

Introduction à la génomique

Claudine Landès

claudine.landes@univ-angers.fr



Déroulé de l'enseignement

Intervenants : Claudine Landès, Sébastien Aubourg, Jérémy Clotault

- Thème 1 : biologie cellulaire
- Thème 2 : biochimie
- Thème 3 : génétique
- Thème 4 : génomique

Objectifs de l'enseignement

(Re-)Découvrir les concepts importants en biologie pour mieux interagir avec les acteurs métiers de la biologie qui ont besoin de traiter de gros jeux de données:

- **Biologie cellulaire** : qu'est une cellule vivante? notions d'organisation de la cellule dans les trois règnes du vivant. notions de cycle cellulaire.
- **Biochimie** : quels sont les constituants du vivant? notions de chimie du vivant à travers l'exemple de la respiration et la production d'énergie dans une cellule.
- **Génétique** : comment le signal génétique est-il transmis de génération en génération? notions de diversité génétique et de génétique des populations.
- **Génomique** : qu'est ce que la génomique? notions de séquençage à haut débit et de prédictions de gènes et des procédures d'annotation des fonctions de gènes.
- **TP en salles machines** : utilisation de logiciels de traitement de données moléculaires en génétique, génomique et biochimie à travers quelques exemples.

Contrôle des connaissances :

- **CC** : un travail de présentation de vulgarisation scientifique sur un des thèmes
- **Examen écrit** (avec documents) : questions sur un ou plusieurs thèmes du cours et du TP.

Thème 1 : Organisation de la cellule vivante

Plan du cours

Intervenant : Claudine Landès (claudine.landes@univ-angers.fr)

- 1 - La cellule : unité du vivant

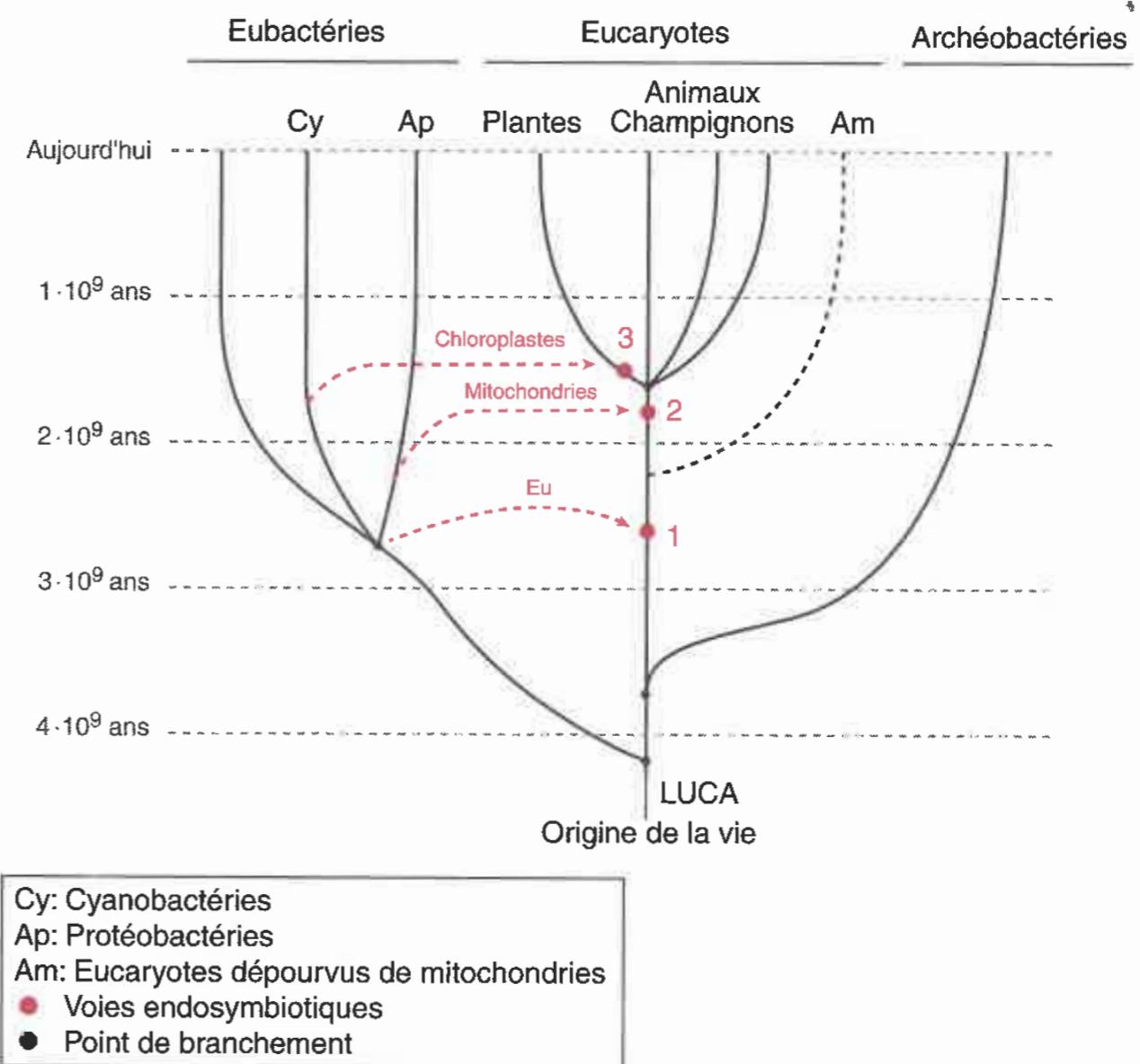
La cellule : unité du vivant

La première cellule fondatrice apparue il y a 3 à 4 milliards d'années a évolué pour donner naissance aux eubactéries, aux archées et aux eucaryotes (champignons, animaux et végétaux).

Les cellules eucaryotes seraient nées d'une endosymbiose ayant conduit à un hybride archée et eubactérie (Eu)

Une seconde endosymbiose a donné les mitochondries (utilisation de l'oxygène)

Une autre endosymbiose a donné les chloroplastes (capture énergie rayonnante)



référence [1]

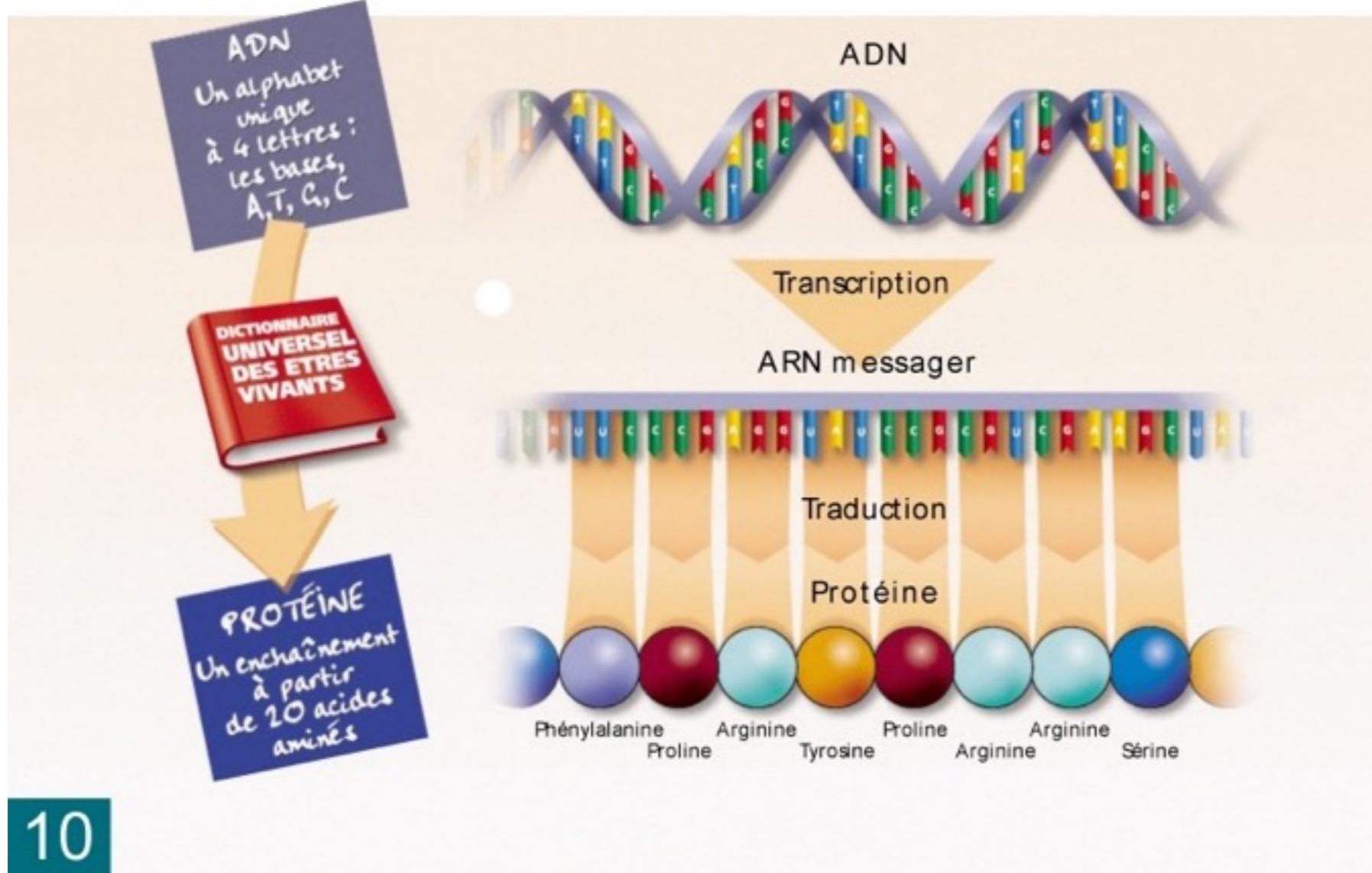
Figure 1-1 Arbre phylogénétique simplifié basé sur l'analyse des génomes.

