

# OMICs

## **Dr Issiaka SOULAMA**

Pharm D, MSc, PhD in Parasitology  
Certificate in Genetic and Genomic

Mobile: 00226 70 75 71 90

00226 78 30 54 10

[soulamacnrfp@gmail.com](mailto:soulamacnrfp@gmail.com)

[aikassouma@yahoo.fr](mailto:aikassouma@yahoo.fr)

[Iss.soulama@gmail.com](mailto:Iss.soulama@gmail.com)

skype: aikassouma1

# Plan du cours

- **Définition-Introduction générale**
- **Génomique**
- **Transcriptomique**
- **Protéomique**
- **Métabolomique**

GENOMIQUE

# Plan

- Définition-Introduction
- La génomique structurelle
  - Organisation du génome: ADN, Histone, Chromatine
  - Modification de la chromatine et des Histones
  - Méthylation de l'ADN
- Impact de la génomique sur la médecine
- Applications

# Définition

**Génomique:** Étude de l'ensemble du génome d'un organisme pour comprendre son fonctionnement, sa structure et son organisation.

- ✓ Analyse globale du génome d'un organisme (tous les gènes et régions intergéniques)
- ✓ Étude de grande échelle, évite de se limiter à un gène.
- ✓ Peut étudier le génome de tout organisme vivant.

# Définitions

- **1. Génomique structurale**

- ✓ Organisation et position des gènes, taille du génome
- ✓ Comparaison des génomes de différents organismes
- ✓ Séquençage de l'ADN et analyse des séquences
- ✓ Annotation du génome : prédiction et identification (par homologie ou par des algorithmes) des séquences correspondant aux gènes, aux « enhancers », aux éléments transposables, aux séquences régulatrices.

- **2. Génomique fonctionnelle**

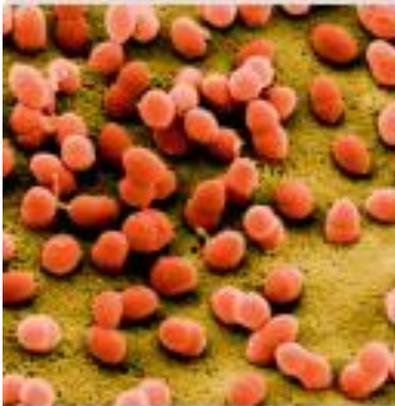
- ✓ Identification de la fonction et du processus cellulaire relié aux séquences annotées du génome. (Ex. Identification d'un nouveau gène de résistance chez une bactérie).
- ✓ Analyse globale de l'expression génétique
- ✓ Disruption systématique des gènes (Knock-outs, RNAi)

# Définitions

- **3. Génomique comparative**

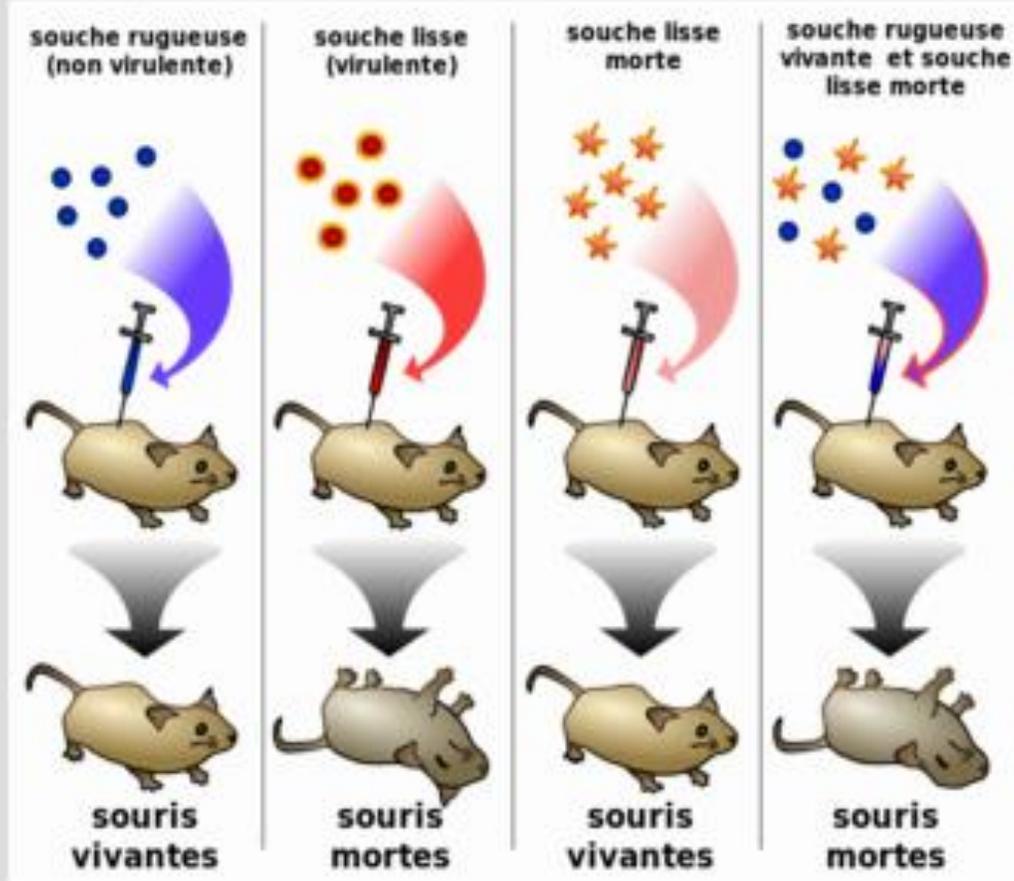
- ✓ Étude de comparaison entre le génome de plusieurs organismes ou de quelques souches d'un organisme.
- ✓ Compare les séquences pour identifier des fonctions par homologies, compréhension du métabolisme.
- ✓ Compréhension des relations de parasitisme
- ✓ Étude phylogénomique : rapprochement de deux organismes

