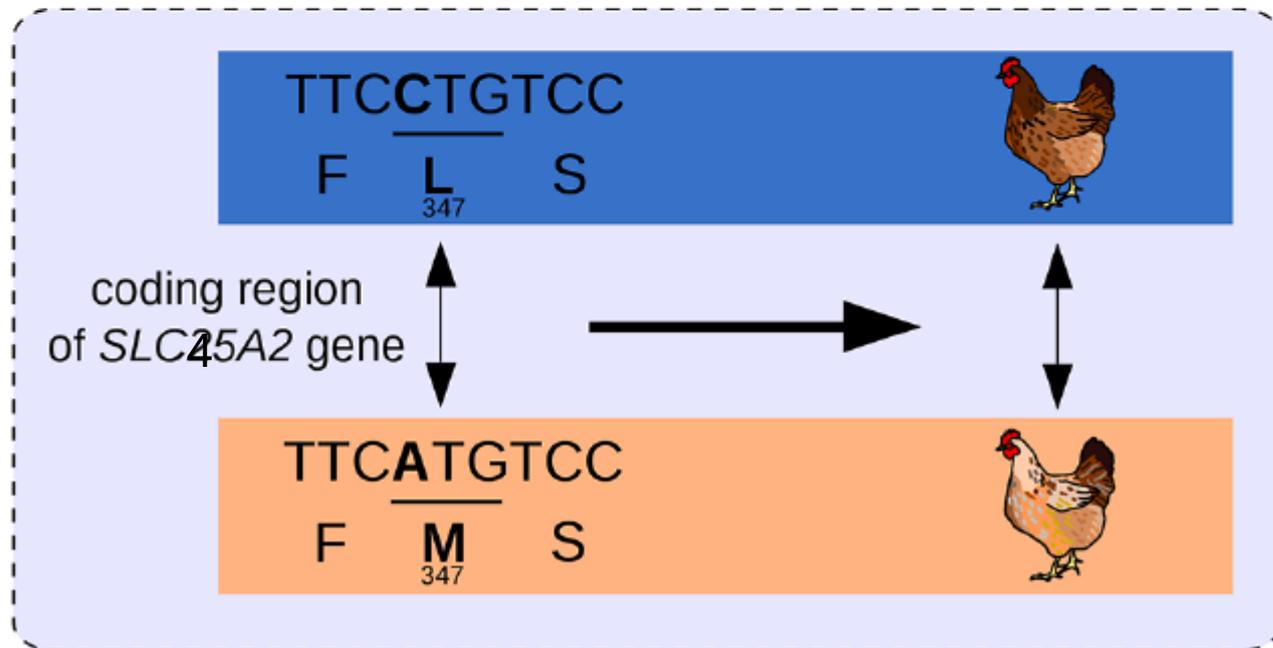
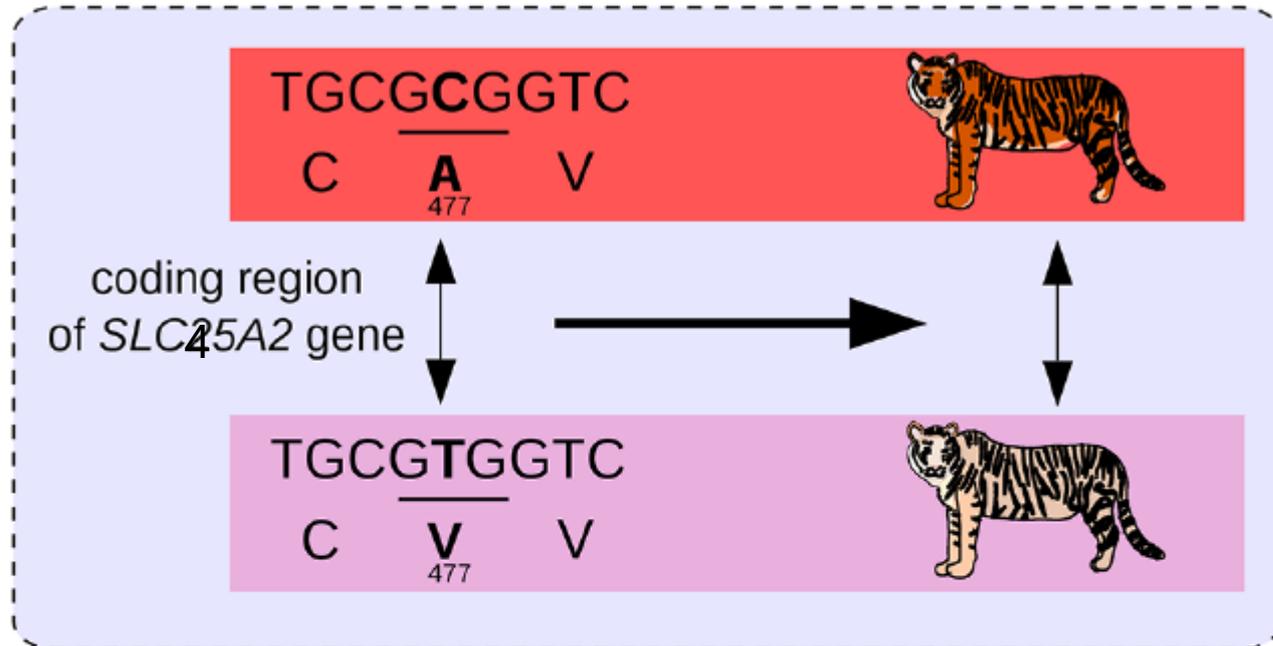
a Genetic **VARIATION** causing a Phenotypic **VARIATION**