La cellule : unité fondamentale de la vie

La preuve la plus convaincante de la théorie cellulaire est l'**universalité du code génétique** : une même logique structurale et fonctionnelle gouverne les divers types de cellules vivantes. Le génie génétique permet de faire fabriquer sans grande difficulté une protéine humaine à une bactérie (production d'insuline humaine en fermenteur).



Du gène à la protéine

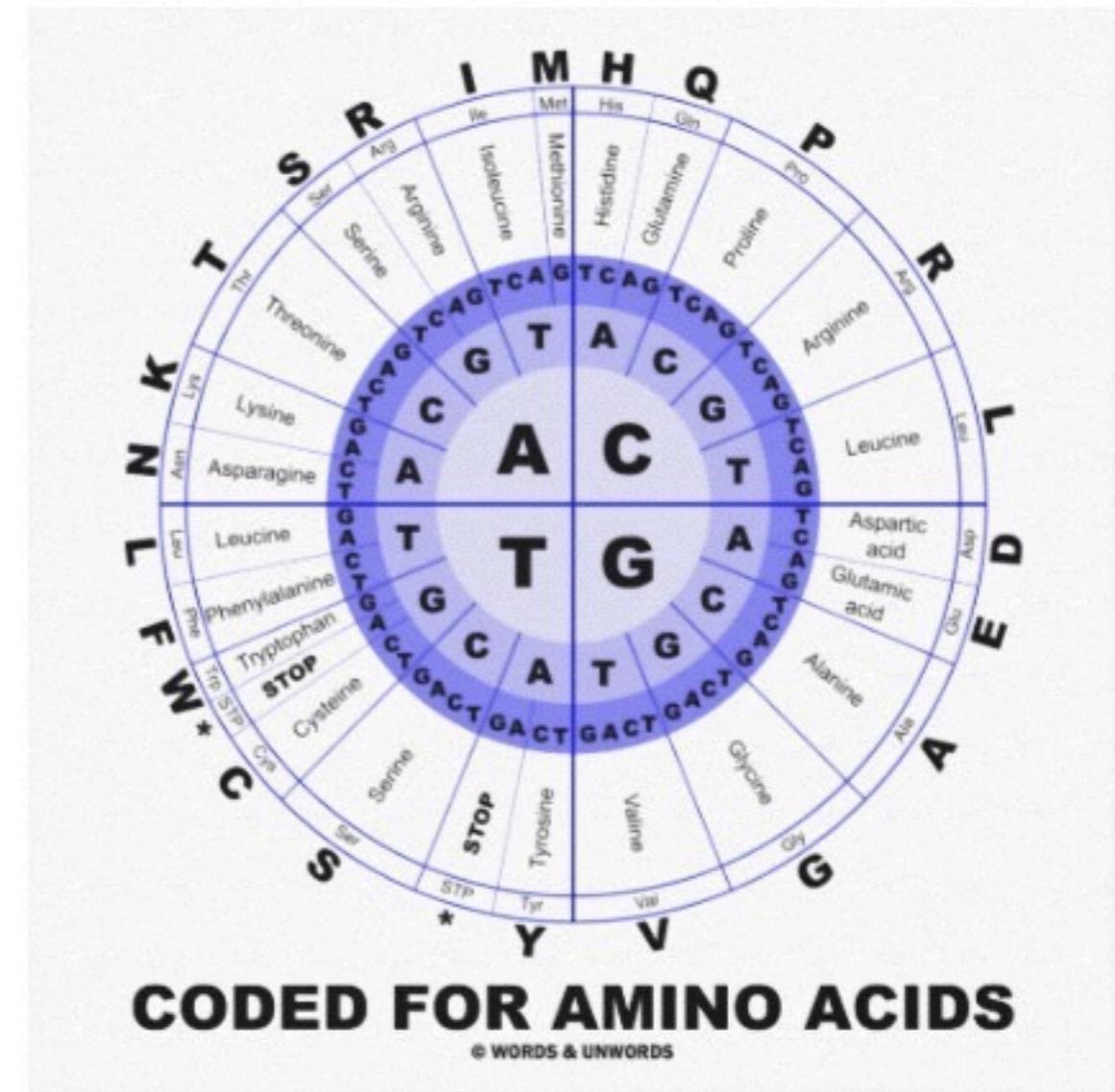


La cellule : unité fondamentale de la vie

- Pour remonter jusqu'à LUCA, la recherche s'est appuyée sur l'étude des **ARN ribosomaux** qui sont des **constituants essentiels** de la **machinerie de synthèse des protéines** (traduction).
- Ces ARN ont été **fortement conservés au cours de l'évolution** et sans être identiques ils s'avèrent fortement similaires entre toutes les formes de vie actuelles.
- Ce sont des marqueurs moléculaires idéaux, en théorie, pour **construire des arbres phylogénétiques**.

référence [1]

Code génétique universel



Les trois règnes du vivant (Woese et Fox 1977)

Table 1. Association coefficients (S_{AB}) between representative members of the three primary kingdoms

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 18S	—	0.29	0.33	0.05	0.06	0.08	0.09	0.11	0.08	0.11	0.11	0.08	0.08
2. <i>Lemna minor</i> , 18S	0.29	—	0.36	0.10	0.05	0.06	0.10	0.09	0.11	0.10	0.10	0.13	0.07
3. L cell, 18S	0.33	0.36	—	0.06	0.06	0.07	0.07	0.09	0.06	0.10	0.10	0.09	0.07
4. <i>Escherichia coli</i>	0.05	0.10	0.06	—	0.24	0.25	0.28	0.26	0.21	0.11	0.12	0.07	0.12
5. <i>Chlorobium vibrioforme</i>	0.06	0.05	0.06	0.24	—	0.22	0.22	0.20	0.19	0.06	0.07	0.06	0.09
6. <i>Bacillus firmus</i>	0.08	0.06	0.07	0.25	0.22	—	0.34	0.26	0.20	0.11	0.13	0.06	0.12
7. <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.09	0.10	0.07	0.28	0.22	0.34	—	0.23	0.21	0.12	0.12	0.09	0.10
8. <i>Aphanocapsa</i> 6714	0.11	0.09	0.09	0.26	0.20	0.26	0.23	—	0.31	0.11	0.11	0.10	0.10
9. Chloroplast (<i>Lemna</i>)	0.08	0.11	0.06	0.21	0.19	0.20	0.21	0.31	—	0.14	0.12	0.10	0.12
10. <i>Methanobacterium thermoautotrophicum</i>	0.11	0.10	0.10	0.11	0.06	0.11	0.12	0.11	0.14	—	0.51	0.25	0.30
11. <i>M. ruminantium</i> strain M-1	0.11	0.10	0.10	0.12	0.07	0.13	0.12	0.11	0.12	0.51	—	0.25	0.24
12. <i>Methanobacterium</i> sp., Cariaco isolate JR-1	0.08	0.13	0.09	0.07	0.06	0.06	0.09	0.10	0.10	0.25	0.25	—	0.32
13. <i>Methanosaarcina barkeri</i>	0.08	0.07	0.07	0.12	0.09	0.12	0.10	0.10	0.12	0.30	0.24	0.32	—

Figure 1. Table représentant les coefficients d'association (SAB) entre 13 représentants des trois royaumes primaires. Adapté de l'article de 1977 de Woese et Fox, « Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms »(C R Woese and Fox 1977). Les organismes 1, 2 et 3 sont des eucaryotes, 4 à 9 des bactéries et de 10 à 13 des archées. Les SAB entre organismes du même groupe sont tous supérieurs à 0,19 (en rouge pour les eucaryotes, bleu pour les bactéries et vert pour les archées) alors qu'entre organismes de deux groupes différents, la valeur maximale est de 0,14.

référence [2-3]

Les trois règnes du vivant (Woese et Fox 1977)

