



**Master "Physique Fondamentale et Sciences pour l'Ingénieur"  
de l'Université Paris Diderot**

**Master "Physique Fondamentale et Appliquée" de l'Université  
Paris Sud**

**Master "Physique et Applications" de l'Université Pierre et  
Marie Curie**

**Master "Biologie Moléculaire et Cellulaire" de l'Université  
Pierre et Marie Curie**

**SPECIALITE  
SYSTEMES BIOLOGIQUES & CONCEPTS  
PHYSIQUES**

**Edition 2016/2017**

## INSCRIPTIONS

Pour s'inscrire à la spécialité, il est conseillé de présenter sa demande pendant la période allant de fin mars à début juin. Les rendez-vous seront pris en s'adressant à l'une des secrétaires de la spécialité: Christiane Robin-Martelle à Orsay, Souad Namane à l'Université Paris Diderot ou Sandrine Sallandre à l'UPMC.

Christiane Robin-Martelle  
Laboratoire IMNC  
Campus d'Orsay, Batiment 440  
91406 Orsay Cedex  
Tel. : 01 69 15 36 97  
robin@imnc.in2p3.fr

Souad Namane  
Université Paris Diderot - Paris 7  
UFR de Physique, Batiment Condorcet  
4,rue Elsa Morante ou 10 rue Domon et Duquet 75013 Paris  
Tel. : 01 57 27 61 09  
souad.namane@univ-paris-diderot.fr

Corinne Sallandre  
Université Pierre et Marie Curie - Sorbonne Universités  
Master de Physique et Applications, Gestionnaire financière et pédagogique  
Tour 23, couloir 23 / 33 bureau 208  
4, place Jussieu - BC85 - 75252 Paris cedex 05  
Tel. : 01 44 27 35 49  
corinne.sallandre@upmc.fr

Le dossier d'inscription pourra également être téléchargé sur le site web <http://p7p11physbio.in2p3.fr>.

Ce dossier est à retourner par courrier postal à l'adresse ci-dessus. Vous pouvez également visiter le site de la spécialité à l'adresse précédente. La promotion du parcours Interface Physique Biologie est composée de 8 étudiants au maximum est définitivement fixée fin juin. Le recrutement pour les trois parcours se fait sur dossier et entretien.

# PRESENTATION GENERALE

## Politique Scientifique

La biologie moderne a fait faire un bond extraordinaire dans notre compréhension des mécanismes moléculaires intervenant dans le monde du vivant. Cette connaissance ouvre actuellement un champ d'investigation original et fascinant qui permet aux jeunes physiciens de mettre en œuvre leurs méthodes expérimentales et théoriques pour l'observation et la modélisation des objets biologiques, de l'échelle microscopique aux systèmes intégrés.

La spécialité Systèmes Biologiques & Concepts Physiques, cohabilitée par les Universités Paris 7, Paris 11 et Paris 6 permet aux étudiants d'acquérir une formation complémentaire en biologie tout en poursuivant des études de physique de très haut niveau. Le parcours *Interface Physique Biologie* s'adresse aux étudiants qui sont intéressés à la fois par les questions posées par la biologie et par la physique des systèmes complexes. Il fait intervenir l'Institut Pasteur à Paris et propose une formation en biologie intense et immersive. Le parcours *Physique de la Matière et Biologie* s'adresse aux étudiants désireux d'acquérir des compétences en biologie, tout en approfondissant leurs connaissances en physique de la matière molle et de la physique statistique. Ces deux parcours comprennent également deux séjours à l'European Molecular Biology Laboratory (EMBL) à Heidelberg et à l'Ecole Normale Supérieure de Lyon. Les étudiants seront à même d'appréhender pour leur doctorat des sujets expérimentaux et/ou de modélisation de systèmes biologiques dans des laboratoires de physique ou de biologie.

Le parcours *Biophysique* forme des étudiants de formation initiale allant de la Physique à la Biochimie aux questions et aux techniques rencontrées aux interfaces du vivant et des sciences physiques, en particulier la Biologie cellulaire et la Biologie structurale.

## Etudiants Concernés – Débouchés

Les parcours IPB et PMB concernent les étudiants actuellement en Master M1 de Physique ou au niveau équivalent des Grandes Ecoles d'Ingénieurs. Le parcours Biophysique est également ouvert aux étudiants des M1 de biologie/biochimie. Le recrutement se fait sur dossier et entretien. Les cours sont dispensés en français.

La majorité des étudiants sont invités à poursuivre leur année de spécialité par une thèse financée dans des sujets de physique inspirés par des systèmes biologiques, des sujets d'observation et de modélisation sur des systèmes biologiques (moteurs moléculaires, organisation du cytosquelette, transitions de forme, propriétés mécano-génétiques des cellules et de l'ADN, migration de biopolymères, auto-organisation d'ensembles cellulaires, modélisation du système immunitaire, imagerie et modélisation des mécanismes cérébraux...) ou dans des sujets de biologie (génomique, protéomique etc) ou de biochimie. Cette thèse leur donnera accès aux emplois de l'enseignement supérieur et de la recherche publique. Une particularité de la spécialité est que, par sa pluridisciplinarité, des secteurs assez variés du CNRS ou de l'Université seront ouverts aux étudiants : secteurs sciences de la vie, chimie ou physique du CNRS ou de l'Université, ainsi que le domaine médical.