# Introduction



*Streptococcus pneumoniae*

## Expériences de Griffith (1928)

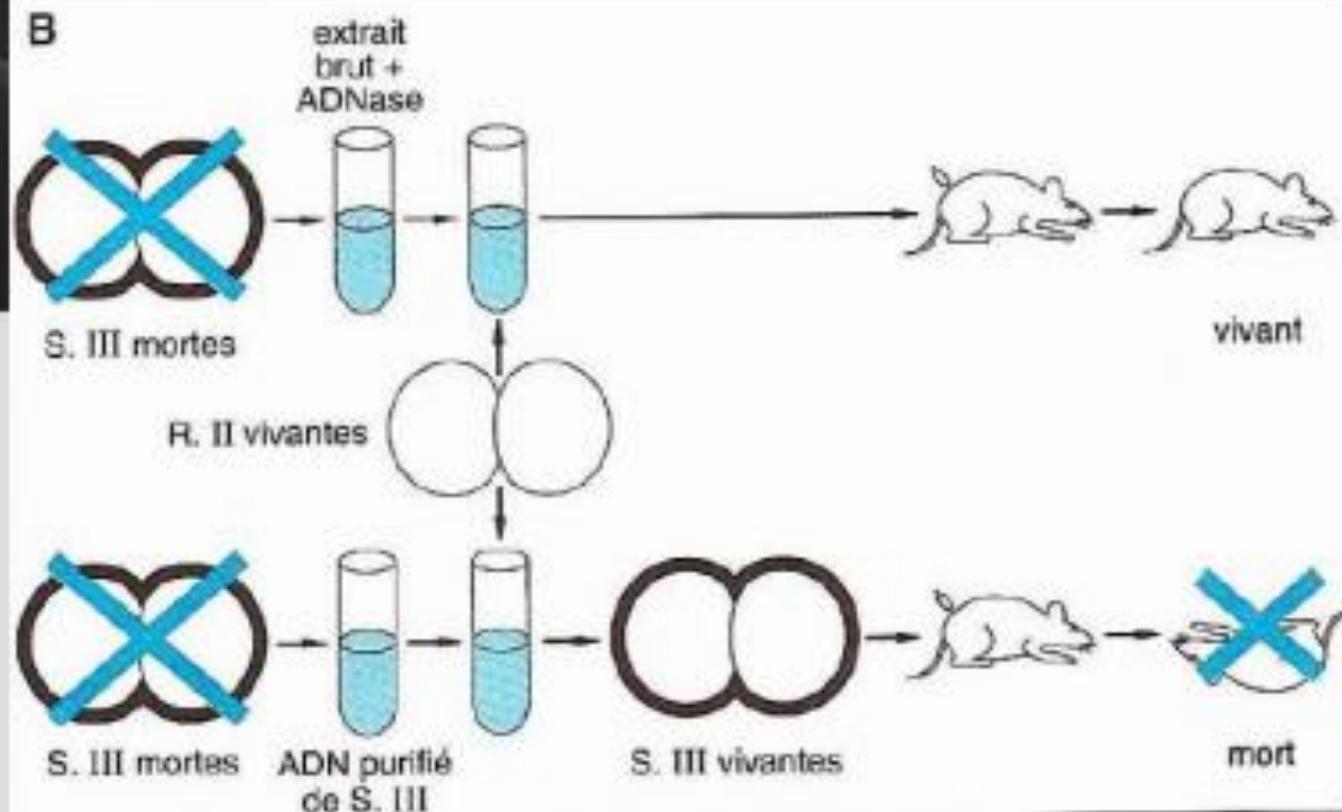


→ Mise en évidence d'un « principe transformant »

En 1928 Griffith expérimente sur des souris. Il montre que les cellules contiennent un "principe transformant" qui permet à une cellule de léguer ses propriétés à une autre.



# Expériences de Avery, MacLeod, MacCarthy (1944)



→ C'est un acide nucléique (l'ADN) qui constitue le « principe transformant »

## *La génomique : la révolution en biologie ?*

- **1900 - La révolution industrielle**



- **2000 - La révolution biologique**



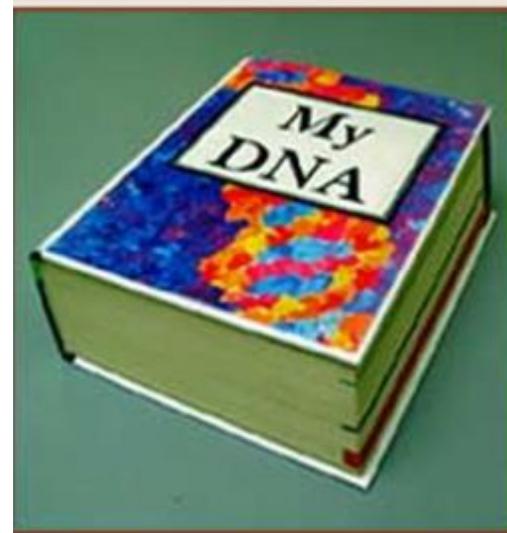
# La complexité du vivant

- **Dans chacune de nos  $10^{14}$  cellules**
  - 35.000 gènes
  - 450.000 transcrits
  - 1 à 10.000.000 de protéines
  - 100.000.000 de petites molécules
- **Étude du fonctionnement cellulaire**
  - Collecte d'informations sur les génomes, les gènes, les protéines, les interactions entre molécules, les processus cellulaires, . . .
  - Établissement de liens entre les données de différentes natures.
  - Inférence de nouvelles connaissances.
  - Représentation dynamique des réseaux cellulaires



# Génomique structurale

- Génome= ADN ou ARN= toutes les instructions pour faire un organisme vivant

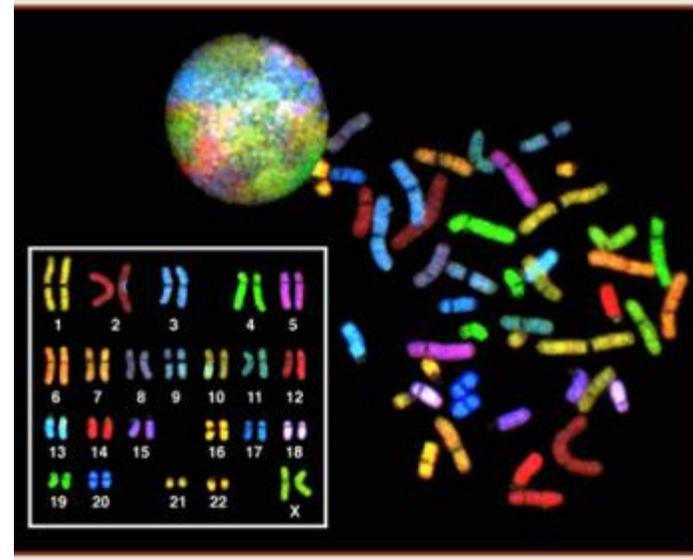


- Toutes les cellules dispose un kit complet d'instruction
- La plupart du matériel génétique est dans le noyau (et Mitochondrie)
- Homme adulte: 10-100 Milliards de cellules

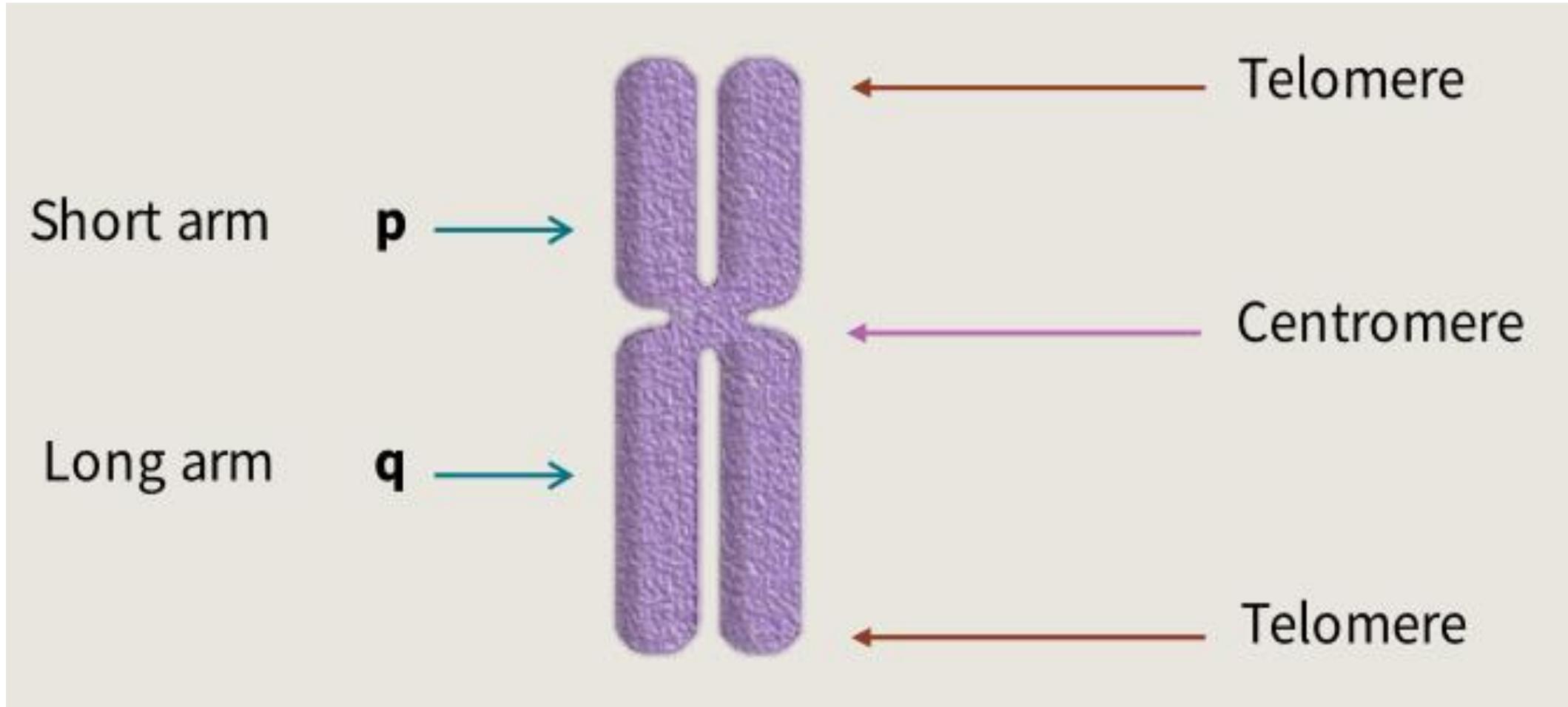


Noyau

- ADN est empaqueté dans les chromosomes
- Homme: 23 Chromosomes dont le plus long (Chr 1= 13 cm)
- Seulement 2% de l'ADN est représentés par des gènes



# Structure du Chromosome



## Téломères

**Les télomères** sont des structures protéiques d'ADN impliquées dans la stabilité des chromosomes

Après chaque division cellulaire, le télomère se raccourcit. Une fois trop courte, la cellule meurt.