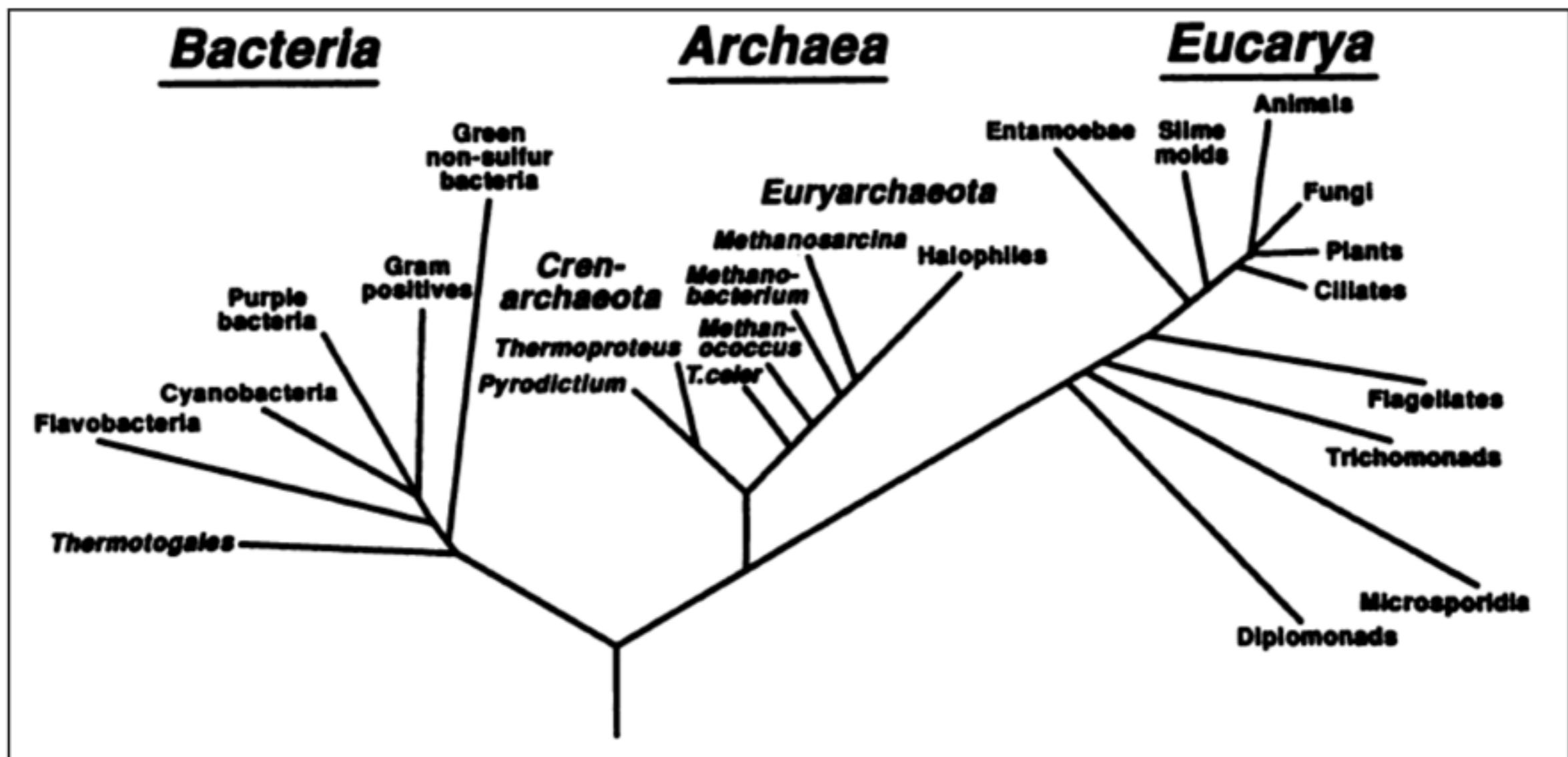


Figure 4. Arbre du vivant représentant les trois domaines Bacteria, Archaea et Eucarya. (Olsen and Woese 1993). On voit bien les deux « royaumes » archéens : Crenarchaeota et Euryarchaeota. La racine de l'arbre est placée entre les bactéries et les archées/eucaryotes d'après l'étude des phylogénies de couples de paralogues anciens.

référence [2-3]

Plan du cours

Intervenant : Claudine Landès (claudine.landes@univ-angers.fr)

- 1 - La cellule : unité du vivant
- 2 - La cellule : organisation structurale
 - Généralités
 - Diversité des types cellulaires

La cellule : organisation structurale

- La cellule est délimitée par une **membrane** qui sépare le cytoplasme du milieu extérieur.
- Elle est capable de **se diviser** (transmission de son matériel génétique) et d'**utiliser l'énergie** extérieure pour son fonctionnement (photosynthèse, respiration, glycolyse).
- Elle est également capable de **communiquer avec l'extérieur** (import de substances nutritives et export de déchets) ou avec d'autres cellulaires.

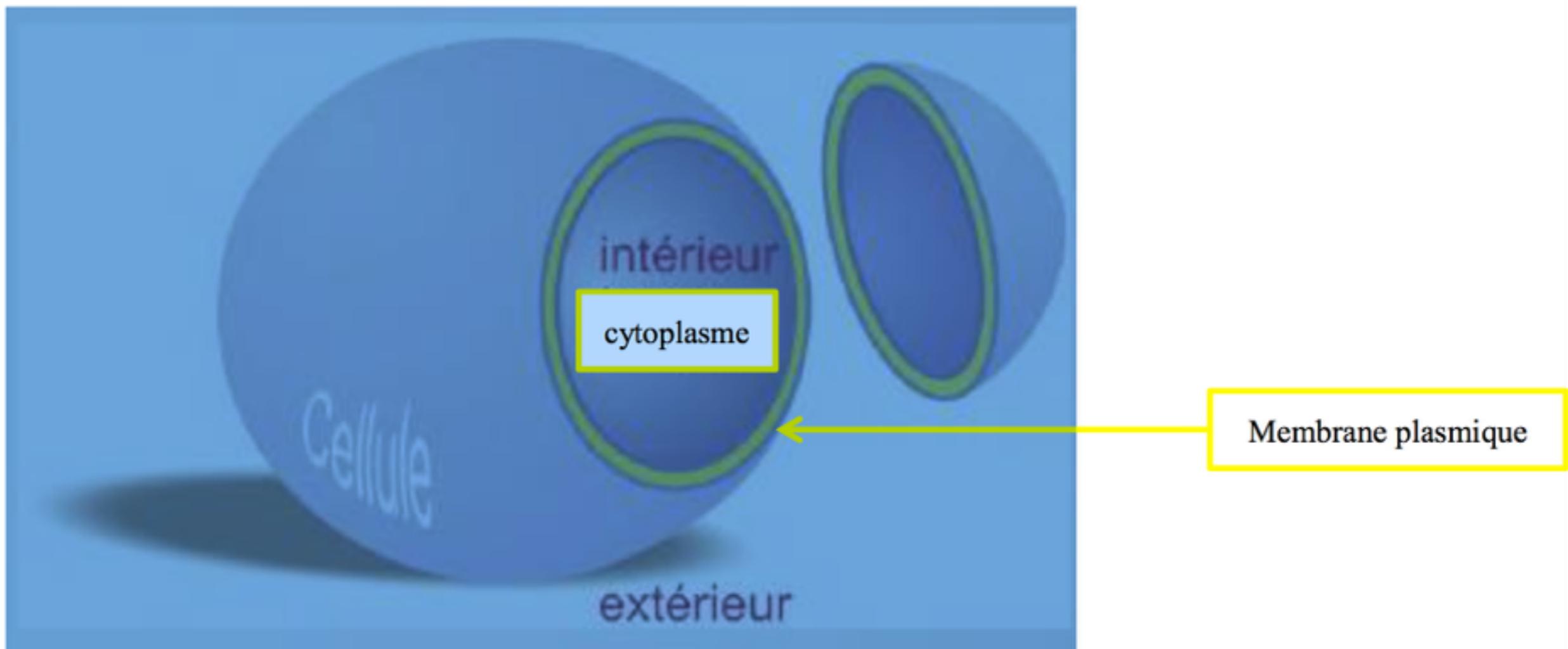
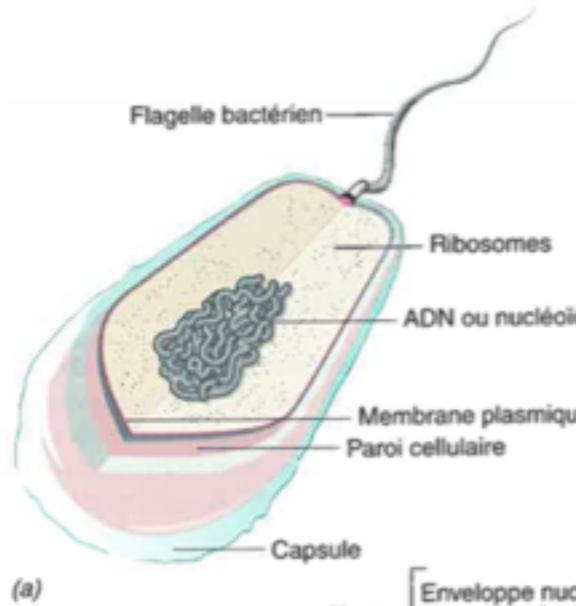
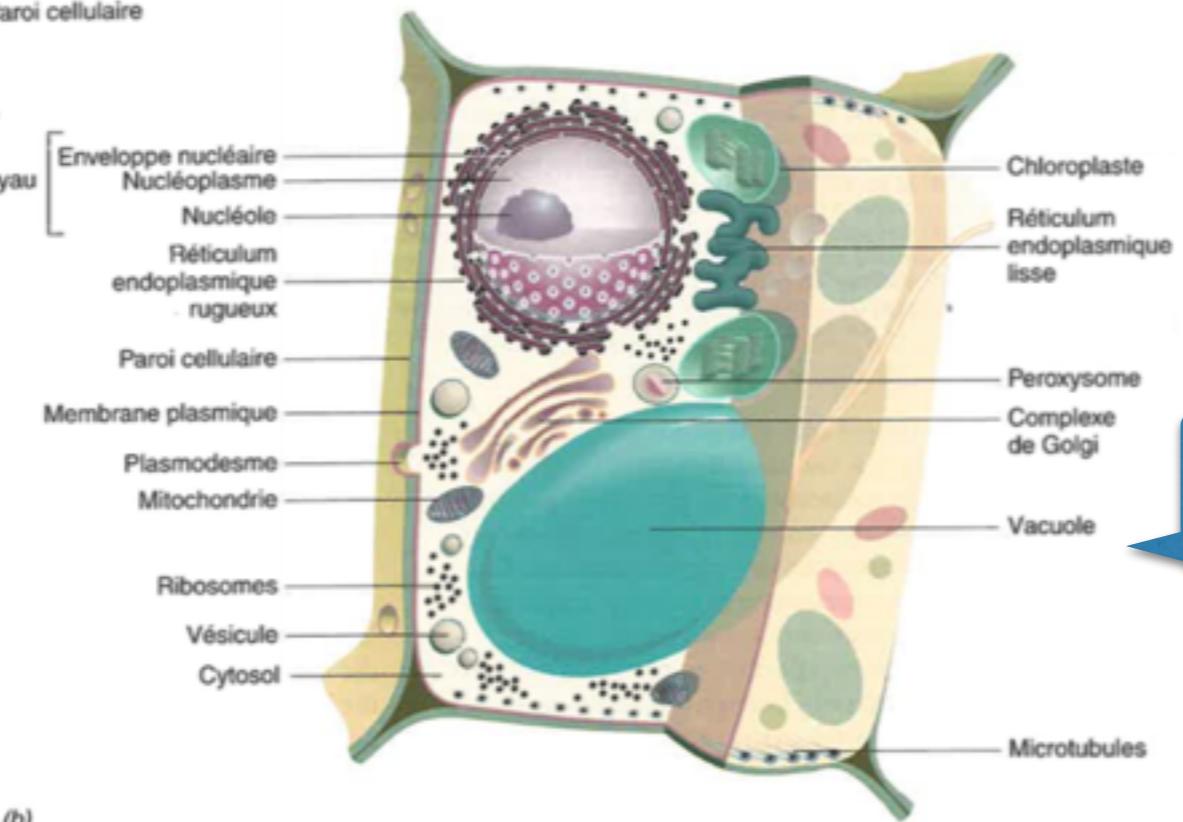


Figure 1.8 La structure des cellules. Représentation schématique d'une cellule « standard » bactérienne (*a*), végétale (*b*) et animale (*c*). Les organites ne sont pas dessinés à l'échelle.