La spécialité forme également les étudiants pour leur intégration dans le secteur privé des biotechnologies et de l'instrumentation biomédicale nécessitant une double formation au contact de la recherche. Les formations proposées donnent alors accès à des domaines très

divers : instrumentation biomédicale (optique, nucléaire), biotechnologies, industrie pharmaceutique, bioinformatique...

## **ORGANISATION DES ENSEIGNEMENTS : PARCOURS *BIOPHYSIQUE***

Pour l'organisation des cours du parcours *Biophysique*, voir sur le site :  
[http://www.edu.upmc.fr/physique/master/S\\_biophysique/](http://www.edu.upmc.fr/physique/master/S_biophysique/)

## **ORGANISATION DES ENSEIGNEMENTS : PARCOURS *INTERFACE PHYSIQUE BIOLOGIE ET PHYSIQUE DE LA MATIERE ET BIOLOGIE***

Le premier semestre du M2 se décompose en trois parties pour les parcours Interface Physique Biologie ainsi que Physique de la Matière et Biologie :

- Lors des trois premières semaines de septembre, les étudiants suivent des modules introductifs à la Biologie. Il s'agit d'une part de cours magistraux revenant sur les notions essentielles de la biologie, d'autre part d'un projet expérimental permettant aux étudiants de se familiariser avec des techniques et méthodes expérimentales à l'interface entre la physique et la biologie.
- Les six semaines suivantes sont consacrées à la fois à des cours de physique et des cours de biologie. Les cours de physique ont trait à la mécanique statistique d'objets biologiques comme les membranes et les polymères. Les cours de biologie ont trait à la biologie moléculaire et cellulaire, la génétique et au développement.
- Lors des six dernières semaines du semestre, les enseignements sont différenciés entre les deux parcours :
  - Pour le parcours Interface Physique Biologie, ces six semaines sont consacrées à des cours / conférences / travaux pratiques de génomique, qui se déroulent à l'Institut Pasteur ou à l'Université Pierre et Marie Curie. Les étudiants sont répartis entre 3 cours différents, en immersion avec des étudiants de Master 2 de Biologie.
  - Pour le parcours Physique de la Matière et Biologie, cette partie du semestre est composée de cours de matière molle et statistique, de TP/projet de physique numérique, et de conférences de biologie.

Le premier semestre de M2 est également l'occasion pour les étudiants de découvrir les différentes activités de recherche menées à l'interface Physique Biologie et de nouer des premiers contacts avec des chercheurs afin de définir progressivement leurs projets de thèse. Des **visites de laboratoires** sont organisées régulièrement dans différents laboratoires de la région parisienne (ENS Ulm, Institut Curie, Matière et Système Complexe à Paris Diderot, Laboratoire de Physique des Solides à Orsay, Institut de Neurobiologie à Gif-sur-yvette, entre autres). La spécialité organise également un **déplacement pédagogique à l'European**

**Molecular Biology Laboratory d'Heidelberg.** Un deuxième déplacement pédagogique à l'École Normale Supérieure de Lyon est également proposé. Enfin, la spécialité organise en Octobre un **colloque aux thèses**, durant lequel des chercheurs à l'interface de la physique et de la biologie présentent aux étudiants de la spécialité des sujets de stages et de thèses.

Le second semestre est consacré à des stages en laboratoires. Parallèlement, durant les trois premiers mois, les étudiants pourront approfondir certains domaines de l'interface Physique Biologie en choisissant 3 cours optionnels parmi ceux proposés par la spécialité (modèles en neurobiologie, physique et mécanique de la cellule et des molécules uniques, physique des systèmes dynamiques, biologie systémique et intégrative) ou d'autres spécialités de Master suivant leur projet personnel. Il est suggéré aux étudiants de choisir deux stages dans des domaines différents pour les premiers mois à mi-temps et pour la seconde partie du semestre. Le semestre se termine par un **colloque de la spécialité** qui rassemble tous les étudiants pour une présentation orale de leurs travaux de stage.