Xu et al 2013 Current Biology

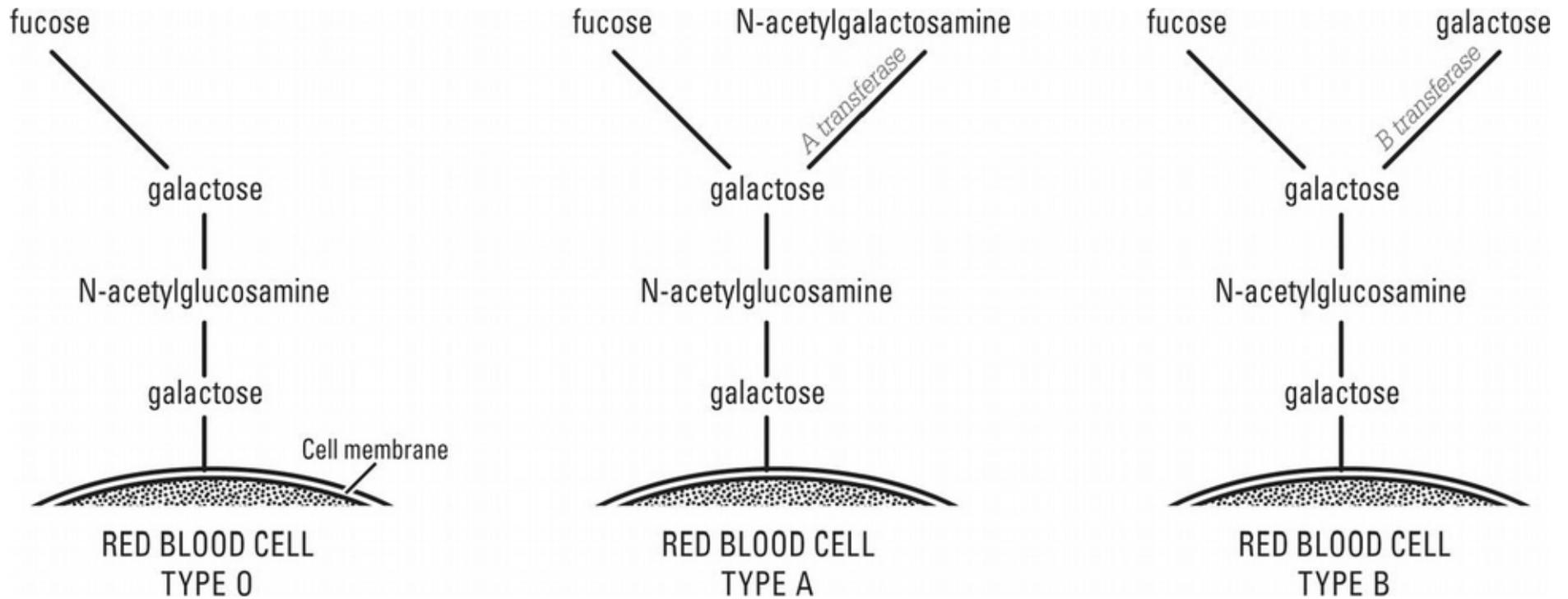
Orgogozo et al 2015 Frontiers Genetics

Evolution répétée



Also in:
Humans
Horses
Quails
Chickens
Mice
Pigeons

Groupes sanguins A et B

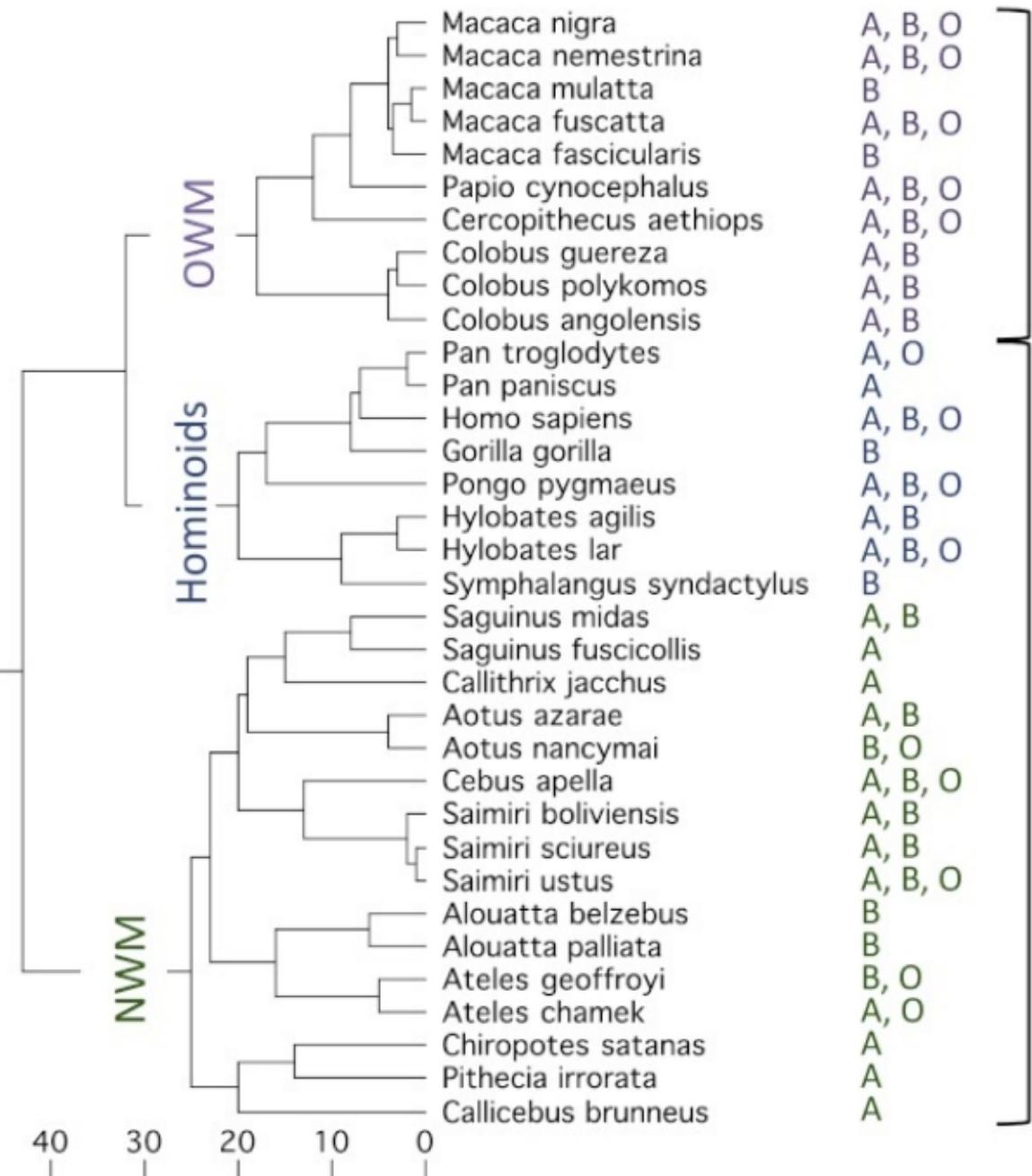


Un changement de 2 lettres

ABO polymorphism

Genetic basis:

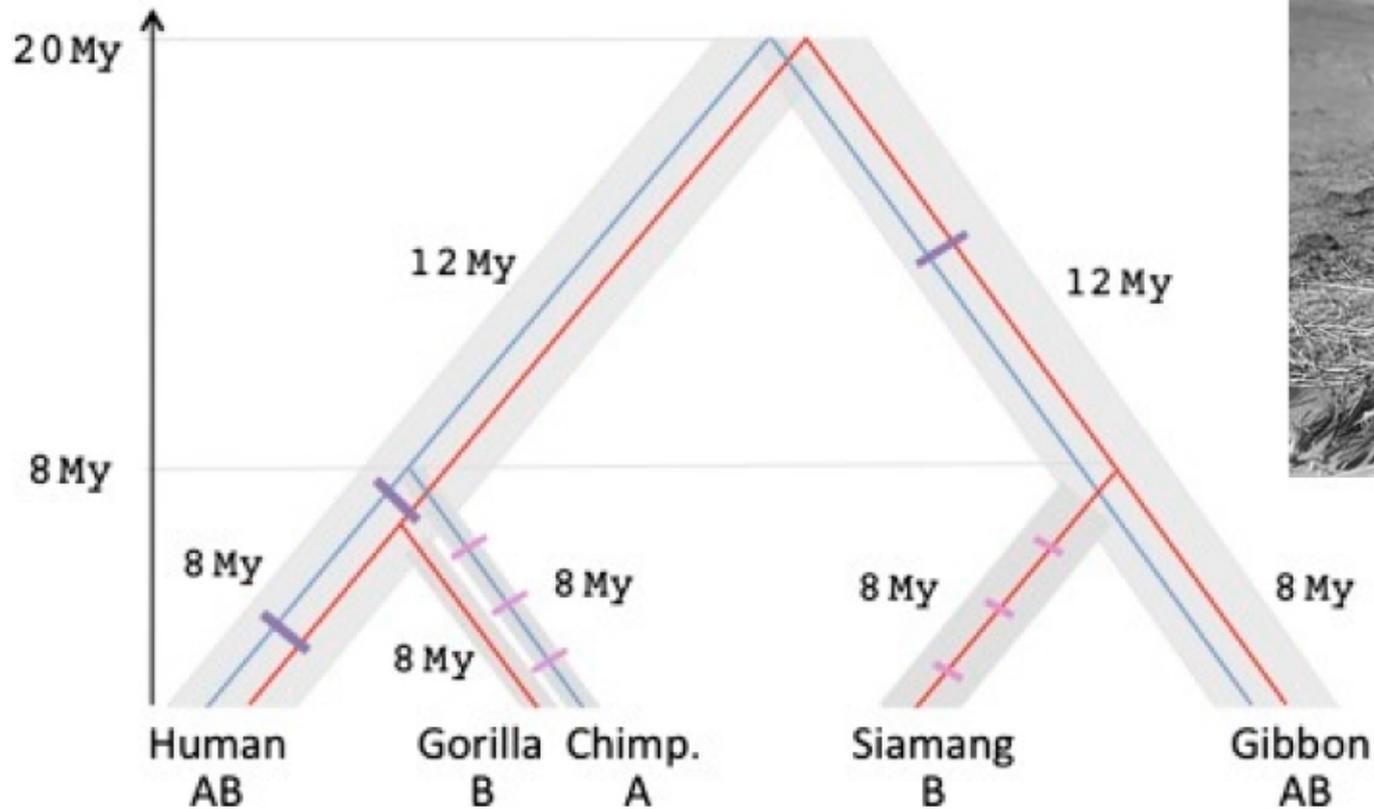
A allele / B allele



TTGggggGGG
ATGggggGCG

CTGggggGGG
ATGggggGCG

Un polymorphisme ancestral



asp_gp115 www.fotosearch.com

La couleur noire des loups vient des chiens

10 mo



10 yrs



CBD103 Δ G / +
(K^B/k^Y)