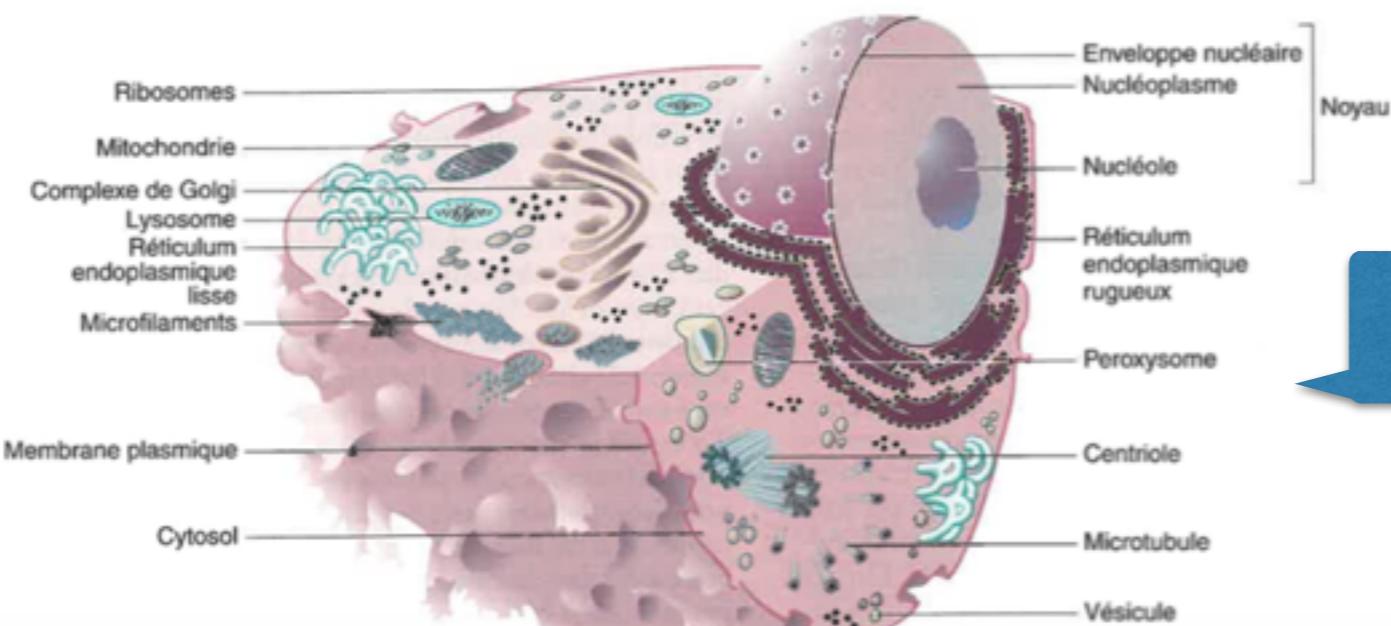
référence [3]



(a)



(b)