## RESUME DES ENSEIGNEMENTS :

### **Parcours Interface Physique Biologie (IPB) et Physique de la Matière et Biologie (PMB)**

#### **Premier Semestre (30 ECTS)<sup>1</sup>**

##### *Tronc Commun*

- Introduction à la Biologie (2 ECTS)
- Projet expérimental en Physique (3 ECTS)
- Concepts et méthodes en biologie (5 ECTS)
- Mécanique statistique et Physique des membranes biologiques (2,5 ECTS)
- Physique de la matière molle et des polymères (2,5 ECTS)

##### *Parcours IPB :*

- Module de génomique (15 ECTS)

##### *Parcours PMB :*

- Matière Molle et Matériaux Biologiques (5 ECTS)
- Motilité de la matière vivante (2,5 ECTS)
- Simulation numérique (5 ECTS)
- Imagerie Optique pour la Biologie (2,5 ECTS)

+ visites de laboratoires, déplacements pédagogiques

#### **Second Semestre (30 ECTS)**

- 3 options parmi, entre autres :
  - Modèles en neurobiologie (3ECTS)
  - Physique et mécanique de la cellule et des molécules uniques (3ECTS)

---

<sup>1</sup> Ces ECTS sont donnés à titre indicatif et sont susceptibles de changer légèrement selon l'Université de rattachement de l'étudiant

- Physique des systèmes dynamiques (3ECTS)
  - Biologie systémique et intégrative (3ECTS)
- Stages (21 ECTS)

# Descriptif des enseignements

## **Biologie Moléculaire et Cellulaire Fondamentale**

**Michaël Dubow**, Institut de Génétique et Microbiologie (Université Paris Sud)  
(Cours 20 heures)

Ce cours en biologie cellulaire et moléculaire fondamentale offre un cadre de formation pluridisciplinaire désireux d'œuvrer dans les domaines de la biophysique et de la biologie cellulaire et présente les principaux concepts actuels de la biologie moléculaire et cellulaire ainsi qu'une introduction à la structure et à la fonction d'organismes avec une approche intégrée à la cellule et à la biologie moléculaire et génétique. Le cours inclut également une introduction à la génétique moléculaire et aux mécanismes évolutifs. Accessible à des étudiants formés à diverses sous-disciplines de la physique, le cours cherche à stimuler les échanges interdisciplinaires en initiant les étudiants aux connaissances et aux méthodologies de pointe propres aux différentes approches pour étudier la complexité du monde vivant. En privilégiant l'ouverture et la multidisciplinarité, ce cours introductif constitue une excellente préparation à la collaboration interdisciplinaire avec des biologistes de plus en plus nécessaires et de plus en plus recherchés.

## **Projet expérimental**

**Mathilde Badoual**, Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie (Paris Sud)  
**Christophe Regeard**, Institut de Génétique et Microbiologie (Paris Sud)  
(TP 10 jours temps complet)

Ce « mini-stage » de 10 jours met les étudiants devant une situation expérimentale telle qu'elle est généralement rencontrée en laboratoire. Plusieurs thématiques sont proposées: l'une est en biologie pure (microbiologie) et encadrée par un enseignant chercheur biologiste, les autres à l'interface physique biologie sur la croissance de colonies de bactéries, la formation de biofilms et l'acoustique pour la santé.

Les étudiants en binômes sont répartis sur les différentes thématiques en fonction de leurs précédentes expériences en biologie. La thématique de microbiologie est encadrée et permet à des étudiants peu familiers avec la biologie d'acquérir quelques techniques expérimentales. Pour les thématiques à l'interface, les étudiants montent et interfacent eux-mêmes leur expérience à l'aide du matériel mis à leur disposition et développent ensuite une modélisation physique de leur système. Ils approfondissent le sujet sur leur propre initiative en suivant leur inspiration et en développant des collaborations avec d'autres binômes.

## **Concepts et méthodes en biologie**

**Philippe Vernier**, **Franck Bourrat**, Laboratoire Neurobiologie et Développement (CNRS Gif),  
et **Michel Vervoort**, Institut Jacques Monod (Paris Diderot).  
(Cours 27h)

Les progrès de la génétique moléculaire au cours des 10-15 dernières années ont ouvert les perspectives remarquables qui vont de la compréhension des mécanismes fondamentaux de fonctionnement des gènes et de leurs rôles dans divers processus biologiques, y compris la

mise en place des cellules et tissus différenciés au cours du développement. Les cours ont pour but de faire comprendre, dans leurs grandes lignes, ces développements, de permettre aux étudiants le dialogue avec les biologistes et d'appréhender les thématiques qui leur seront proposées en thèse.