10 mo

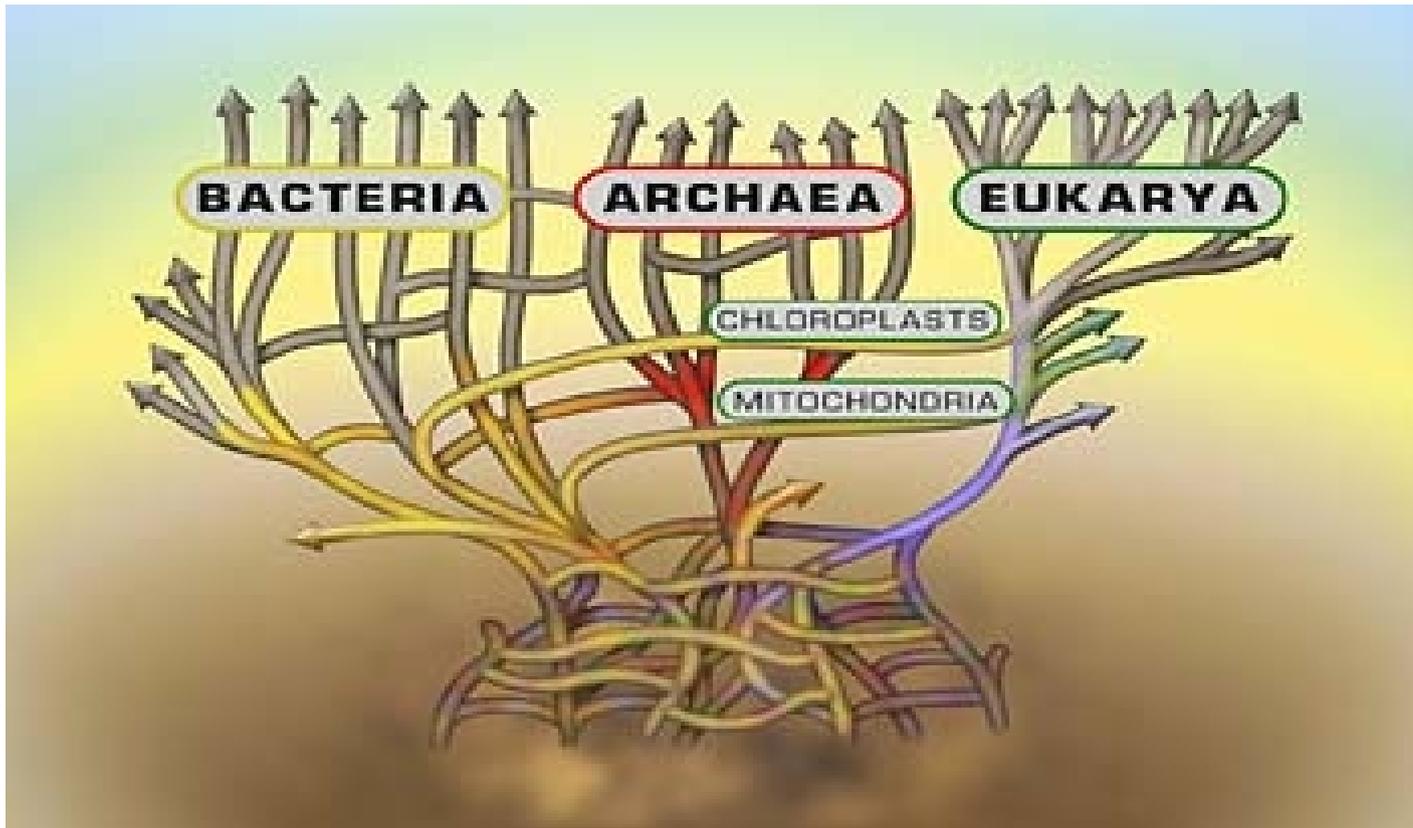


10 yrs

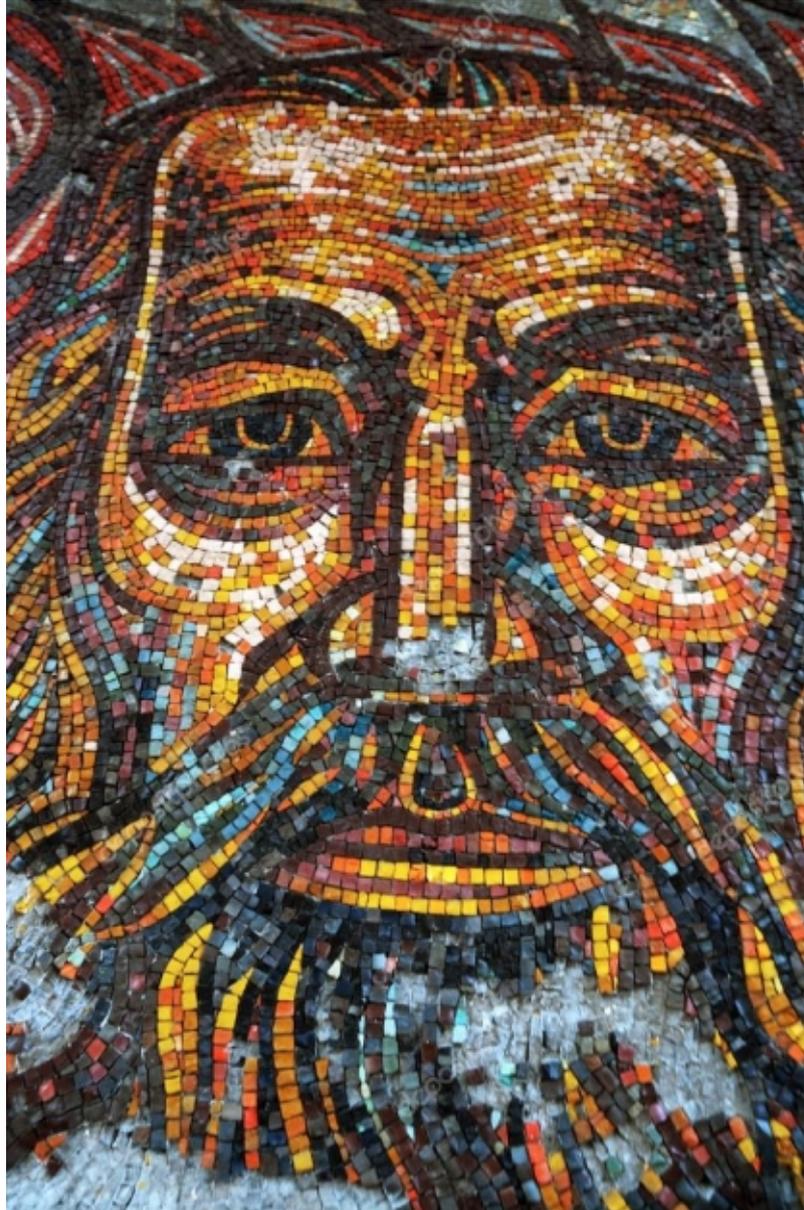


CBD103 + / +
(k^Y/k^Y)

L'arbre de la vie n'est pas un arbre



Une entité vivante est une mosaïque



Portrait de Dimitar Blagoev, Bulgarie

www.gephebase.org

GepheBase

The Database of Evolutionary Genotype-Phenotype Relationships

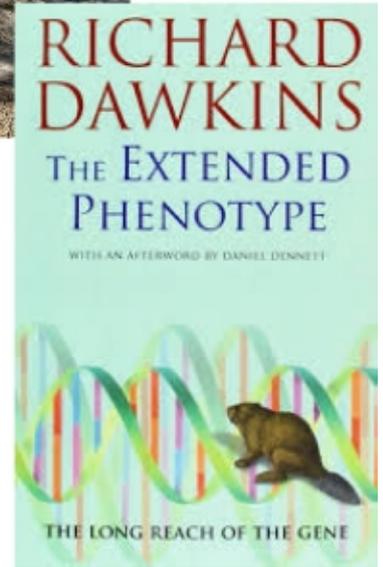
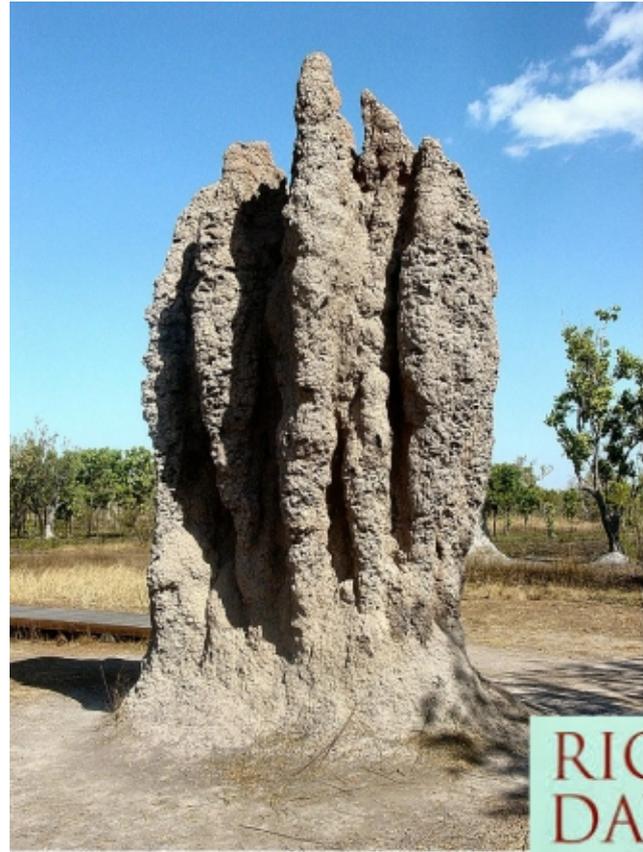


www.gephebase.org

Includes Natural, Domesticated and Experimental Variation
but **NO LAB MUTANTS** and **NO CLINICAL TRAITS**

>1700 genes and mutations
associated with
natural phenotypic changes
in animals and plants

Le phénotype étendu



Génétique

Gènes

Quantité de nourriture

Alcool

Forces mécaniques

Présence de prédateurs

Température

...