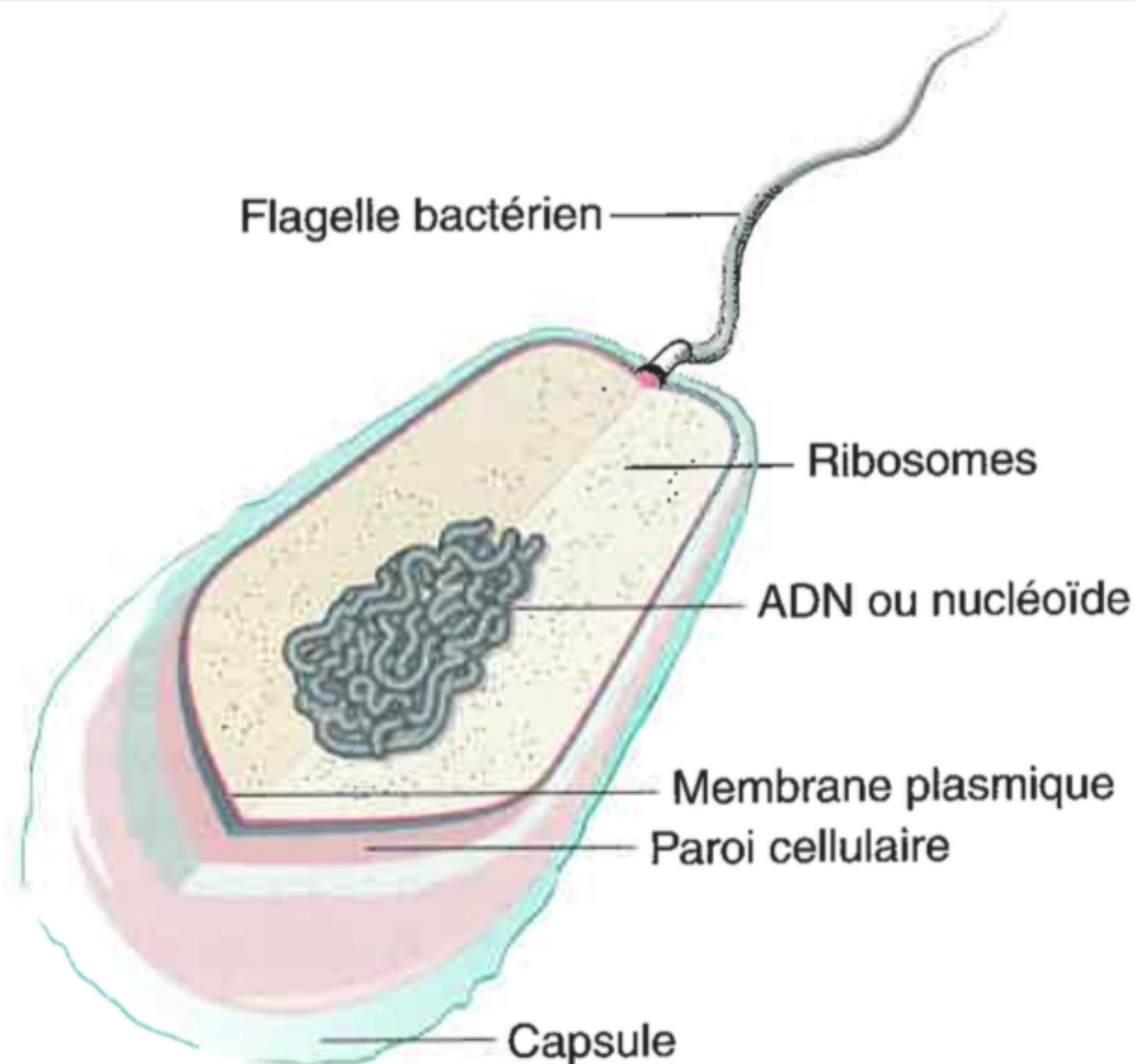


cellule animale

La cellule organisation cellulaire

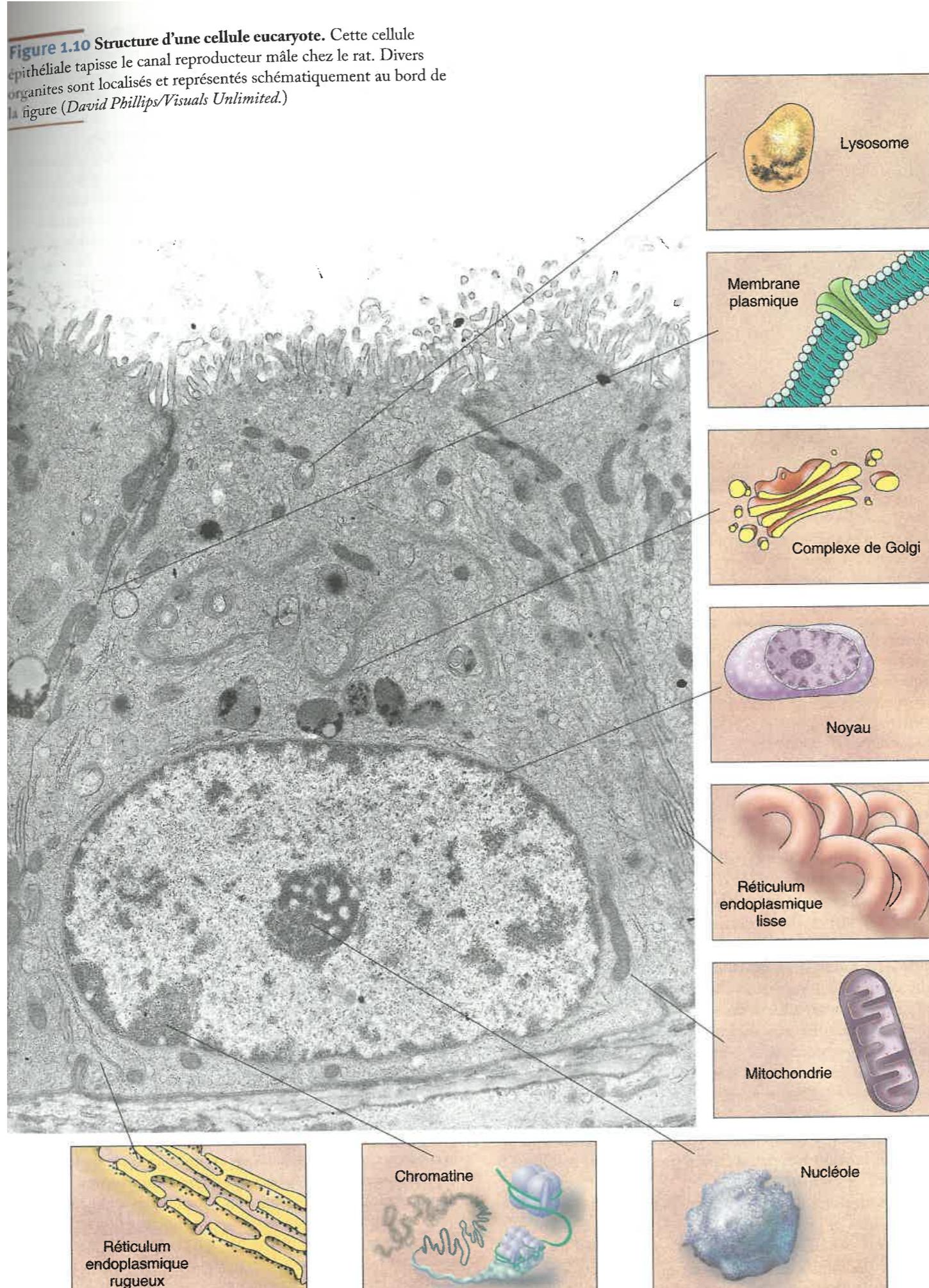
cellule procaryote	cellule eucaryote
pas de noyau	noyau
cytoplasme	cytoplasme
membrane	membrane

La cellule procaryote



référence [3]

La cellule eucaryote



Le lysosome

La membrane plasmique

L'appareil de Golgi

Le noyau

Le réticulum endoplasmique

La mitochondrie

Figure 1.10 référence [3]

La cellule animale

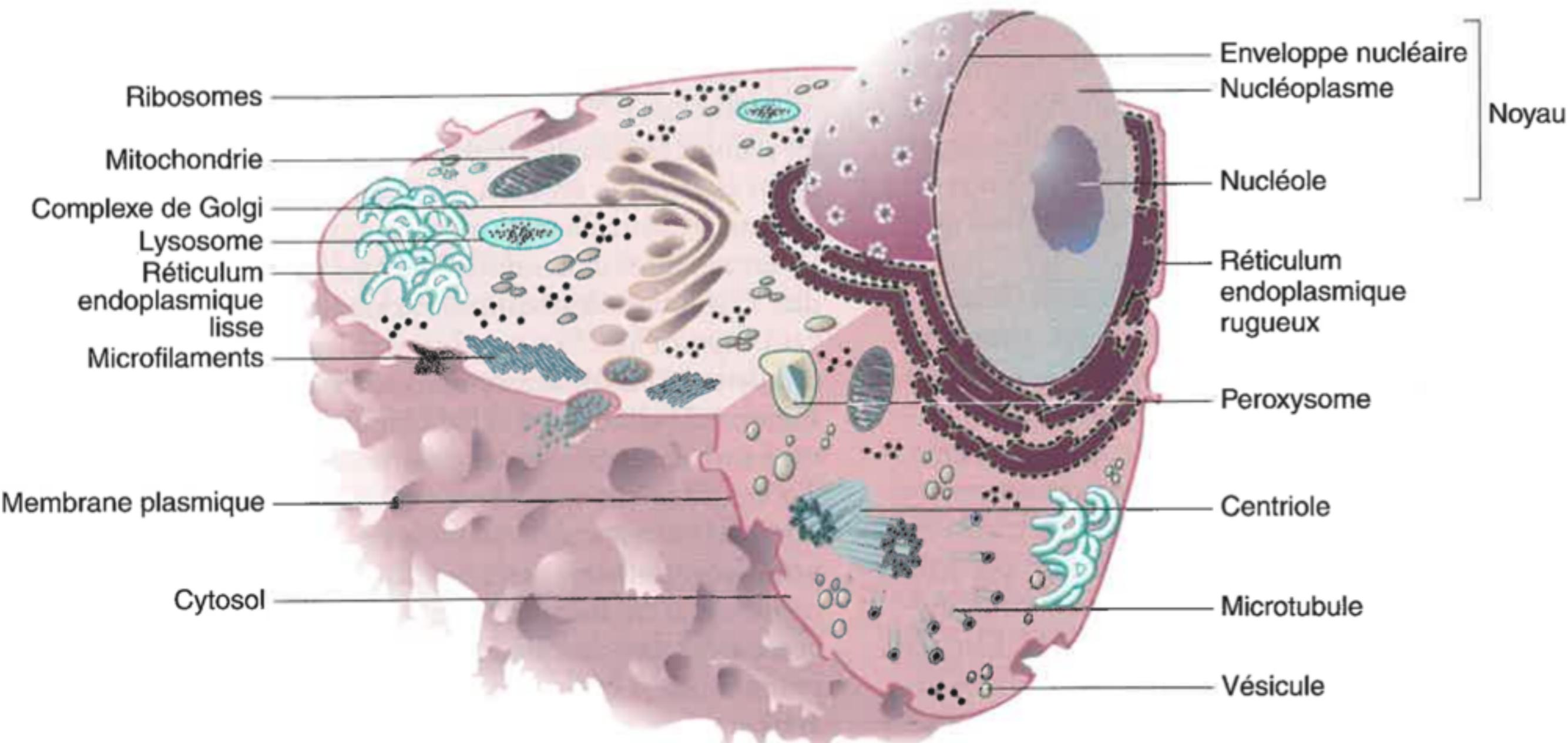


Figure 1.8 référence [3]