Le détail des cours est le suivant :

- i) Régulation de l'expression génique chez les bactéries : l'opéron lactose
- ii) Passage à la multicellularité : approches évolutives et expérimentales
- iii) Régulation de l'expression génique chez les animaux
- iv) Mécanismes épigénétiques de la régulation de l'expression génique
- v) Le cycle cellulaire chez les Eucaryotes
- vi) Signalisation et différenciation cellulaire au cours du développement
- vii) Le rôle des gènes *Hox* dans le développement et l'évolution des animaux

## **Mécanique statistique et Physique des membranes biologiques**

**Pierre Sens**, Laboratoire Gulliver (ESPCI/CNRS)

(Cours 15h)

Lors de ce cours, nous introduirons les propriétés physiques essentielles des membranes lipidiques, qui jouent un rôle fondamentale dans la compartimentalisation des cellules biologiques et le transport intra et intercellulaire. Nous commencerons par introduire les membranes lipidiques dans le contexte cellulaire, nous discuterons les échelles de taille, de force, d'énergie et de temps importantes, et nous discuterons comment les propriétés physiques de ces membranes peuvent influencer leur fonction biologique. Nous passerons ensuite à une description des propriétés mécaniques des membranes (énergie de courbure moyenne et gaussienne, rôle de la tension de surface) pour obtenir un hamiltonien de déformation. Cet hamiltonien sera tout d'abord utilisé pour obtenir la conformation d'équilibre de membranes soumises à des contraintes particulières (minimisation fonctionnelle, équation d'Euler-Lagrange, importance des conditions aux limites). Nous caractériserons ensuite les propriétés statistiques de membrane (fonction de partition, fonctions de corrélations...) et introduirons les concepts de tension, de courbure, et de pression effective. Ces membranes seront ensuite étudiées dans un environnement d'inspiration biologique (membrane avec protéines, instabilité de courbure, croissance et morphologie de domaines membranaires, formation de tubes membranaires par l'application d'une force ponctuelle). Nous finirons par discuter les propriétés dynamiques des membranes. Nous obtiendrons la relation de dispersion des ondes de déformation des membranes, ainsi que les forces d'origine dynamiques associées aux déformations membranaires.

## **Polymères et Biophysique**

**Jean-Marc Di Méglia**, Matière et Système Complexes (Paris Diderot)

(Cours 15h)

Nous aborderons dans ce cours la physique des macromolécules, des longues chaînes qui se retrouvent dans le monde vivant (ADN/ARN, protéines, polysaccharides etc.). Le point de vue sera celui d'un physicien, c'est-à-dire réductionniste, essayant d'expliquer des comportements macroscopiques à partir de lois élémentaires universelles.

Le plan du cours sera le suivant :

1. Introduction : des longues chaînes, un peu de chimie et d'histoire, états de la matière ;
2. Chaîne idéale : élasticité, effet d'un potentiel, confinement ;
3. Chaîne réelle : interactions, effets de solvant (volume exclu), effets électriques, blobs et lois d'échelle, fractals ;

4. Chaînes en solution, effets de concentration, copolymères, mésophases ;
5. Chaînes aux interfaces : stabilité colloïdale, membranes et films ;
6. Dynamique, de l'échelle moléculaire à la rhéologie ;
7. Gels : percolation, gels vivants.

Le cours sera abondamment illustré par des exemples tirés de la littérature récente de biophysique.

## **MODULE DE GENOMIQUE :** (PARCOURS IPB)

### **Génétique Cellulaire et Moléculaire (Institut Pasteur)**

B. Arcangioli, C. Fairhead, M. Fellous, M. Weiss  
(Cours-TP 6 semaines temps complet)

Les thèmes abordés : culture de cellules animales normales et immortalisées, variation génétique : mutation, amplification et régulation génique, transgénèse, analyse génétique des génomes, cytogénétique morphologique et hybridation *in situ*. Analyse du transcriptome.

La partie pratique initiera les étudiants aux techniques suivantes : culture de mutants d'amplification et analyse de séquences amplifiées par peignage d'ADN et hybridation *in situ* ; analyse cytogénétique des hybrides somatiques ; utilisation des sondes fluorescentes ; caryotypes en bandes et hybridation *in situ* sur chromosome métaphasique. Mutagenèse de levure. Analyse de linkage, lodscore et bases de données. Microarrays.

**Ou**

### **Analyse des Génomes (Institut Pasteur)**

S. LeCrom  
(Cours-TP 6 semaines temps complet)

L'objectif de ce cours, associé à des travaux pratiques, est de former les étudiants à la démarche intellectuelle et aux techniques de la génomique et de la post-génomique.

Des conférences traiteront des aspects fondamentaux de la génomique (structure et comparaison des génomes, aspects fonctionnels, analyse des transcriptomes et protéomes) et présenteront des applications médicales et biotechnologiques.

La partie pratique abordera :

- L'étude moléculaire d'instabilités génomiques chez les levures: criblage moléculaire des mutants, identification de séquences nucléiques, cartographie moléculaire, analyse *in silico* de séquences génomiques.
- L'étude moléculaire de la micro et de la macro diversité génomique d'isolats bactériens naturels : construction et utilisation de matrices d'hybridation à haute densité, identification de réseaux de régulation par l'étude de transcriptomes.

Les étudiants seront initiés à l'utilisation des outils informatiques nécessaires aux méthodes d'analyse des séquences d'ADN et des profils d'expression des gènes. Ils appliqueront les connaissances acquises à l'interprétation de leurs résultats expérimentaux.