Forme

Environnement

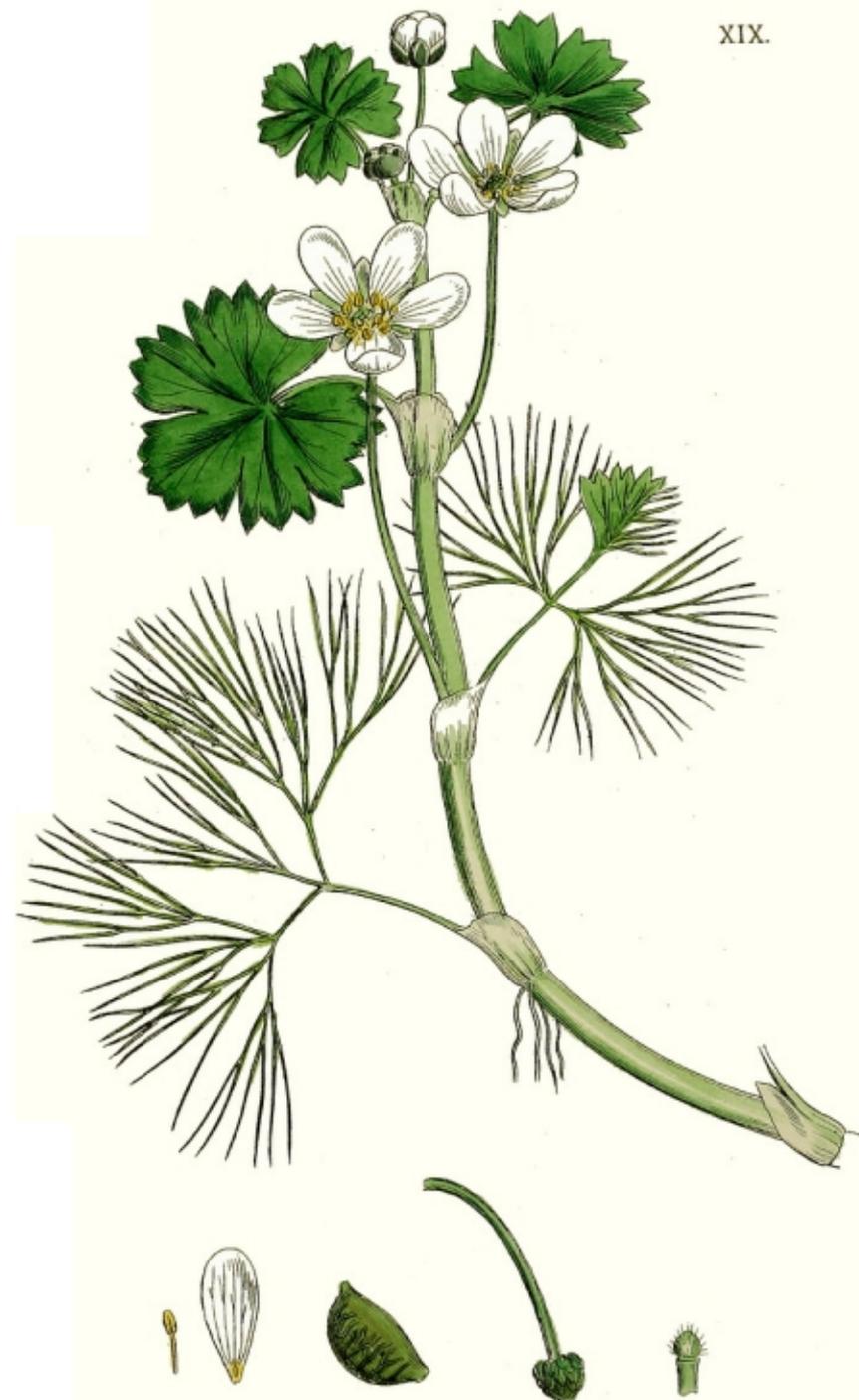
Stochasticité





0.1 mm





Ranunculus heterophyllus. Various leaved Water-crowfoot.