La cellule végétale

Noyau

Enveloppe nucléaire
Nucléoplasme

Nucléole

Réticulum
endoplasmique
rugueux

Paroi cellulaire

Membrane plasmique

Plasmodesme

Mitochondrie

Ribosomes

Vésicule

Cytosol

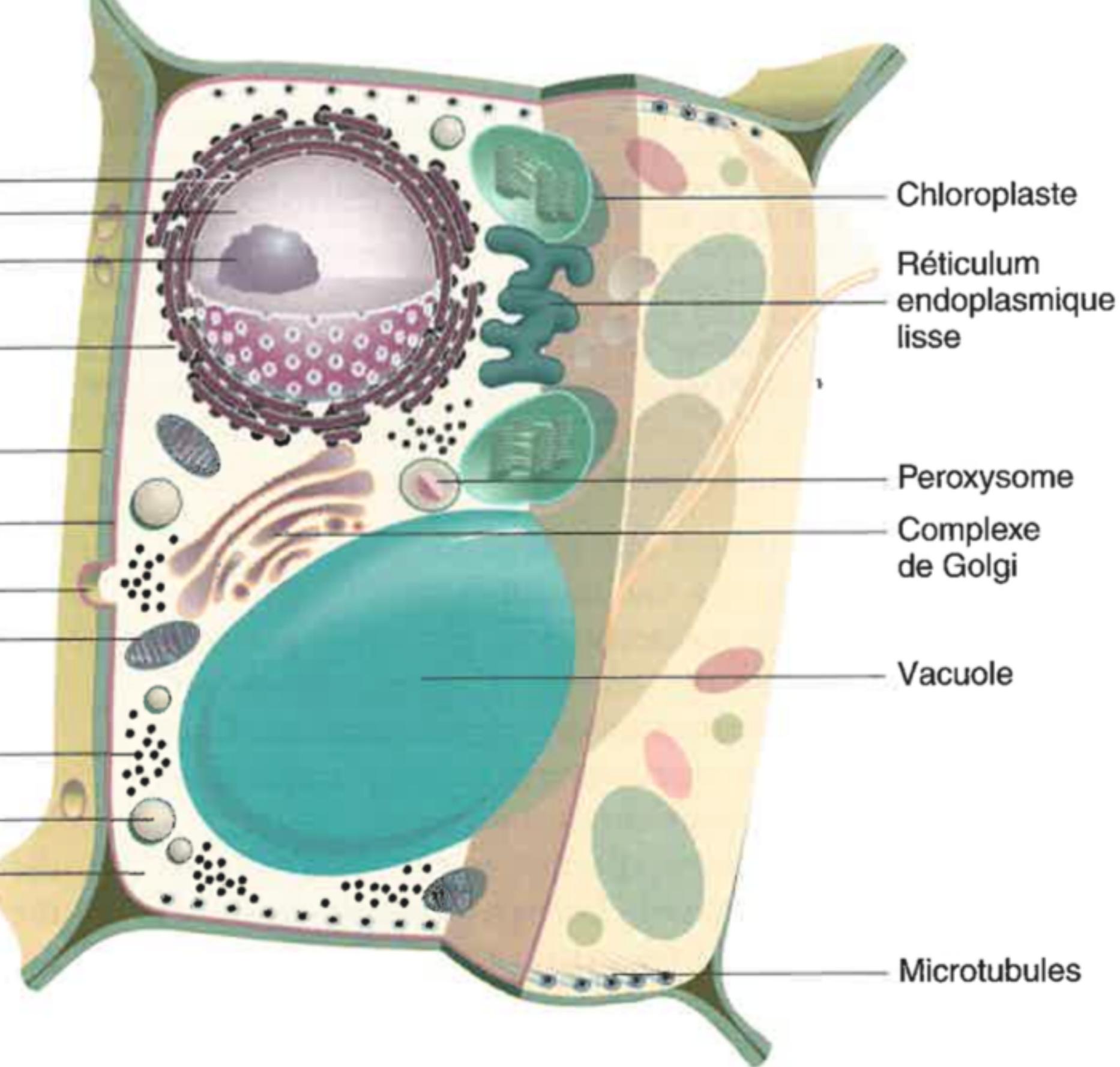
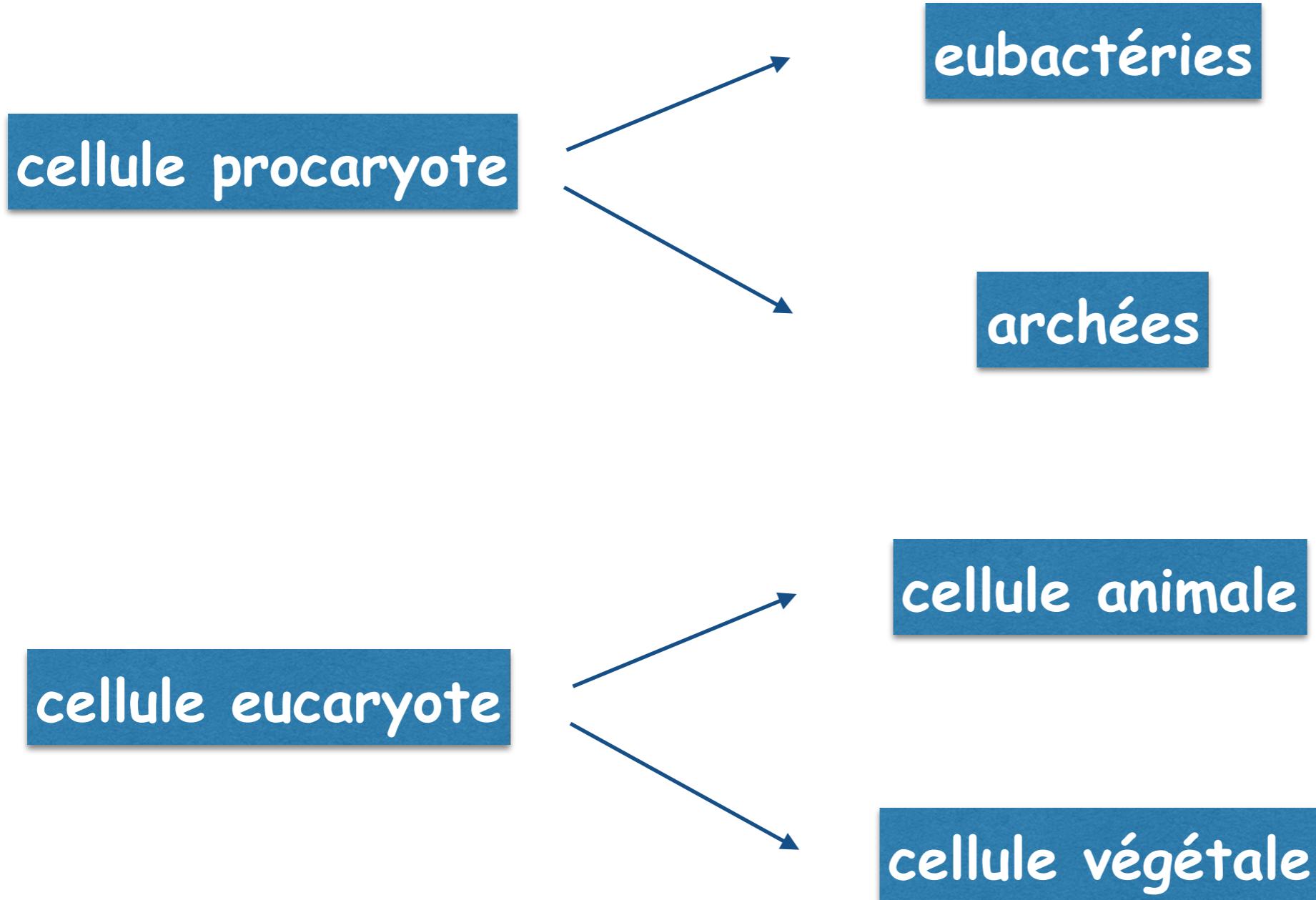


Figure 1.8 référence [3]

La cellule organisation cellulaire



Pour résumer une vidéo (3'):

<https://www.youtube.com/watch?v=IY6U49mfLes>

Retour sur la théorie symbiotique de l'origine des eucaryotes

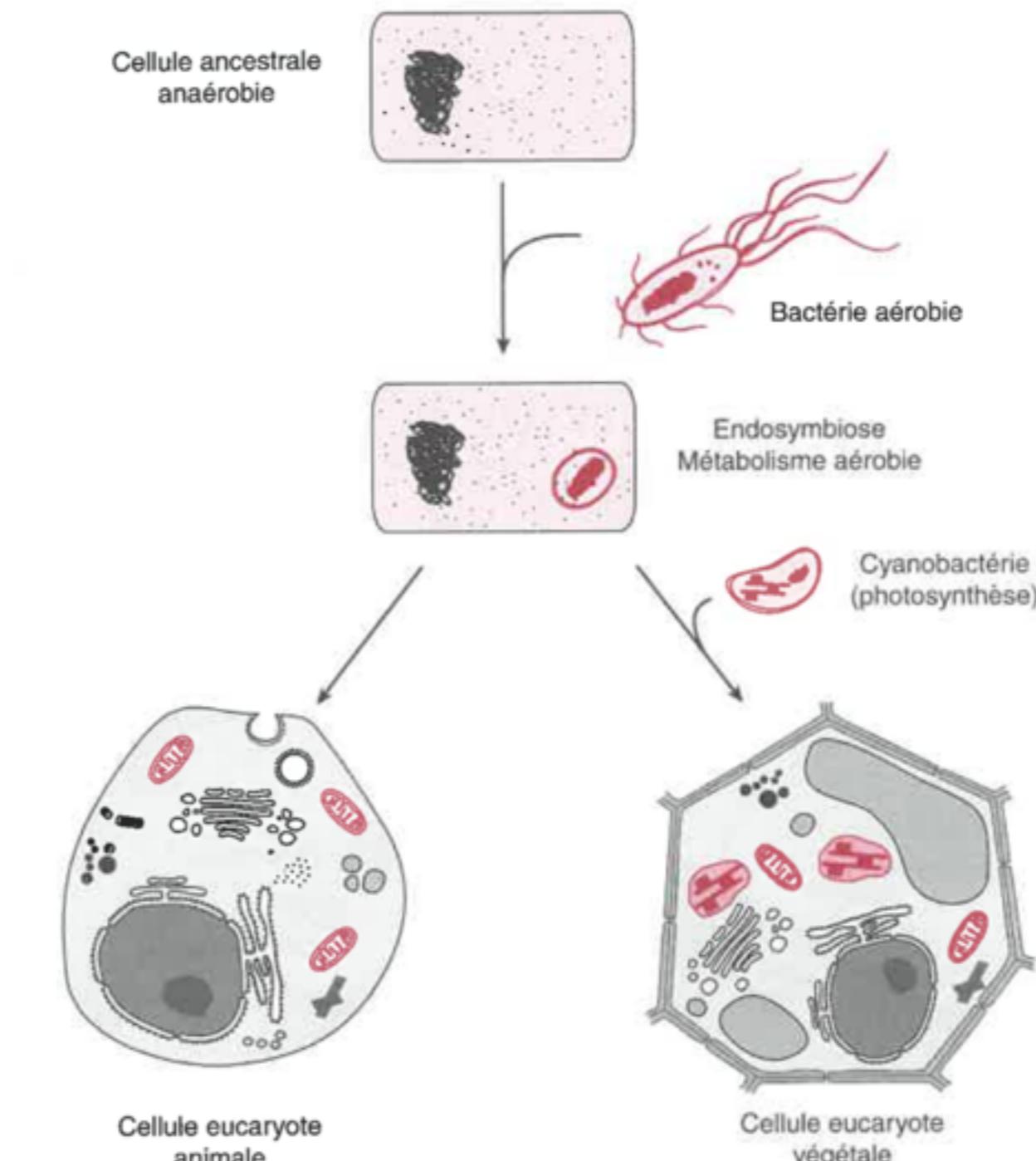
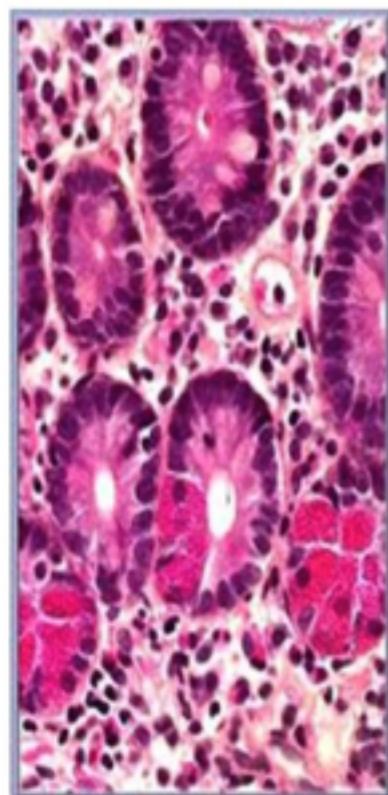


Figure 1-4 Schéma illustrant la théorie endosymbiotique de l'origine des cellules eucaryotes animales et végétales.