# **COURS SPECIFIQUES AU PARCOURS PHYSIQUE DE LA MATIERE ET BIOLOGIE :**

## **Matière Molle et Matériaux Biologiques : Structure et Dynamique**

**Brigitte Pansu, Christophe Poulard** Laboratoire de Physique du Solide (Université Paris Sud)

**Pierre Levitz**, Physicochimie des Electrolytes, Colloïdes et Sciences Analytiques (UPMC)  
(Cours-TD 40h)

Ce module permet aux étudiants d'aborder différents aspects de la matière molle appliquée à la biologie. Notre environnement naturel ainsi qu'artificiel est largement constitué de matière dite molle, matière condensée mais matière mal organisée. La structure et les propriétés de ces systèmes complexes à base de colloïdes, tensioactifs ou polymères sont sensibles à de nombreux paramètres extérieurs : température, présence d'eau, sollicitation mécanique faible et leur compréhension fait appel à des notions de physique fondamentale (physique statistique, mécanique...).

L'objectif de ce module est de présenter quelques **concepts de physique** de base essentiels pour analyser ou prédire le comportement de ces systèmes de matière molle complétant les notions déjà introduites dans les cours précédents:

- ✓ compétition entre interactions entre objets colloïdaux,
- ✓ mouvement brownien et rôle de l'entropie,
- ✓ notion d'ordre et diversité des auto-organisations,
- ✓ comportement mécanique macroscopique et viscoélasticité,
- ✓ phénomènes de transport
- ✓ comportement aux interfaces, mouillage
- ✓ techniques expérimentales : diffusion de rayonnement (lumière, RX, neutrons) ...

De nombreux exemples et applications seront empruntés à la biologie.

## **Physique numérique**

**Christophe Deroulers**, Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie  
(Paris Sud)  
(TP-Projets 50h)

Durant les projets de physique numérique, les étudiants, par groupes de deux pour la plupart, s'efforcent de résoudre un problème biologique à l'aide d'un programme informatique qu'ils développent eux-mêmes. Les enseignants fournissent une liste de propositions de sujets mais les étudiants sont encouragés à choisir, sous le patronage des enseignants, leur propre sujet d'après leurs centres d'intérêt scientifiques (projet de thèse, problèmes aperçus lors de stages passés ou dans des articles scientifiques par exemple). Chaque année, environ la moitié des étudiants travaillent ainsi sur leur propre sujet. Les thèmes abordés couvrent la mécanique ou la croissance d'un tissu ou d'un organisme vivant, les comportements collectifs de bactéries ou de cellules eucaryotes, des systèmes neuronaux... Le sujet peut aussi être emprunté à la physique en cas de motivation des étudiants.

Les étudiants disposent chacun d'un ordinateur avec quelques langages de programmation et outils installés. La difficulté du sujet et les attentes des enseignants sont adaptés à leur niveau initial de programmation. Le but de cet enseignement est à la fois

d'aborder un problème de recherche et, le cas échéant, d'apprendre un peu de techniques de programmation informatique, ou de parfaire ses connaissances et sa pratique en ce domaine. La collaboration à deux enrichit le projet d'une dimension humaine et oblige à une organisation du travail. Les étudiants sont encadrés durant toutes les séances en classe et peuvent avancer le travail de façon personnelle hors des séances s'ils le souhaitent.

À la fin de la période d'enseignement, chaque groupe d'étudiants restitue aux enseignants les programmes informatiques documentés qu'ils ont réalisés et présentent oralement en une vingtaine de minutes devant leurs camarades la question qu'ils ont étudiée, les moyens qu'ils ont choisi d'employer et les résultats obtenus. L'évaluation tient compte de tous les aspects : progression en informatique, résultats scientifiques obtenus, qualité de la restitution et de l'appropriation du sujet.

## **Motilité de la matière vivante**

**Carine Douarche et Rik Vensink**, Laboratoire de Physique du Solide (Paris Sud)

(Cours 25h)

Ce cours de 25h permettra aux étudiants d'avoir un aperçu de l'un des domaines où la physique a le plus apporté à la compréhension de la biologie, grâce à des arguments de mécanique, de mécanique des fluides et de physique statistique. La motilité de cellules individuelles sera abordée en première partie du cours, et en particulier la motilité des bactéries dans leur environnement. Les comportements collectifs (des bactéries aux animaux) seront vus en seconde partie. La troisième partie concerne des micro-nageurs artificiels comme des particules actives Browniennes et des particules granulaires autopropulsées. Le but est de comprendre et classer la physique de la matière active par rapport à celle des fluides passifs. En particulier, on étudiera les instabilités dans des cristaux liquides vivants comme la formation d'essaims, la bio-turbulence, et la floculation induite par la propulsion microscopique. Cette partie vise à synthétiser les résultats d'expérience, la théorie ainsi que les simulations numériques.