Les cellules cancéreuses empêchent leurs télomères de rétrécir

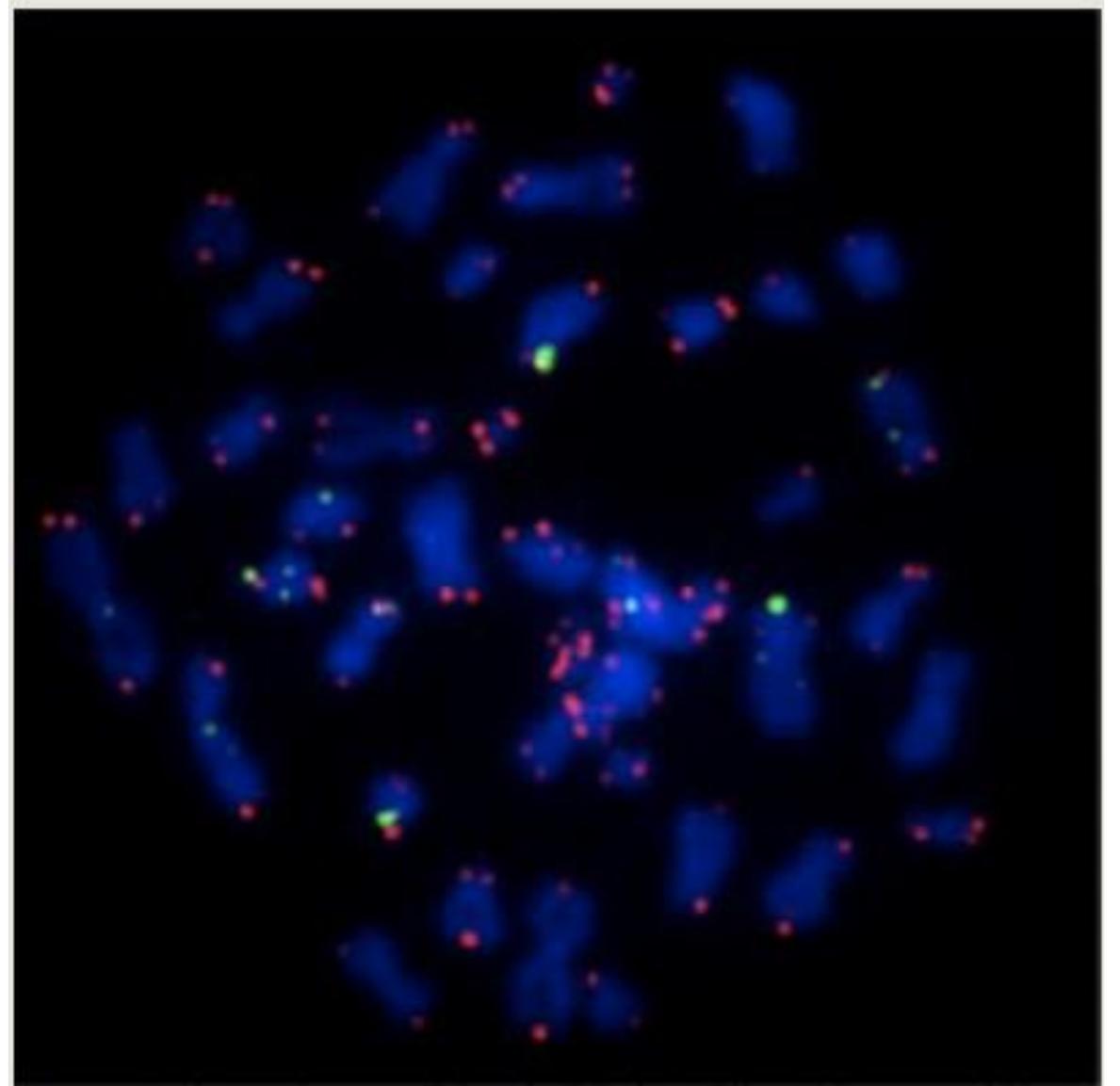
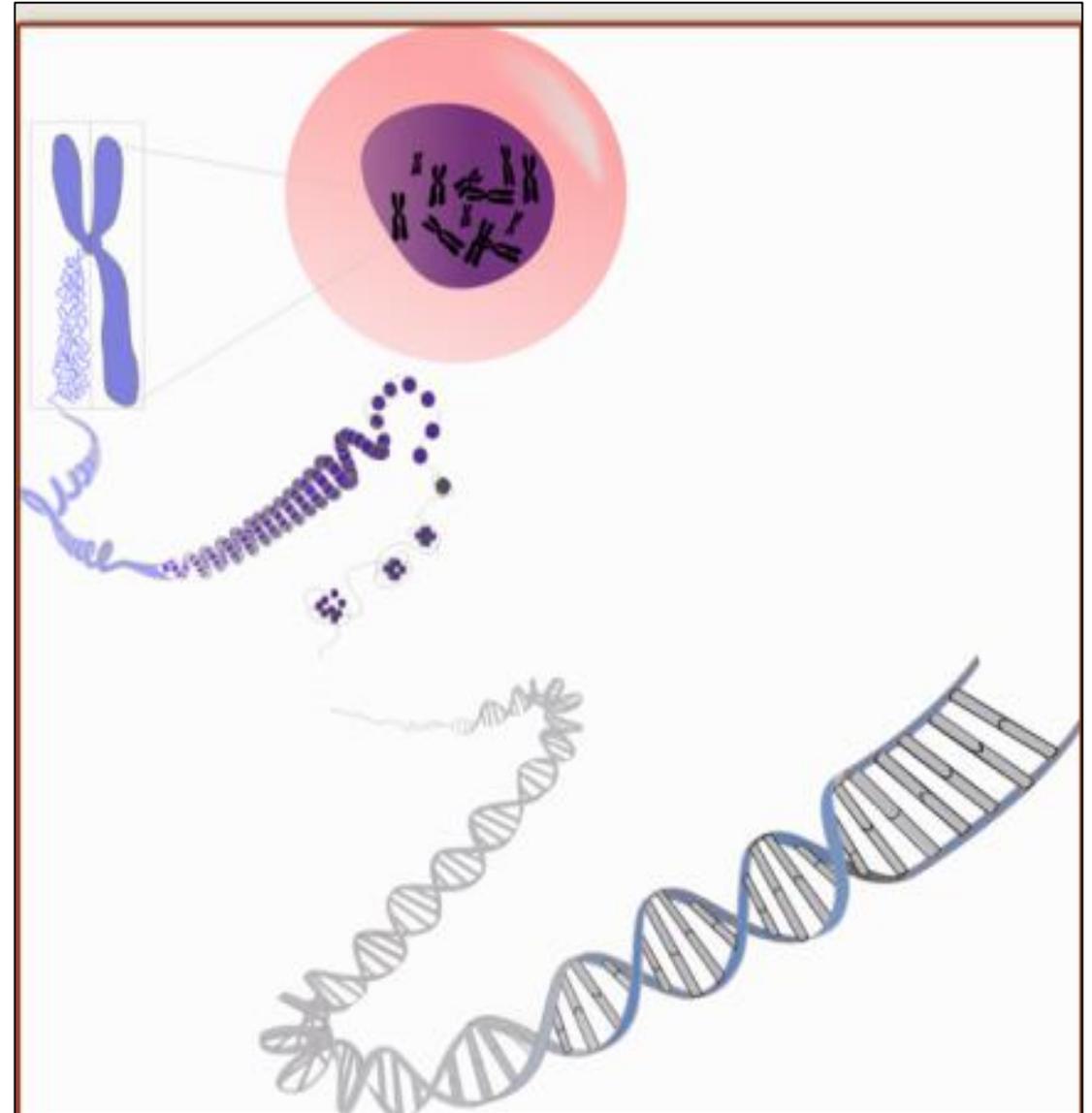