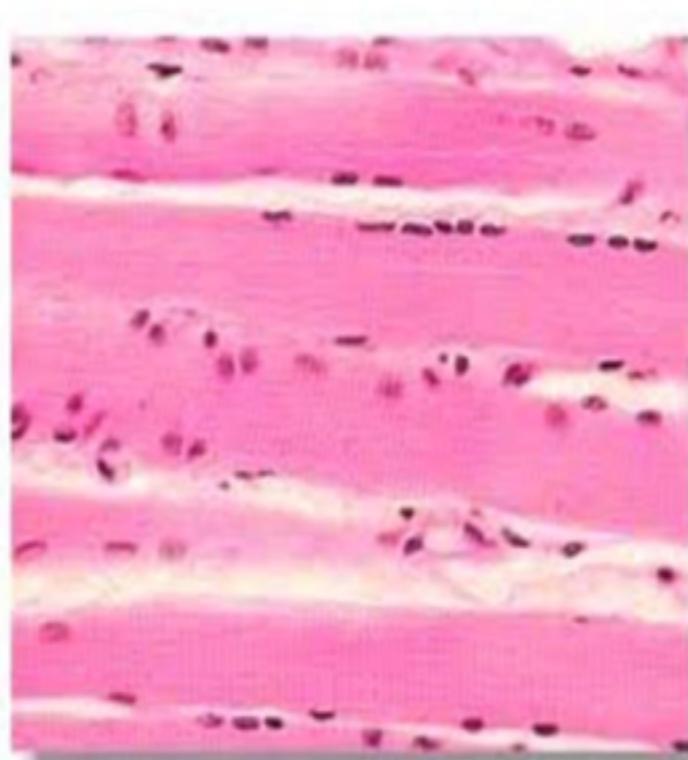
L'endosymbiose de la bactérie aérobie confère à la cellule hôte anaérobie une nouvelle compétence pour la synthèse d'ATP. La cyanobactérie endosymbiotique permet à la nouvelle cellule d'utiliser également l'énergie lumineuse pour son métabolisme et la synthèse de ses structures. Au cours de l'évolution, les bactéries symbiotiques se sont transformées pour devenir les mitochondries et les chloroplastes des cellules actuelles. (Voir également la Fig. 1-1.)

Figure 1.4 référence [1]

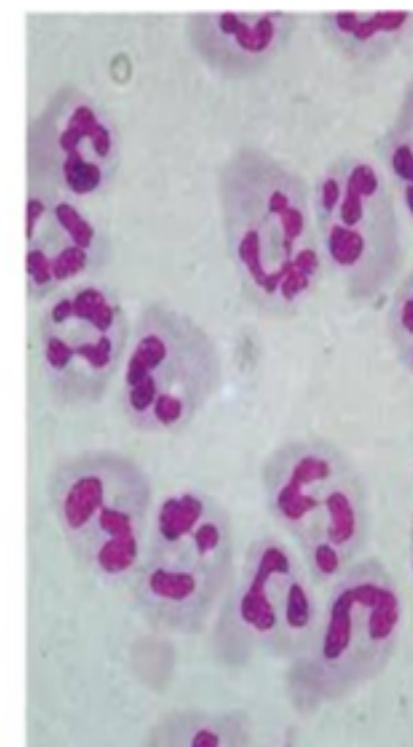
La diversité des cellules animales



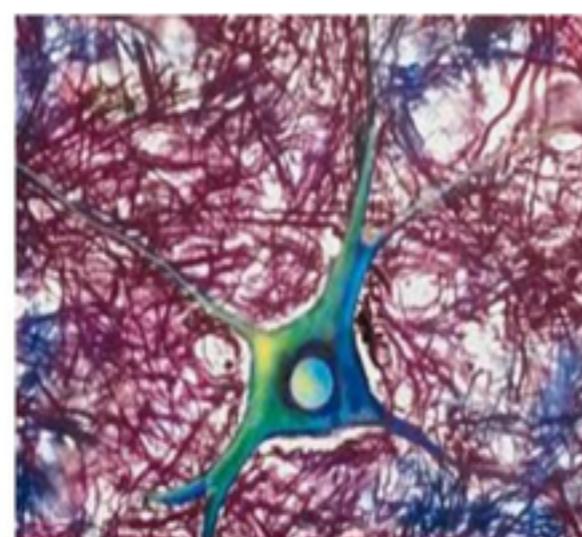
Cellules intestinales



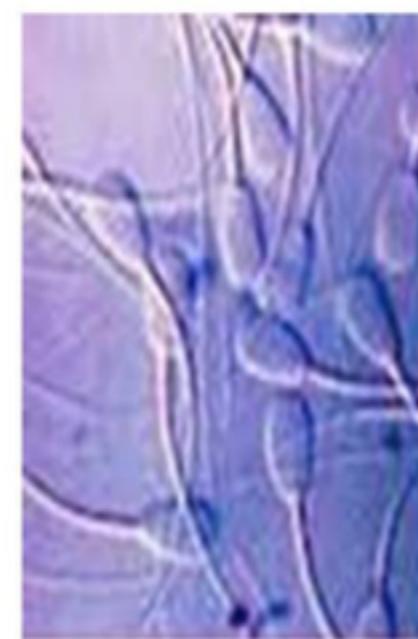
Cellules musculaires



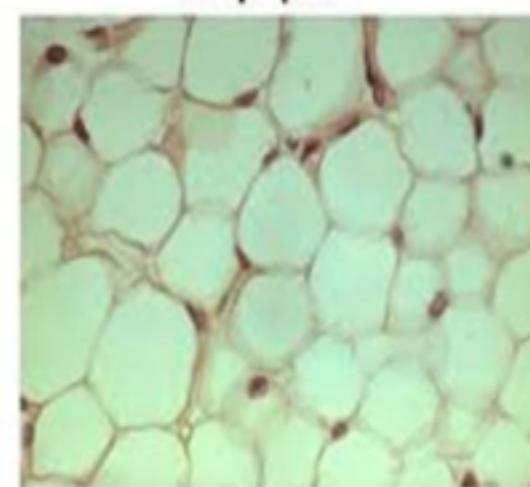
Globules blanc



Neurone



Spermatozoïdes



Adipocytes

La diversité des bactéries

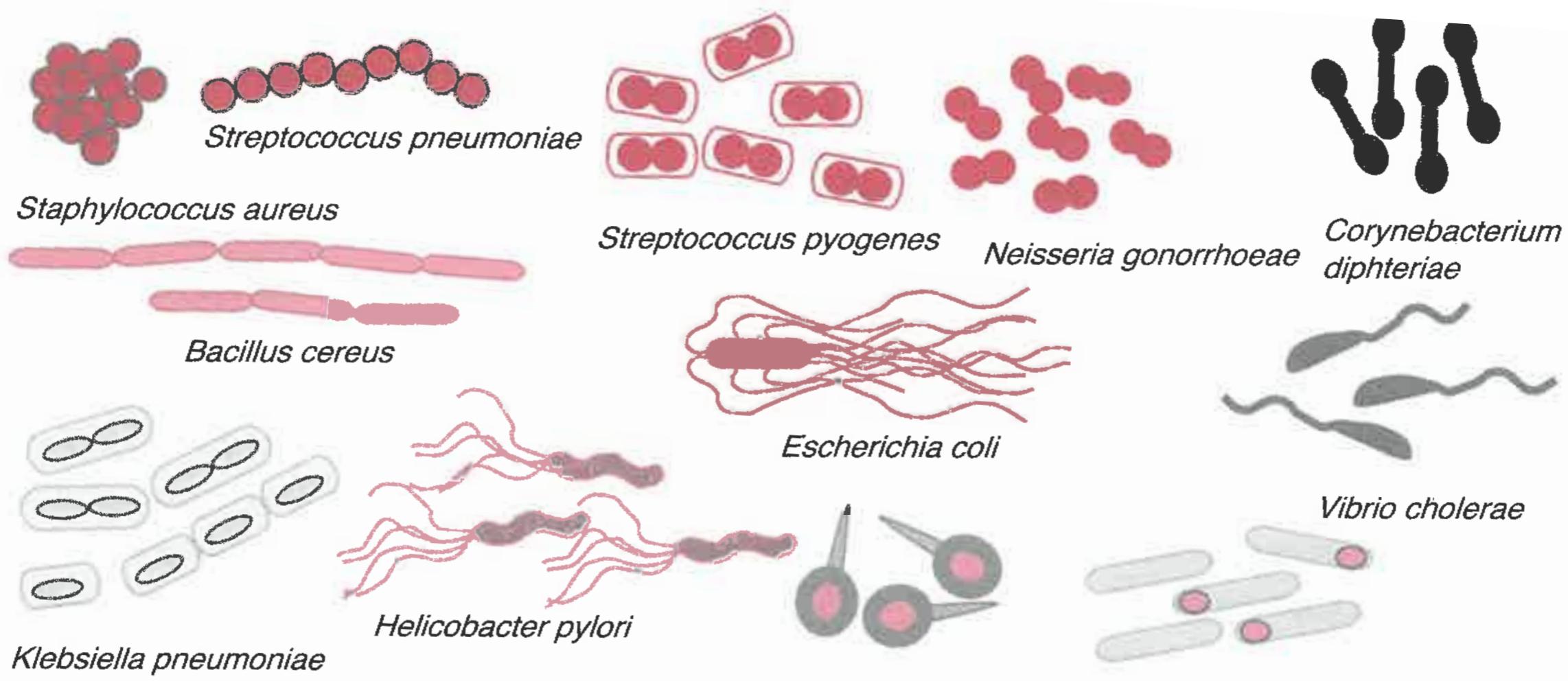


Figure 1.2 – Morphologies cellulaires de quelques espèces procaryotes.