## **Imagerie optique pour la biologie**

**Nathalie Westbrook**, Laboratoire Charles Fabry (Institut d'Optique)

**François Treussart**, Laboratoire Aimé Cotton (Université Paris Sud et ENS Cachan)

(cours-TD 18h)

Ce module donne les bases de la microscopie optique, du point de vue design optique, résolution et contraste. Les méthodes standard comme le fond noir, le contraste de phase et le contraste interférentiel sont expliquées et des méthodes plus récentes de microscopie de phase quantitative sont aussi abordées. La microscopie de fluorescence et les avantages des différents types de marqueurs (organiques, protéines fluorescentes et Qdots) sont discutés. Les évolutions récentes sur la super résolution au-delà de la limite de diffraction sont présentées en faisant le choix de détailler deux d'entre elles: l'illumination structurée, qui permet d'approfondir la description en termes de fréquences spatiales, et la microscopie PALM ou STORM qui est à rapprocher de la microscopie de fluorescence en molécule unique. Le sectionnement optique, et plus généralement la possibilité de réaliser des images résolues en 3D, est surtout développé via les possibilités offertes par l'illumination structurée. Dans une dernière partie, le cours aborde également des dispositifs optiques de type biopuces à plasmon de surface permettant la détection de séquences d'ADN particulières.

# OPTIONS DU 2<sup>ème</sup> SEMESTRE

## Modèles en neurobiologie / neurosciences

Philippe Vernier, Laboratoire Neurobiologie et Développement (CNRS Gif)

(cours 30h)

Le contenu de l'enseignement s'attachera à montrer comment, depuis le neurone jusqu'aux réseaux responsables des phénomènes comportementaux les plus élaborés, la manière dont sont construits les éléments qui composent le système nerveux est entièrement dirigée vers la fonction de transmission et de traitement d'informations. Il s'agira donc bien de montrer comment se fabrique et s'organise le système nerveux pour permettre à chaque instant l'adaptation de l'organisme au milieu et aux circonstances de sa vie. Les principaux thèmes qui seront développés dans ce module sont les suivants:

### 1- Présentation générale du système

L'organisation anatomique et fonctionnelle du système nerveux : Principes généraux qui président au fonctionnement du système nerveux.

### 2- Mise en place de l'organisation du système nerveux A.

La neurogénèse et la différenciation neuronale : Approches génétiques (modèle de la mouche *Drosophile*) et approches cellulaires (les molécules d'adhérence cellulaire): leurs apports dans la compréhension des mécanismes moléculaires contrôlant la différenciation des neurones (A. Joliot, 2h30).

Du tube neural au système nerveux central : L'établissement des axes antéro-postérieur et dorso-ventral du tube neural des vertébrés. Le déterminisme de l'identité anatomique et fonctionnelle des grandes régions du système nerveux: segmentation du cerveau antérieur et mise en place de régions organisatrices (l'exemple de la jonction mesencéphale-rhombencéphale). La formation des grandes divisions du cerveau antérieur (pallium et sous-pallium), et ses conséquences pour l'évolution du cerveau. La différenciation du néocortex et la mise en place des spécialisations fonctionnelles.

### 3- Biologie cellulaire du neurone

La physiologie du neurone (une cellule spécialisée dans la transmission de messages) : L'organisation compartimentée des neurones, l'"adressage" des récepteurs et des canaux ioniques aux différents compartiments membranaires. La genèse et la transmission de l'influx nerveux, le rôle des dendrites et des axones, la libération et l'action des neurotransmetteurs. P. Vernier.

La plasticité neuronale : Les "périodes critiques" et leur importance dans la maturation épigénétique des systèmes sensoriels. La plasticité morpho-fonctionnelle des connexions synaptiques sous contrôle de l'activité des neurones. Le renouvellement, dans le cerveau adulte, de certaines populations de neurones: implication de cette forme extrême de plasticité dans des processus d'apprentissage (le modèle du système du chant des oiseaux).

### 4- Réseaux et représentations mentales

De la modélisation des propriétés d'intégration du composant neuronal à l'étude de la dynamique collective des assemblées cellulaires: canaux; synapses ; théorie des câbles et simulation de l'intégration neuronale, importance de géométrie dendritique neuronale ; Simulation d'une architecture de réseau ; résonance stochastique et traitement de l'information dans les réseaux corticaux.

De l'architecture du réseau à la fonction: Simuler le " langage neuronal " en temps réel ; Technologies hybrides dans le ganglion stomatogastrique des invertébrés et le thalamus des vertébrés. Application à l'étude du système thalamo-cortical et la genèse des rythmes lents dans le sommeil et l'épilepsie.

De la sensation à la perception : Exemple de la voie visuelle responsable du traitement des formes. De l'imagerie synaptique fonctionnelle à l'imagerie cérébrale; oscillations, synchronie et perception. Des algorithmes locaux de plasticité à la genèse des représentations: Auto-organisation et apprentissage supervisé dans les réseaux sensoriels; Plasticité post-lésionnelle dans le cortex adulte. Membres fantômes.