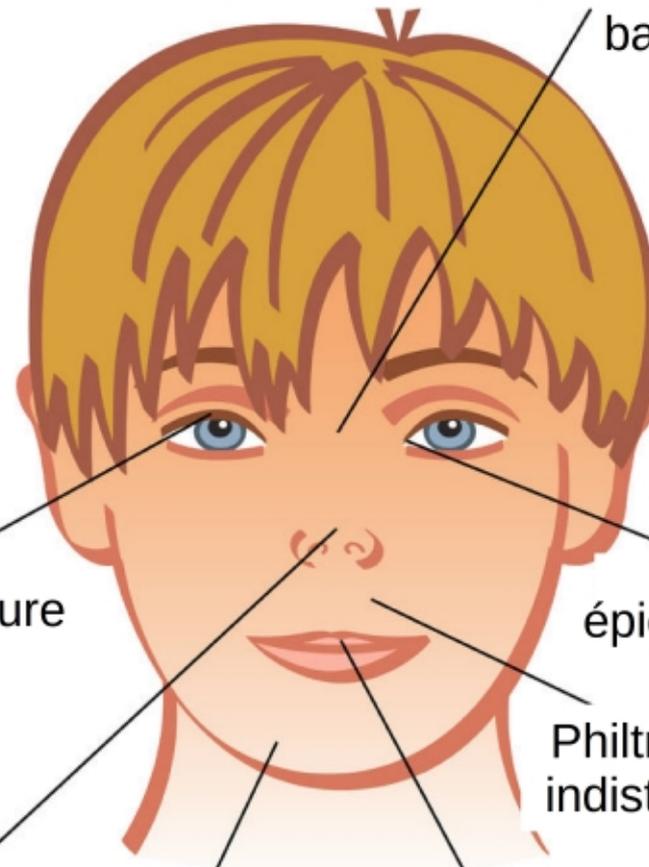
Syndrome d'alcoolisation foetale



Petite ouverture
des yeux

Nez
court

Petite mâchoire
inférieure



Base du nez
basse

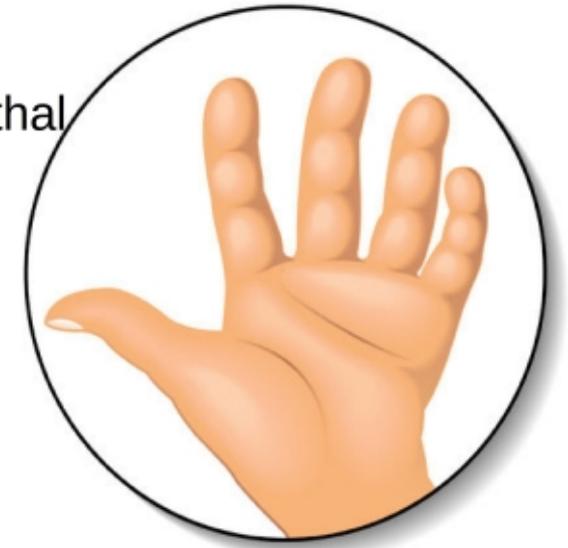
Pli
épicanthal

Philtrum
indistinct

Lèvre
supérieure
fine



Haut de l'oreille peu développé



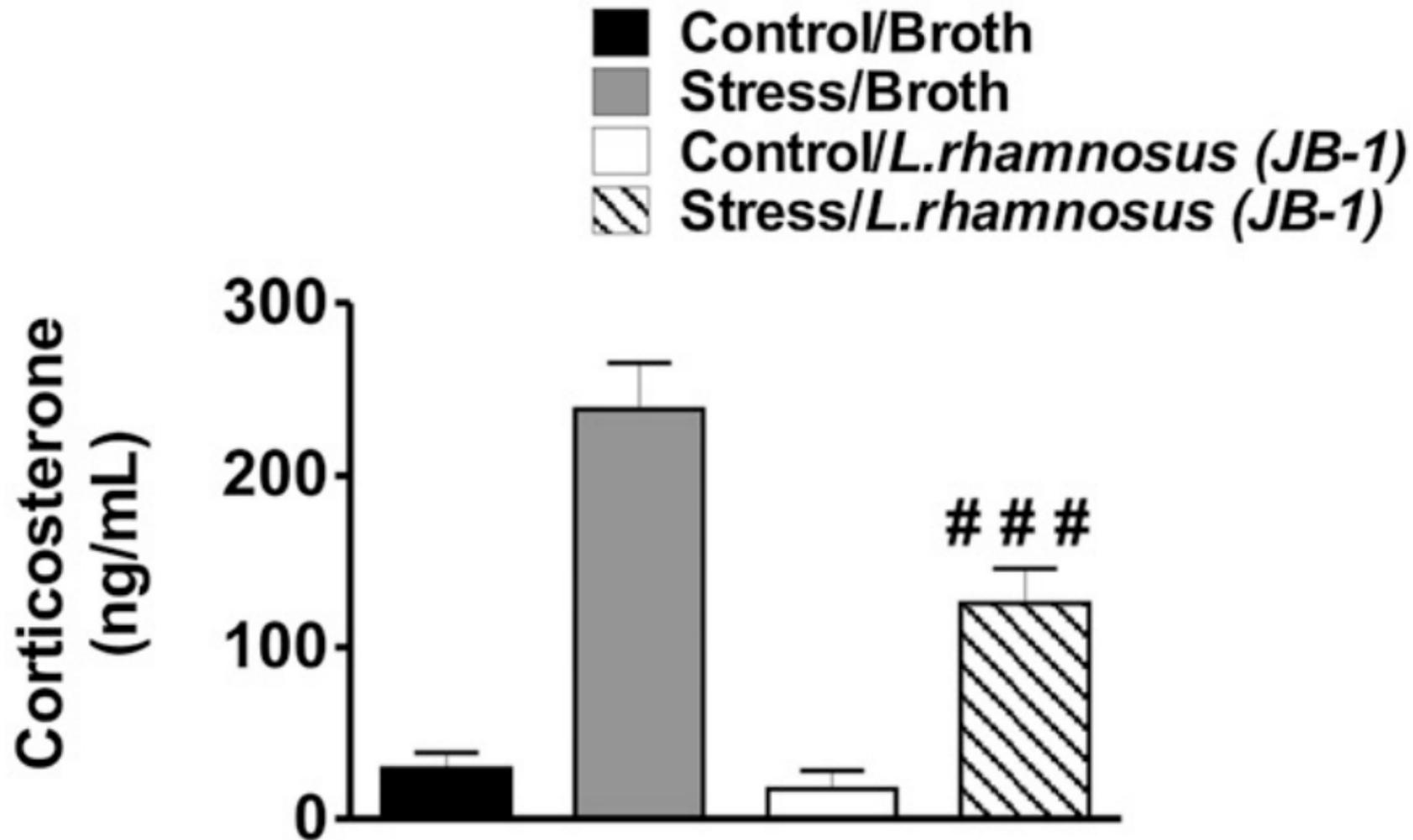
Petit doigt incurvé

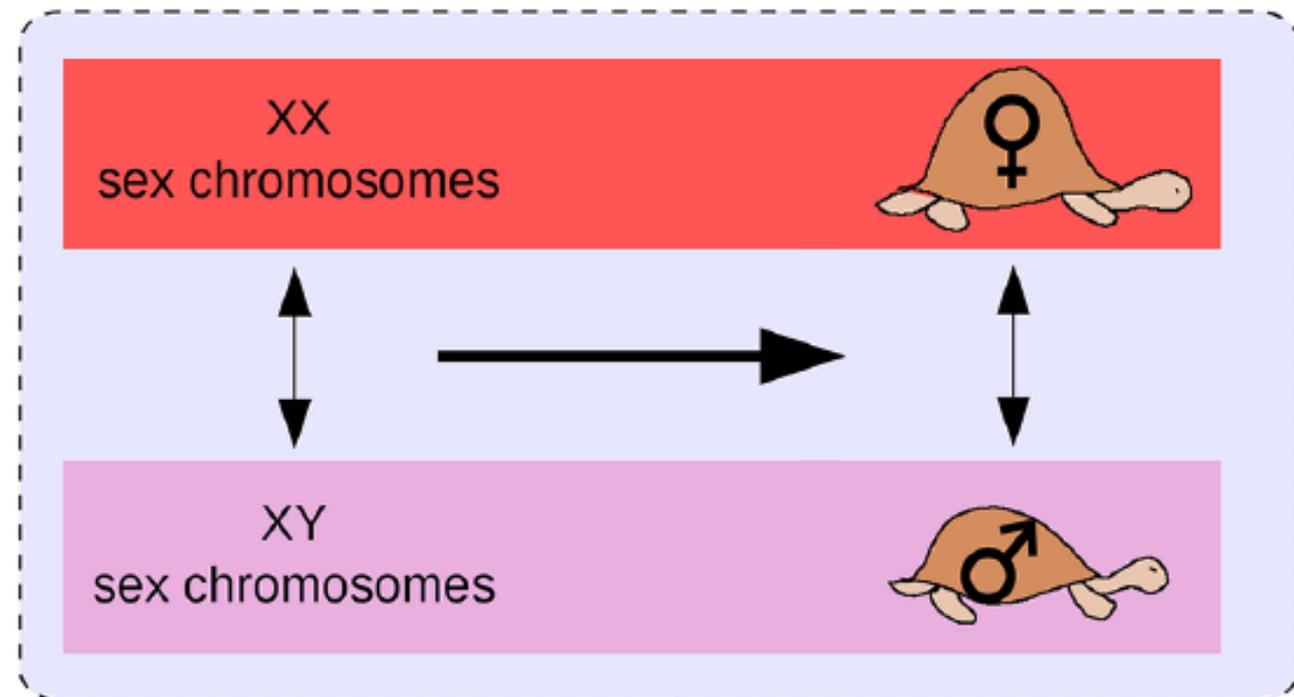
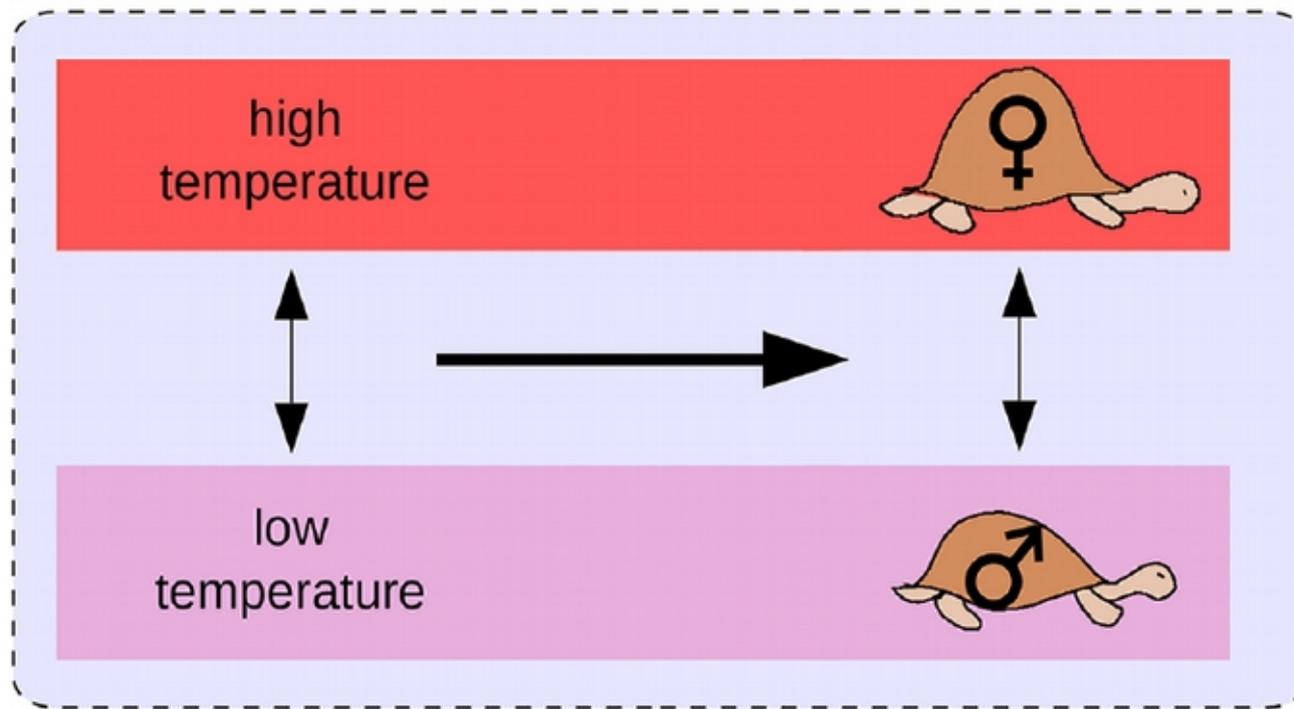
Changement de couleur chez les pucerons