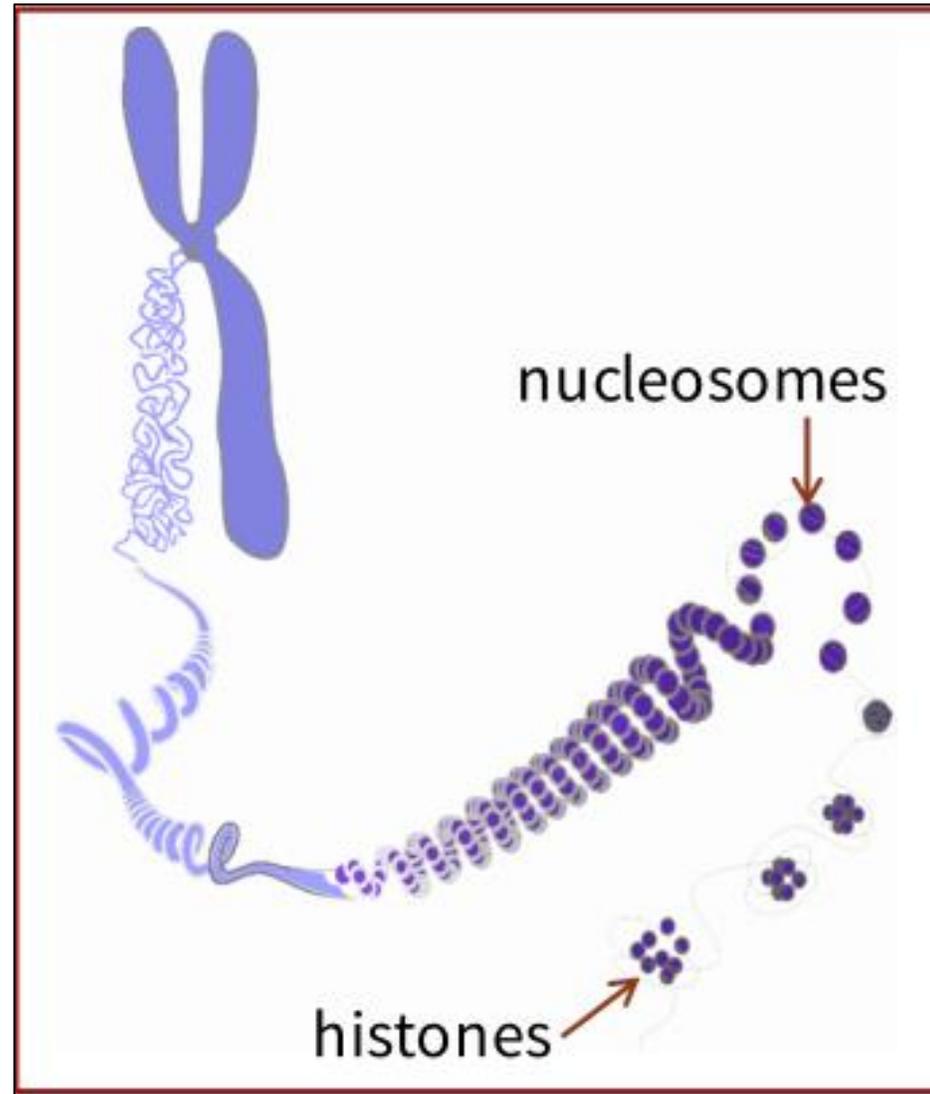
Image: Asako J. Nakamura, Christophe E. Redon, William M. Bonner, and Olga A. Sedelnikova

## Le chromosome: ADN+ Protéines= Chromatine

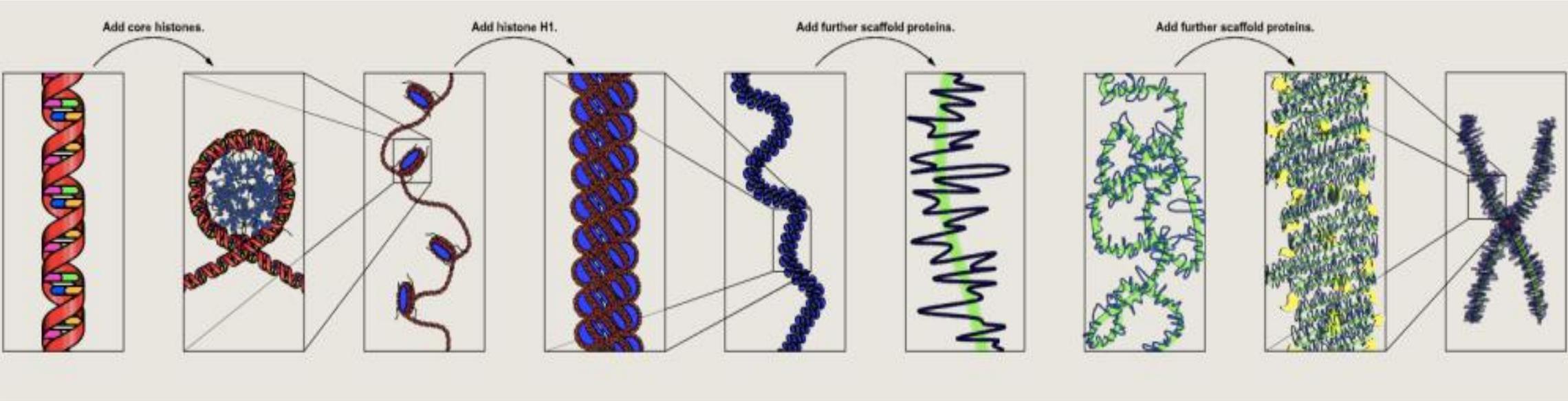
- Les chromosomes ne sont pas seulement de l'ADN
- Les chromosomes sont composés d'ADN et de protéines étroitement enroulés
- L'ADN et les protéines ensemble sont appelés chromatine



- La chromatine est organisée en enveloppant l'ADN autour de protéines appelées **histones**.
- Les **nucléosomes** sont des unités d'ADN enveloppées autour de 8 histones
- Les histones et les nucléosomes fournissent la structure de la chromatine
- Les histones permettent également à différentes cellules d'activer différents gènes