## **Physique et mécanique de la cellule et de la molécule unique**

**Jean François Léger**, Laboratoire de Neurobiologie de l'ENS,

**Terence Strick**, Institut Jacques Monod (Paris Diderot).

**Benoît Ladoux**, Institut Jacques Monod (Paris Diderot).

(cours 30h)

Cet enseignement a pour principal objectif de montrer, à travers quelques exemples, ce qu'une approche physique peut apporter à la compréhension de structures et de mécanismes observés à l'échelle de la cellule ou de la molécule unique. Il est complété par des séminaires.

### **1/ Aspects physique du cytosquelette et mouvements cellulaires**

#### **a/ Mouvements cellulaires**

Mouvements à bas nombre de Reynolds ; bactéries ; cellules eucaryotes.

#### **b/ Mouvements moléculaires**

Forces mécaniques ; rhéologie ; diffusion et forces thermiques ; dynamique des polymères biologiques.

#### **c/ Architecture du cytosquelette**

Structures : Filaments d'actine, microtubules, filaments intermédiaires ; polymérisation de l'actine ; forces générées par le cytosquelette ; rôle des différents éléments dans la tenue mécanique et la motilité cellulaire.

#### **d/ Dynamique cellulaire**

Description moléculaire des étapes de la migration ; dynamique de l'adhésion cellulaire ; physique et mécanique de l'adhérence, de la migration et de la mitose.

### **2/ Manipulation d'ADN surenroulé**

#### **a/ Description des expériences de manipulation de molécules d'ADN uniques**

Pincés optiques ; microfibres (AFM) ; pincés magnétiques ; constructions d'ADN. Un exemple de moteur moléculaire rotatif la F1 ATPase.

#### **b/ Mesures de Forces sur ADN et surenroulement de l'ADN dans la nature**

Courbes force-extension à surenroulement constant ; courbes enroulement-extension à force constante. Utilisation pour l'étude des interactions ADN/protéines en molécules uniques. Exemples de moteurs moléculaires fonctionnant sur l'ADN (hélicases, packaging viral, ségrégation des chromosomes bactériens...)

### **3) Microscopie en Biologie**

#### **a/ Principes de base**

Notions de résolution, d'ouverture numérique. Principe de la microscopie confocale. Introduction aux différentes familles de chromophores utilisées en biologie (organiques / inorganiques, quantum dots, ...).

**b/ Microscopies avancées et microscopies émergentes**

Nouvelles microscopies, super-résolution (STED, PALM, illumination structurée...).

Microscopies non-linéaires (bi-photonique, SHG, THG, CARS...) et applications aux observations *in vivo*.

Méthodes émergentes (OCT, TIRF, Optique adaptative...)

**c/ Application à l'observation de réseaux de neurones *in vivo***

**Exemples d'applications de la microscopie bi-photonique à l'étude de l'activité neuronale de réseaux de neurones *in vivo* chez l'animal.**

## **Biologie Systémique et Intégrative**

**Hervé Isambert**, Institut Curie,

**François Graner**, Laboratoire Matière et Systèmes complexes (Paris Diderot)

(cours 30 h)

Ce cours en deux parties abordera la biologie de façon transversale, à des échelles variées allant de la molécule à l'organisme. Il présentera deux axes de recherche actifs, et pour cela s'appuiera largement sur des articles récents avec une approche de physicien.

\* *Première partie "Réseaux biologiques : propriétés, inférence et évolution"* (Hervé Isambert)

La notion de réseaux biologiques est centrale en biologie; elle découle des multiples interactions et de leur combinatoire à différentes échelles du vivant, des protéines aux cellules.

Après avoir rappelé les grands types de réseaux biologiques (réseaux d'interaction protéine-protéine, réseaux de régulation de l'expression des gènes, réseaux métaboliques, voies de signalisation, réseaux de neurones, etc), nous passerons en revue leurs propriétés topologiques, dynamiques et fonctionnelles principales: distributions de connectivité, motifs récurrents, principes de multi-stabilité et cycles limites, principes de régulation par activation ou répression et loi de la demande, robustesse au cours de l'évolution, correction d'erreur par étapes irréversibles, etc.

Nous présenterons ensuite les principales méthodes d'inférence pour reconstruire les réseaux biologiques à partir de données à large échelle (données d'expression de gène, de mutations, d'activité neuronale, etc). Il s'agit en particulier de méthodes d'inférence Bayésienne basées sur des scores (principe de maximisation d'entropie) ou de méthodes basées sur l'identification de contraintes d'indépendance entre variables, ainsi que de méthodes hybrides combinant contraintes et scores.

Enfin, nous aborderons les principes d'évolution des réseaux biologiques sur des échelles de temps de millions d'années, notamment par duplication et divergence de gènes et de génomes entiers, ainsi que leurs conséquences sur la susceptibilité des organismes aux mutations délétères et maladie génétiques à l'échelle de la vie des individus.