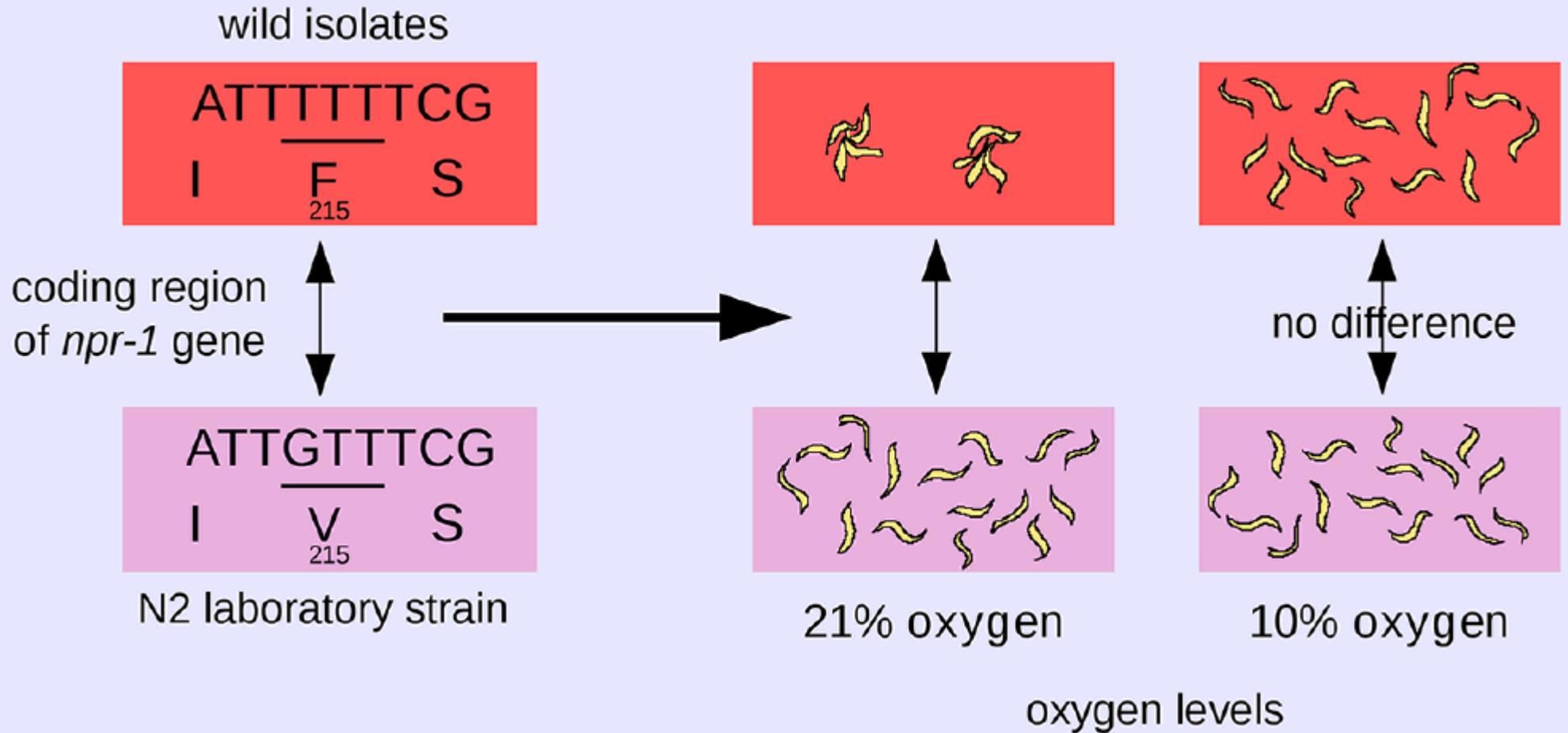
Sans *Rickettsiella*, les nouveaux-nés rouges restent rouges.
Avec *Rickettsiella*, les nouveaux-nés rouges deviennent verts.