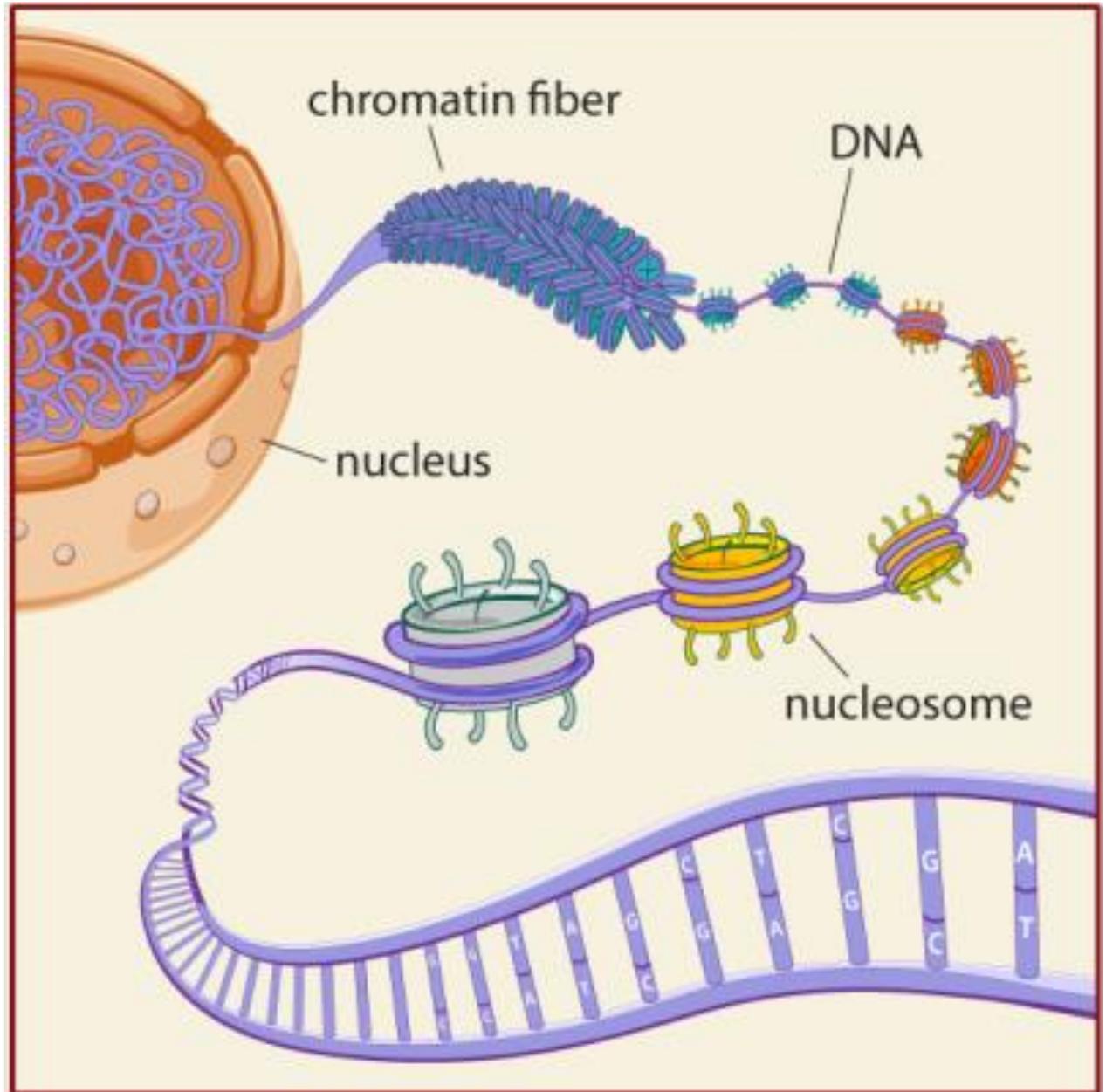


# Chromatine

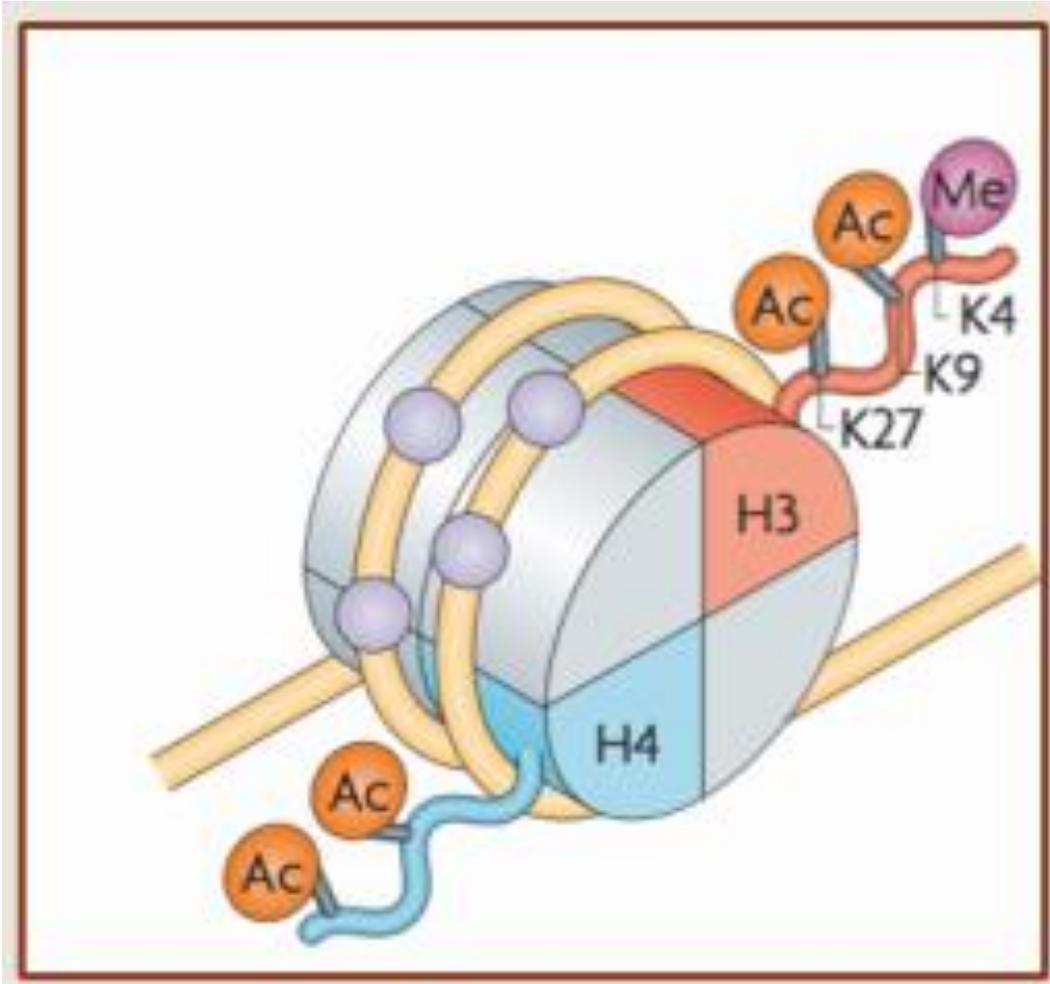


- Chromatine

De l'ADN enroulé  
autour d'un octamère  
de noyau histones :  
H2A, H2B, H3,  
H4(nucléosome)+ le  
linker histone H1