\* *Deuxième partie "De la cellule au tissu"* (François Graner)

Cette partie du cours propose une approche progressive de la cellule à l'organisme adulte. Les organismes vivants qui nous entourent sont constitués de cellules, assemblées en

tissus, qui se mettent en forme progressivement pour former des organismes. Ce processus peut être rapide, et former un embryon en quelques heures, à partir d'une cellule unique, l'ovule fécondé.

Le cours s'appuiera des exemples tirés entre autre du développement du poisson, de la métamorphose de la larve de mouche en une mouche adulte, et des hydres qui régénèrent des organismes complets après avoir été hachées en petits morceaux.

On montrera comment la génétique et la mécanique s'influencent mutuellement. La matière vivante manifeste des propriétés variées de fluidité, d'élasticité, de plasticité, qui la rapprochent d'une mousse. On peut quantifier son comportement mécanique par des mesures de vitesses, de déformation, de force, et d'expression des gènes.

On conclura sur l'intérêt et les limites des analogies entre matière inerte et organismes vivants.

## **Systèmes Dynamiques**

**S. Douady**, Matière et Systèmes Complexes (Paris Diderot)

(Cours 30h)

Ce cours montre comment on peut décrire le comportement d'un système, même a priori complexe comme un système biologique, avec quelques équations très simples que l'on peut interpréter. Le principe est de ne chercher à décrire que les effets principaux (approximations) et d'utiliser des principes généraux (symétries). Bien que système d'équation obtenue soit très simple, son évolution temporelle permet déjà de décrire de nombreux phénomènes complexes, et courants en biologie.

Le cours est aussi illustré par de petites expériences pour pouvoir "toucher" directement les phénomènes en question.

Les phénomènes abordés sont :

- Systèmes dynamiques non linéaires – introduction au chaos.
- Equation d'amplitude / forme normale, à propos de l'instabilité de Faraday.
- Notion de bifurcation – analogie avec les transitions de phase.
- Exemple de bifurcation : Friction solide, stick-slip, milieux granulaires.
- Exemple dans le vivant : Phyllotaxie.
- Milieux excitables, Réaction chimique oscillante, Nerfs.
- Instabilité secondaire, chaos temporel vs chaos spatio-temporel, défauts
- Formation de motifs : Turing, Imprimeur, Saffmann-Taylor
- Exemple dans le vivant : coquillages, léopard, bactéries.

## **EQUIPE DE LA SPECIALITE**

### **Responsables spécialité à Paris Diderot (P7) :**

**Mathilde Badoual,**  
[badoual@imnc.in2p3.fr](mailto:badoual@imnc.in2p3.fr)

**Julien Heuvingh,**  
[julien.heuvingh@espci.fr](mailto:julien.heuvingh@espci.fr)

**Benoit Ladoux,**  
[benoit.ladoux@univ-paris-diderot.fr](mailto:benoit.ladoux@univ-paris-diderot.fr)

**Claudine Mayer**  
[mayer@pasteur.fr](mailto:mayer@pasteur.fr)

### **Responsables spécialité à Paris Sud (P11):**

Physique : **Giuseppe Foffi,**  
Laboratoire de Physique du Solide (Université Paris Sud)  
[giuseppe.foffi@u-psud.fr](mailto:giuseppe.foffi@u-psud.fr)

Biologie : **Michaël Dubow,**  
Institut de Génétique et Microbiologie (Université Paris Sud)  
[michael.dubow@igmors.u-psud.fr](mailto:michael.dubow@igmors.u-psud.fr)

### **Responsables spécialité à l'Université Pierre et Marie Curie (P11):**

Sophie Cribier  
[sophie.Cribier@upmc.fr](mailto:sophie.Cribier@upmc.fr)

### **Secrétariat administratif et pédagogique :**

Souad Namane  
Université Paris Diderot  
UFR de Physique - Bat. Condorcet  
3ème étage - Pièce 318A  
4, rue Elsa Morante - Paris 13ème  
01 57 27 61 09  
[souad.namane@univ-paris-diderot.fr](mailto:souad.namane@univ-paris-diderot.fr)

**ou**

Christiane Robin-Martelle  
Laboratoire IMNC  
Campus d'Orsay, Bâtiment 104  
91406 Orsay Cedex  
[robin@imnc.in2p3.fr](mailto:robin@imnc.in2p3.fr)

01 69 15 36 97

ou

Corinne Sallandre

Université Pierre et Marie Curie - Sorbonne Universités

Master de Physique et Applications, Gestionnaire financière et pédagogique

Tour 23, couloir 23 / 33 bureau 208

4, place Jussieu - BC85 - 75252 Paris cedex 05

Tel. : 01 44 27 35 49

[corinne.sallandre@upmc.fr](mailto:corinne.sallandre@upmc.fr)

Site de la spécialité : <http://p7p11physbio.in2p3.fr>