Comportement des souris modifié par la présence de bactéries *Lactobacillus*

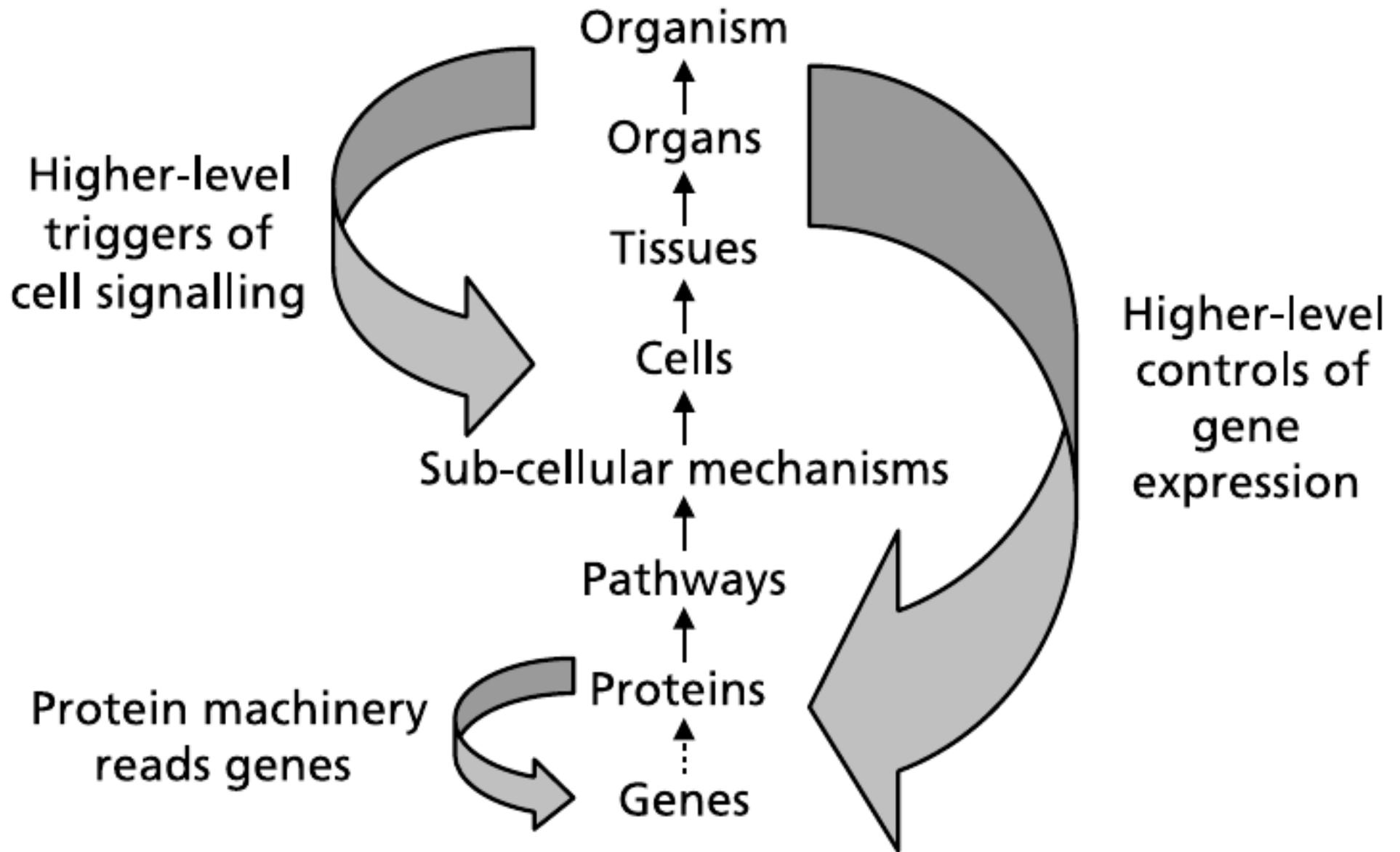




GxE : des différences imbriquées



Downward causation





Conclusion

Identité à différentes échelles

Importance de l'ADN

L'unicité des entités: mécanismes aléatoires non transmis

Le gèphe

virginie.courtier@ijm.fr



@Biol4Ever



www.gephebase.org

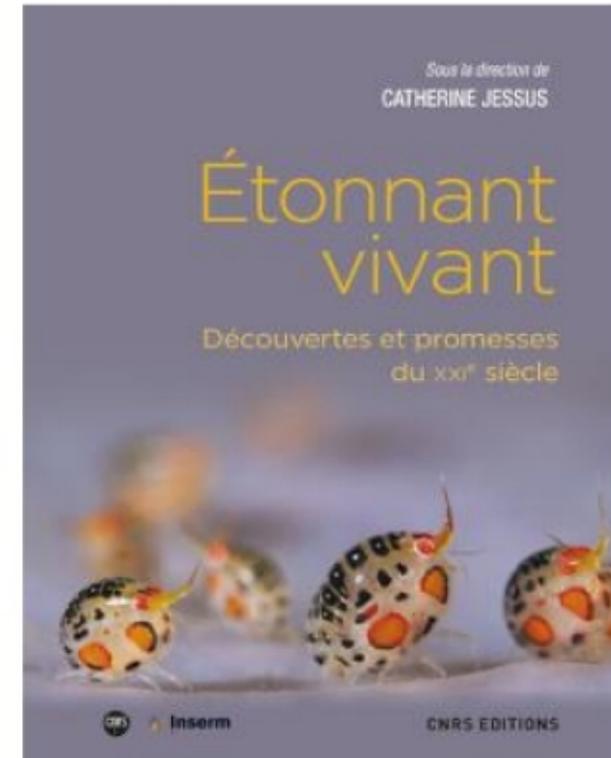
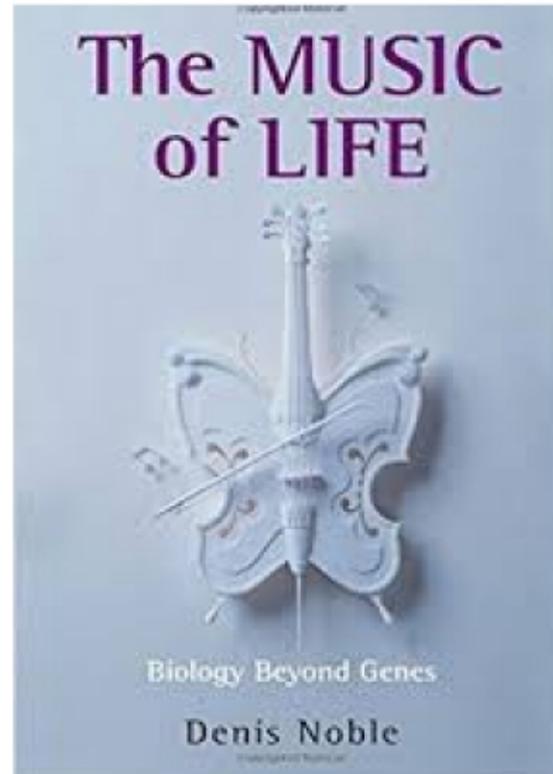


The differential view of genotype–phenotype relationships

frontiers
in Genetics

Virginie Orgogozo^{1*}, Baptiste Morizot² and Arnaud Martin³

2015



Allorecognition

Bactéries

Amibes sociales

Types sexuels des champignons

Auto-incompatibilité des plantes