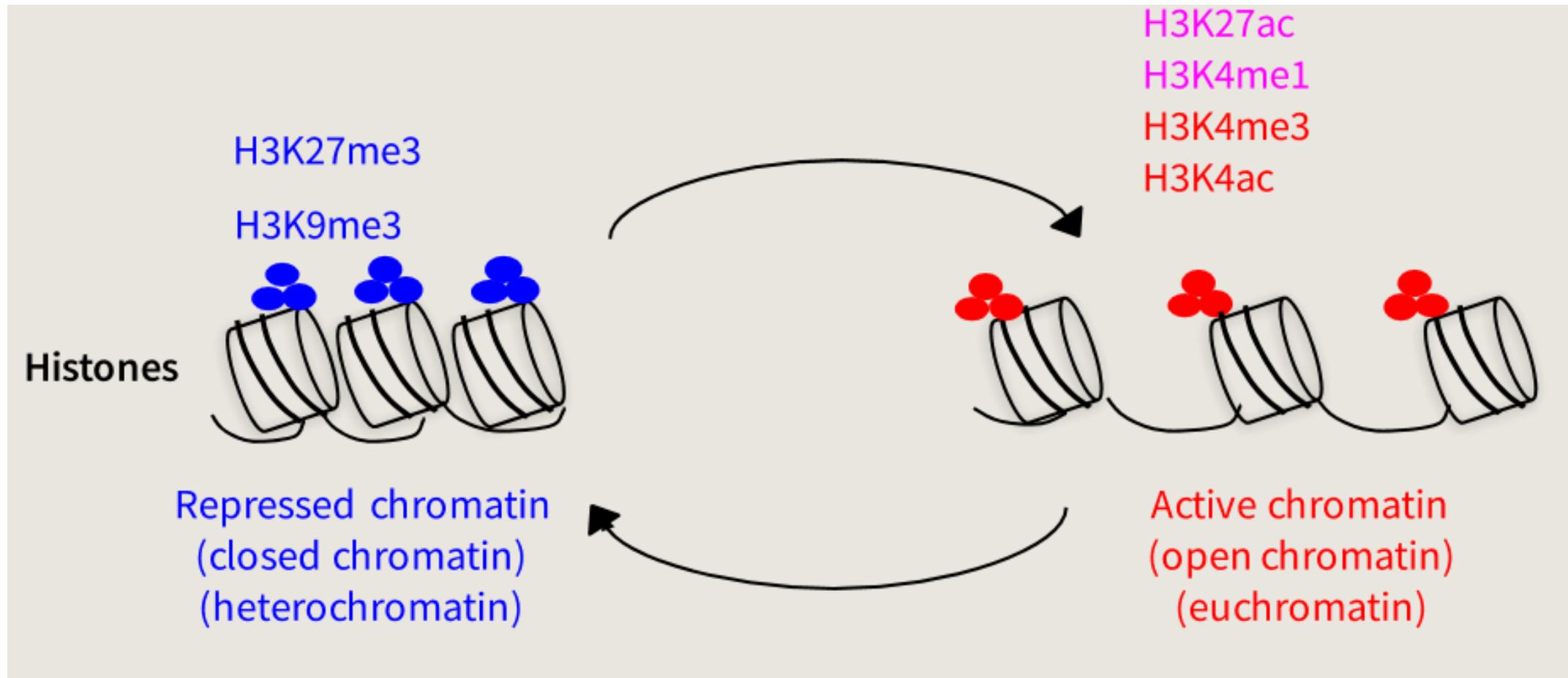
# Modifications de l'Histone



- Queues d'histone
  - ✓ acétylation (ac) de K (lysine) ou R (arginine)
  - ✓ la méthylation (me1, me2, me3) de K
  - ✓ ubiquitination (ub) de K
  - ✓ sumoylation (su) de K
  - ✓ phosphorylation (P) de S (sérine) ou T (thréonine)

# Modifications de l'Histone

## Les états réversibles de la chromatine



# Modifications de l'Histone

Le "code histone" peut être modifié par des enzymes

- ✓ Writers (enzymes): Histone méthyltransférases (KMT), histone acétylases (HAT)
- ✓ Erasers (enzymes): Histone déméthylases (KDM), histone désacétylases (HDAC, sirtuines)
- ✓ Readers Protéines avec bromodomains (lecteurs d'acétyle) ou PHD fingers (lecteurs de méthyle)

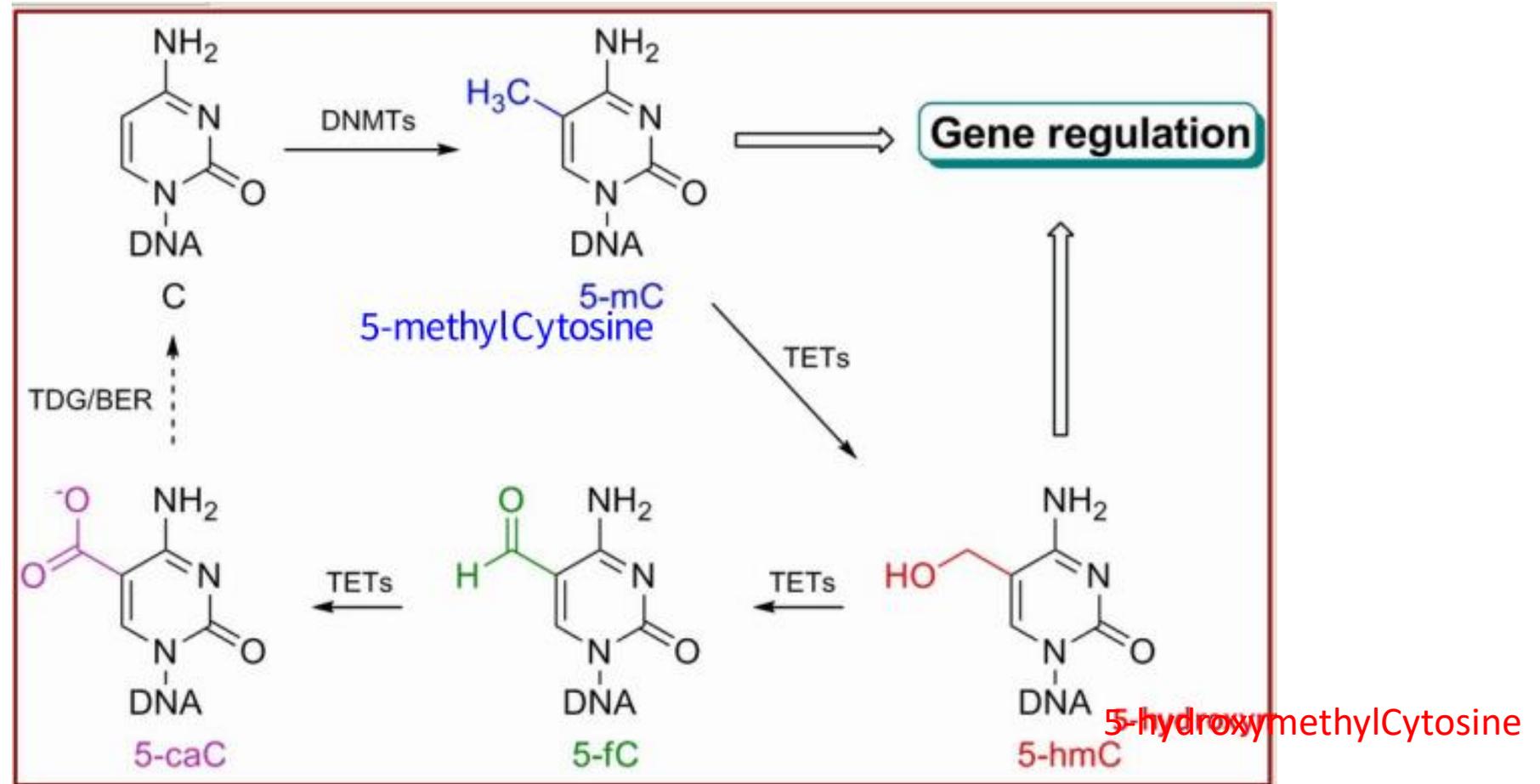
# Modifications de l'Histone

## Importance des modifications des histones en biologie

- ✓ Développement (identité de la cellule)
- ✓ Vieillesse
- ✓ Maladies (cancer, autisme, etc.)

# DNA méthylation

L'ADN est méthylé sur la cytosine (C) à la position C5 des dinucléotides CpG



# DNA methylation

Enzymes impliquées dans la méthylation de l'ADN

- **Les writers** : Méthyltransférases d'ADN : DNMT1 (maintenance), DNMT3 (de novo), DNMT2 (homologue)
- **Les erasers** : Processus complexe comprenant plusieurs étapes et les enzymes TET (Ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1)
- **Reader** : Protéine de liaison au méthyle (MBP), par exemple MeCP2

# DNA méthylation

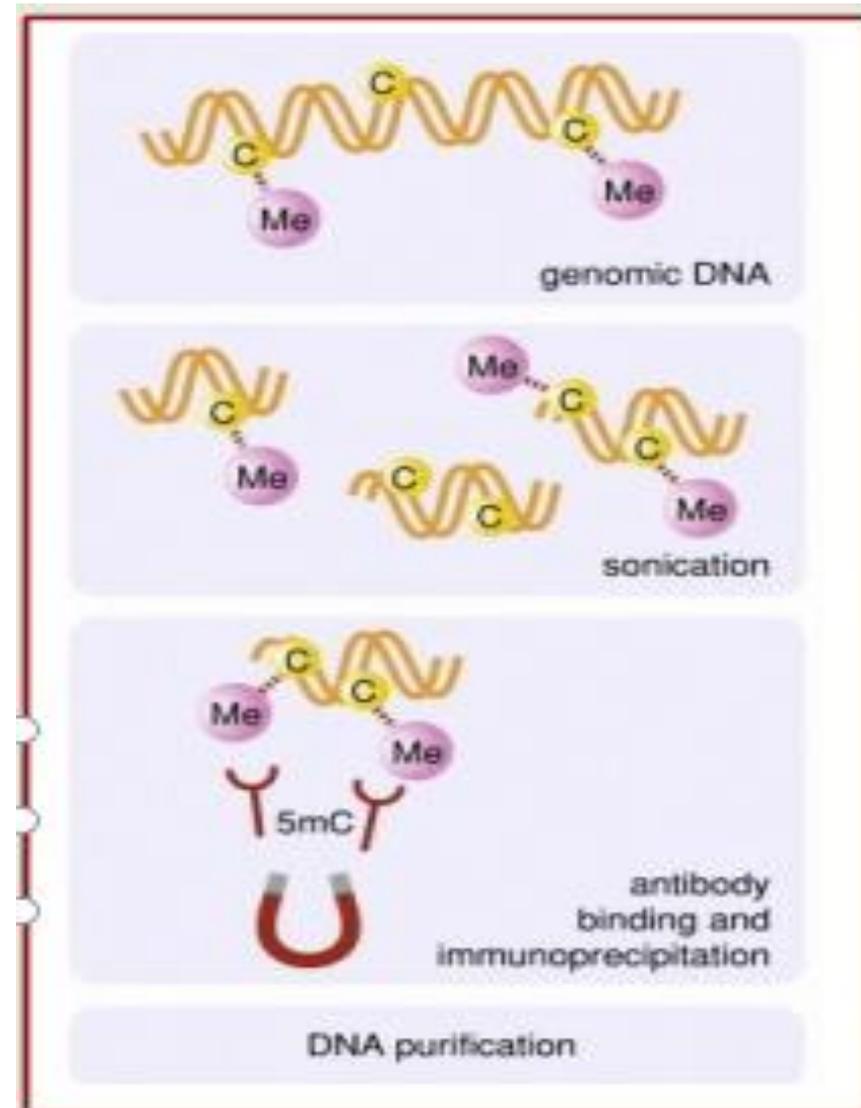
## Importance en biologie

- L'extinction des gènes transcriptionnels chez les mammifères
- Stabilité du génome
- Inactivation du chromosome X (femmes)
- Impression de gène (imprinting)
- Non présent dans les levures et les vers, fonction différente chez les insectes (activation de gènes ?)

# Méthodes de mesure de la méthylation de l'ADN

## Immuno-précipitation de l'ADN (MeDIP) Méthylée

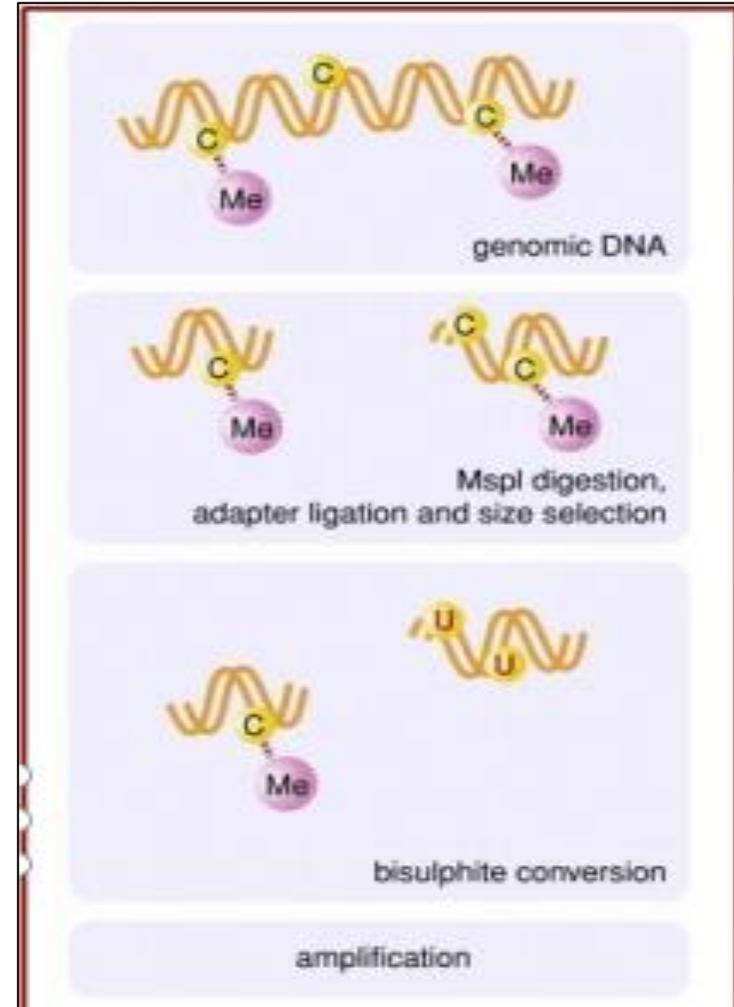
- Librairie de fragments d'ADN et séquençage à très haut débit
- Avantages : données sur l'ensemble du génome, faible coût, faibles besoins de calcul Inconvénients : résolution plus faible ( $\geq 150$  pb de pointe, pas au niveau du CpG), anticorps dépendant



# Méthodes de mesure de la méthylation de l'ADN

## Séquençage BiSulfite à représentation réduite (RRBS-seq)

- Séquençage à très haut débit
- avantages : Résolution au niveau du CpG
- Inconvénients : le génome n'est pas entier, la conversion incomplète du bisulfite peut conduire à faux négatifs, charge de calcul élevée pour appeler les régions modifiées



Denk and McMahon (2012) Neuron

# Résumé

- L'ADN peut être méthylé à la position 5' des bases cytosine dans le contexte du dinucléotide CpG, et ceci est principalement impliqué dans le **silencing transcriptionnel**
- La méthylation de l'ADN est ajoutée par les enzymes (ADN méthyltransférases), mais elle est éliminée de manière complexe par des étapes intermédiaires qui peuvent également influencer la transcription
- La méthylation de l'ADN peut être évaluée à l'échelle du génome par diverses techniques
- La méthylation de l'ADN est souvent, mais pas toujours, associée à la répression des gènes et est impliqué dans le développement (inactivation du Chr.X), le cancer et les maladies neurologiques

# Impact de la génomique sur la médecine

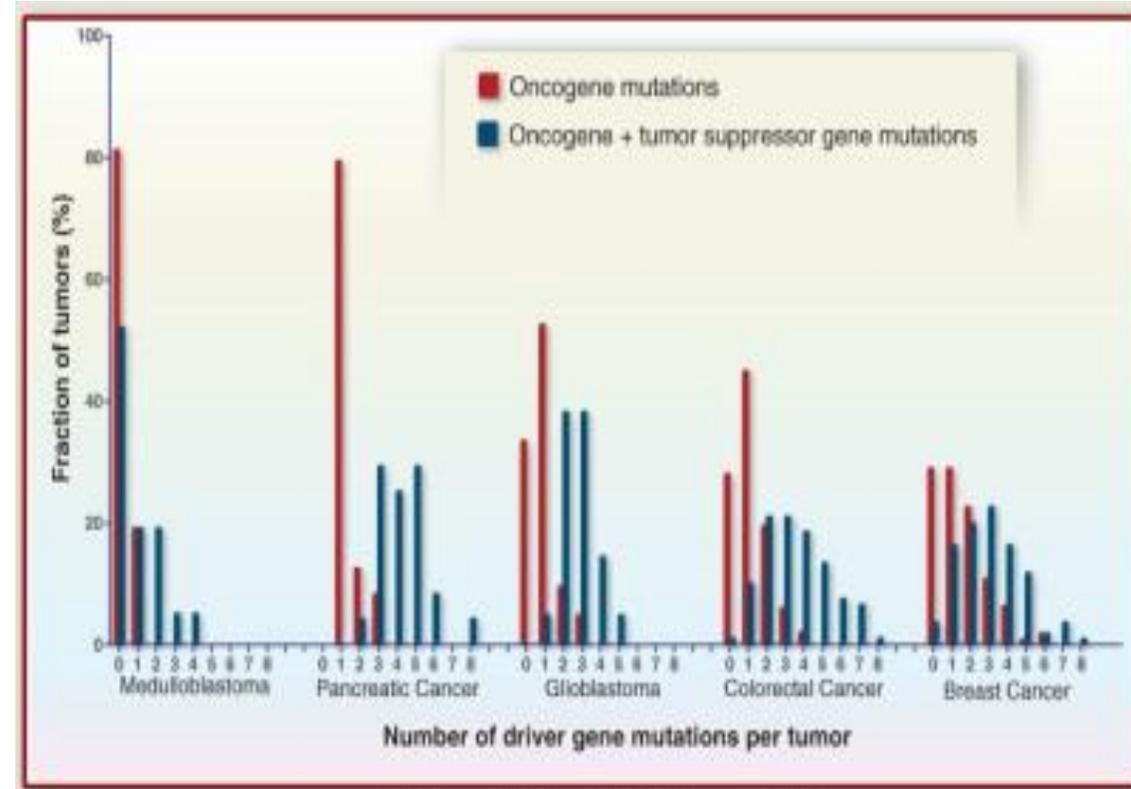
- La génomique peut avoir un grand impact sur la médecine
- Comprendre et traiter les maladies
  - Cancer
  - Maladies mystérieuses
  - Diagnostic prénatal
- Pharmacogénomique
  - Déterminer les effets secondaires et les doses des médicaments
- La gestion des soins de santé chez les personnes en bonne santé ?



# Impact de la génomique sur la médecine

## Génome du cancer

- Les cellules cancéreuses se développent de manière incontrôlée
- Le cancer est une maladie génétique, tant pour la prédisposition (par exemple BRCA1, BRCA2) et acquis au cours de la vie (somatique)
- Mutations multiples d'un gène « conducteur »
  - Suppresseurs de tumeurs : gènes qui suppriment la croissance cellulaire ; protègent contre le cancer, par exemple p53
  - Oncogènes : gènes dont l'activation par des mutations ou une surexpression favorise une division cellulaire incontrôlable Ras, Raf



B Vogelstein et al. Science 2013

# Impact de la génomique sur la médecine

## Maladies non diagnostiquées

- De nombreux enfants (~3%) naissent chaque année avec des problèmes de santé importants
  - Défaits de développement, problèmes cardiaques, déficience intellectuelle
- La plupart du temps (~50%), les causes sous-jacentes des maladies n'est pas claire
- Les gens (généralement les parents) se tournent vers le séquençage du génome pour tenter de résoudre la maladie dans les pays développés
- Le marché financier est potentiellement plus grand que le cancer

- Des exemples
- 1) La maladie de Marie-Charcot-Tooth:
  - Neuropathie
  - De nombreux gènes différents cartographiés
- 2) Nic Volker
  - La séquence du génome a identifié une mutation dans le gène XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis)
- 3) Retard de développement

**Le séquençage du génome et de l'exome peut être utilisé pour résoudre des maladies non diagnostiquées**

# Application de la Génomique

- Découverte de mutations :SNPs, insertion, délétion.
- Permet d'estimer la fréquence d'un allèle dans une population.
- Utile pour les études génétiques (statistiques associés à certains génotypes), prévalence et le diagnostic de plusieurs maladies.
- Méthylation
- Épигénétique : étude la méthylation du génome par Whole genome bisulfite sequencing (WGBS) et Reduced representation bisulfite sequencing (RRBS)Techniques encore très utilisées

# Application de la Génomique

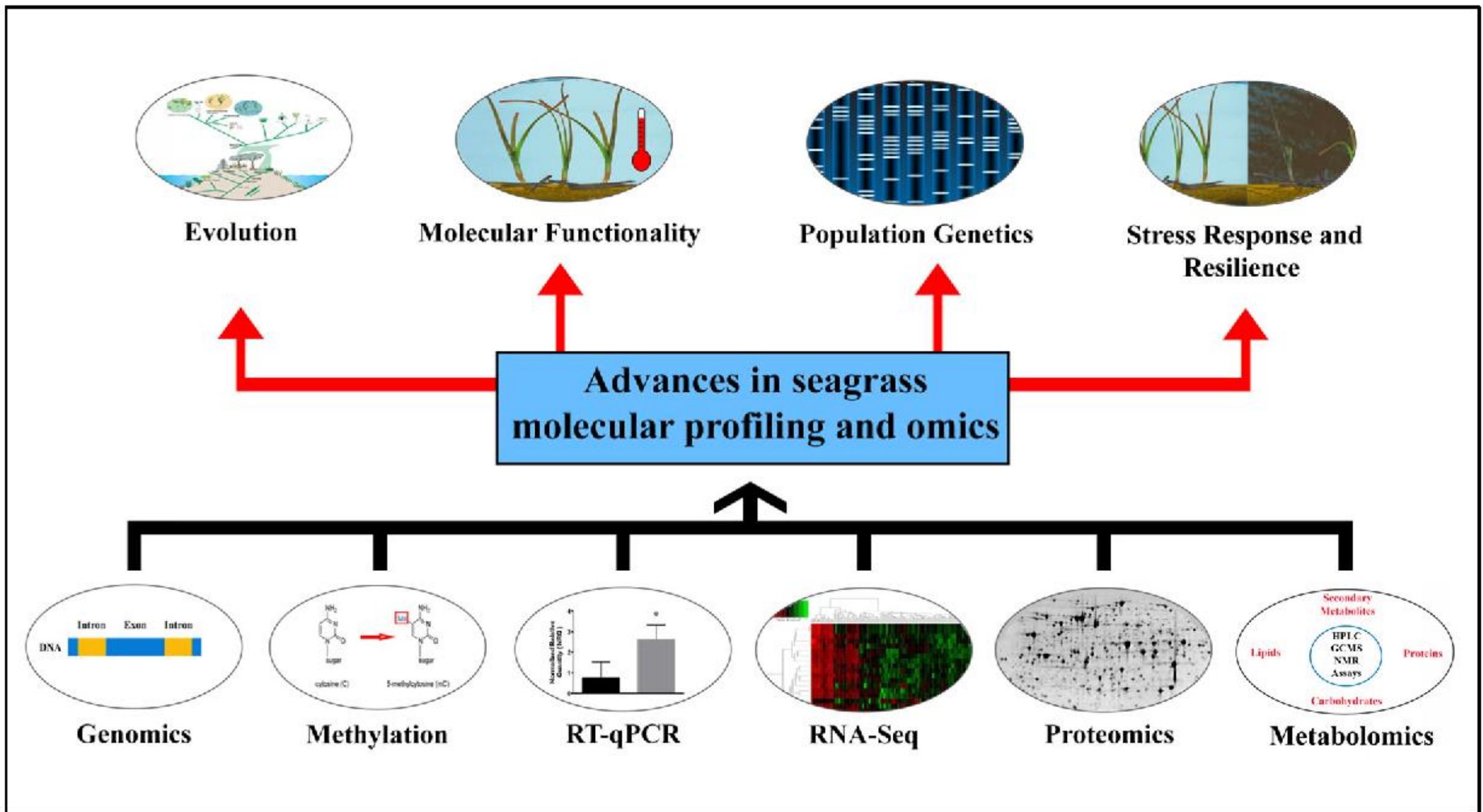
- WGBS/RRBS Séquençage sur Illumina HiSeq bp paired-end de librairies d'ADN convertie au bisulfite
- Permet d'étudier la méthylation du génome et donc l'expression des gènes.
- Utile pour connaître et comprendre certaines maladies et dans le domaine de la reproduction.
- Analyse : Besoin d'un pipeline bio-informatique spécifique pour l'alignement d'ADN convertie au bisulfite

# Applications de la Génomique

- Application – Chromatine
- Épigénétique : étude de la chromatine et des modifications des histone par ChIP-Seq
- Séquençage sur Illumina HiSeq bp paired-end de bibliothèques d'ADN précipité avec des anticorps spécifiques pour certaines marques d'histones (immunoprécipitation de chromatine ).

# Application de la Génomique

- ChIP-seq: Permet d'étudier la chromatine du génome. Étude génomique de l'expression des gènes
- Utile pour connaître et comprendre certaines maladies et la réponse à certains traitements (ex. cancer). Ex. Certaines modifications d'histones augmentent le risque de maladie



The advances in seagrass molecular profiling and omics to date. The technologies that have been utilized are shown along the bottom of the diagram.