Figure 1.2 référence [1]

La diversité des archées

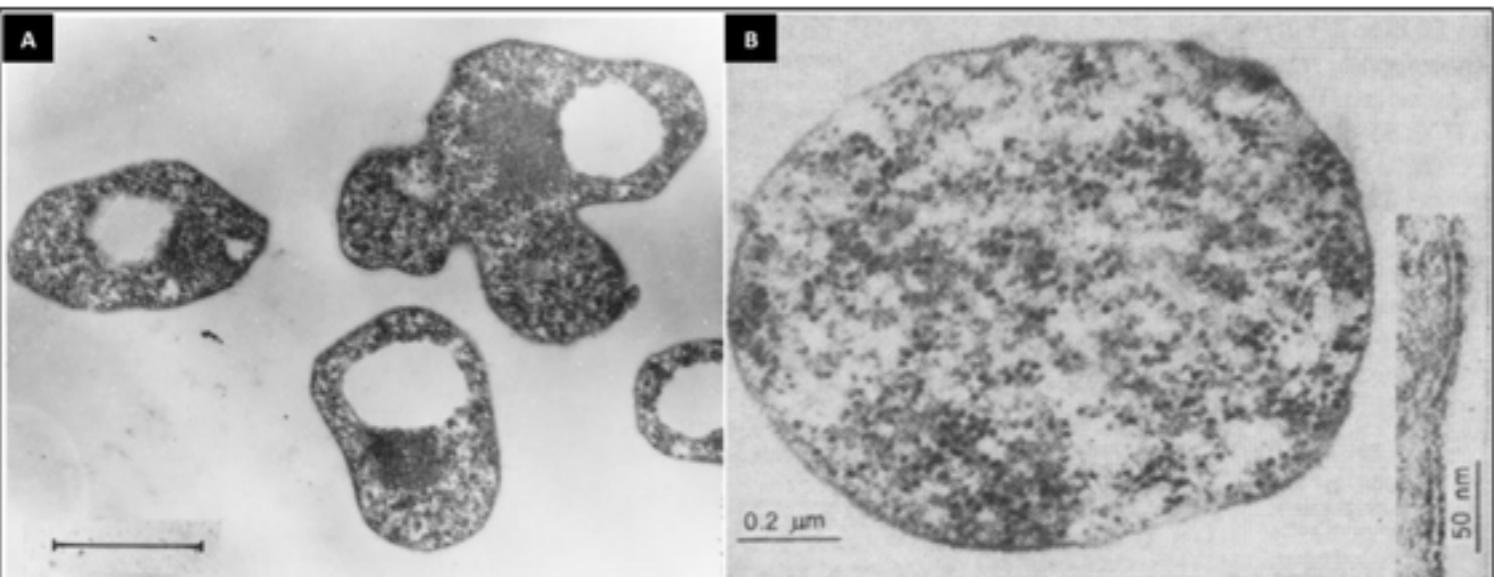


Figure 13. Archées acidophiles. A : *Picrophilus oshimae* en coupe fine. Cette archée a été isolée dans une source chaude sulfureuse au Japon, à une température de l'ordre de 55°C et un pH inférieur à 0,5 (Schleper et al. 1995) Barre=1μm. B : *Thermoplasma acidophilum* en coupe fine à gauche. Elargissement sur la membrane à droite, montrant l'absence de paroi cellulaire, caractéristique des Thermoplasmatales (Darland et al. 1970).

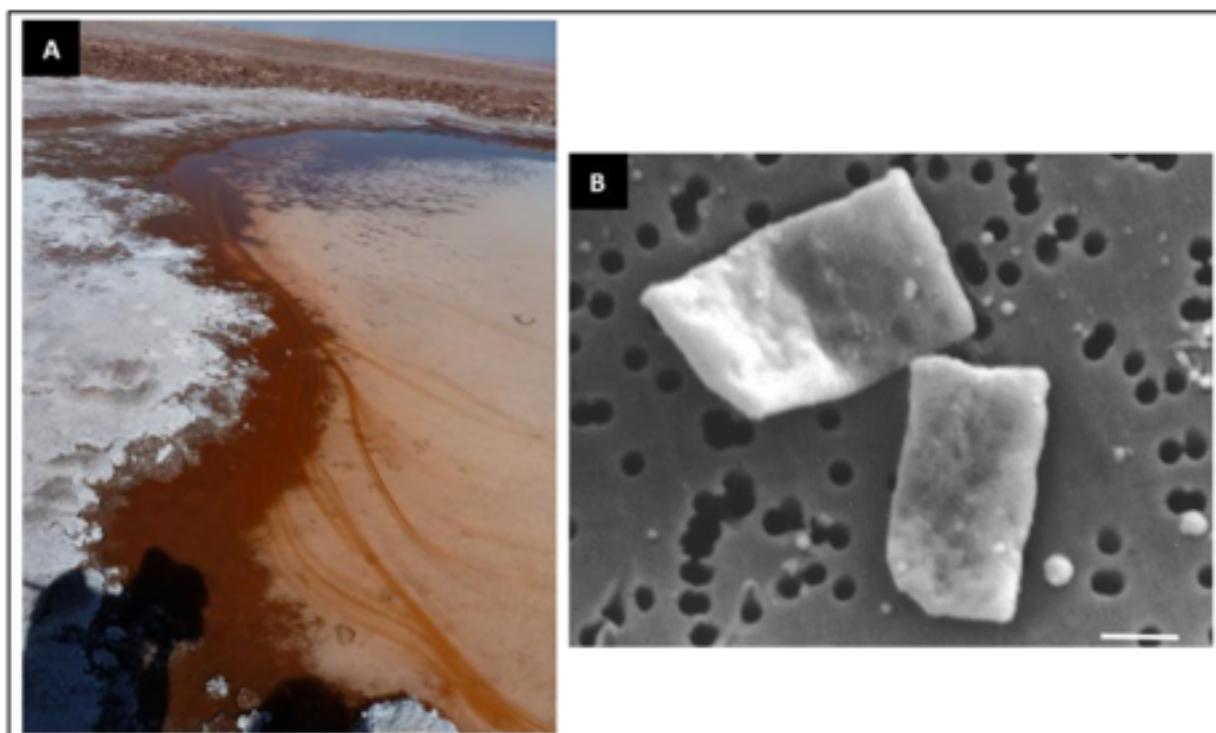


Figure 11. Archées halophiles. A : Salar du Lac d'Atacama au Chili. Les trainées rouges sont des colonies d'archées halophiles filamenteuses. Photographie de Purificación López-García. B : *Haloquadratum walsbii*, une halobactériaire à la forme caractéristique carrée et plate. Photographie de Francisco Rodríguez-Valera. Barre=1μm

Figure 13 référence [2]

Figure 11 référence [2]

Figure 9 référence [2]

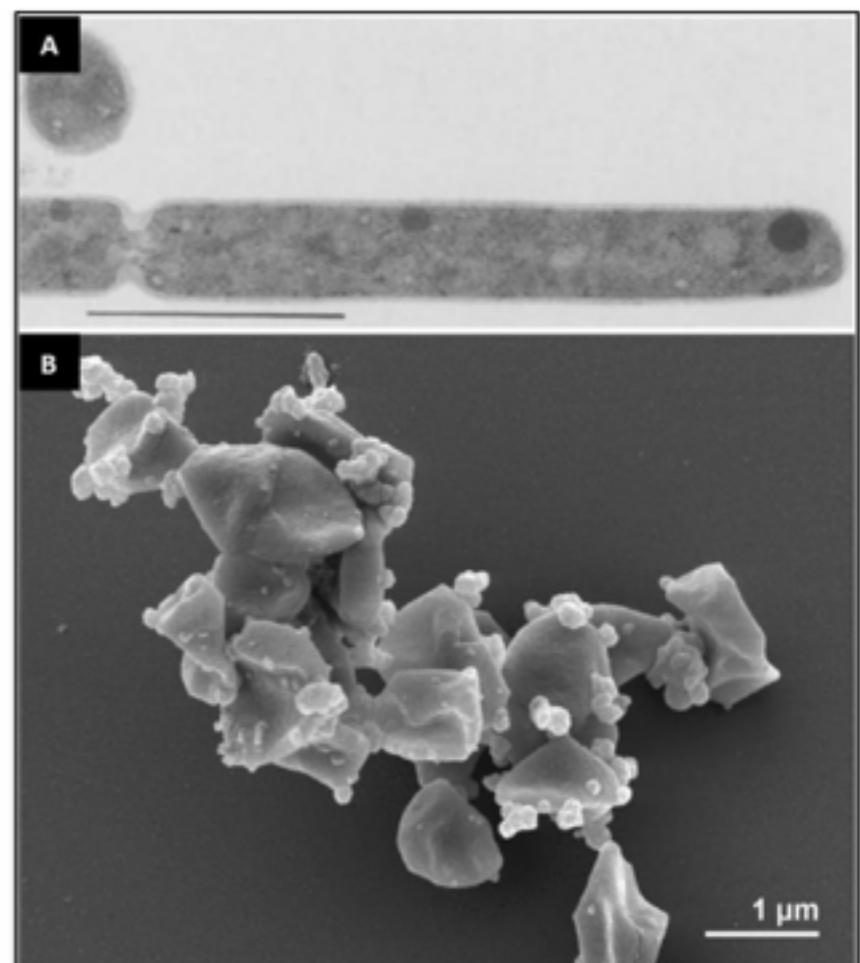


Figure 9. Euryarchées hyperthermophiles. A : Coupe fine de *Methanopyrus kandleri*. Barre=1μm. B : Cellules d'*Archaeoglobus profundus*, image de microscopie électronique (et al. 2010).

Quelques ordres de grandeurs

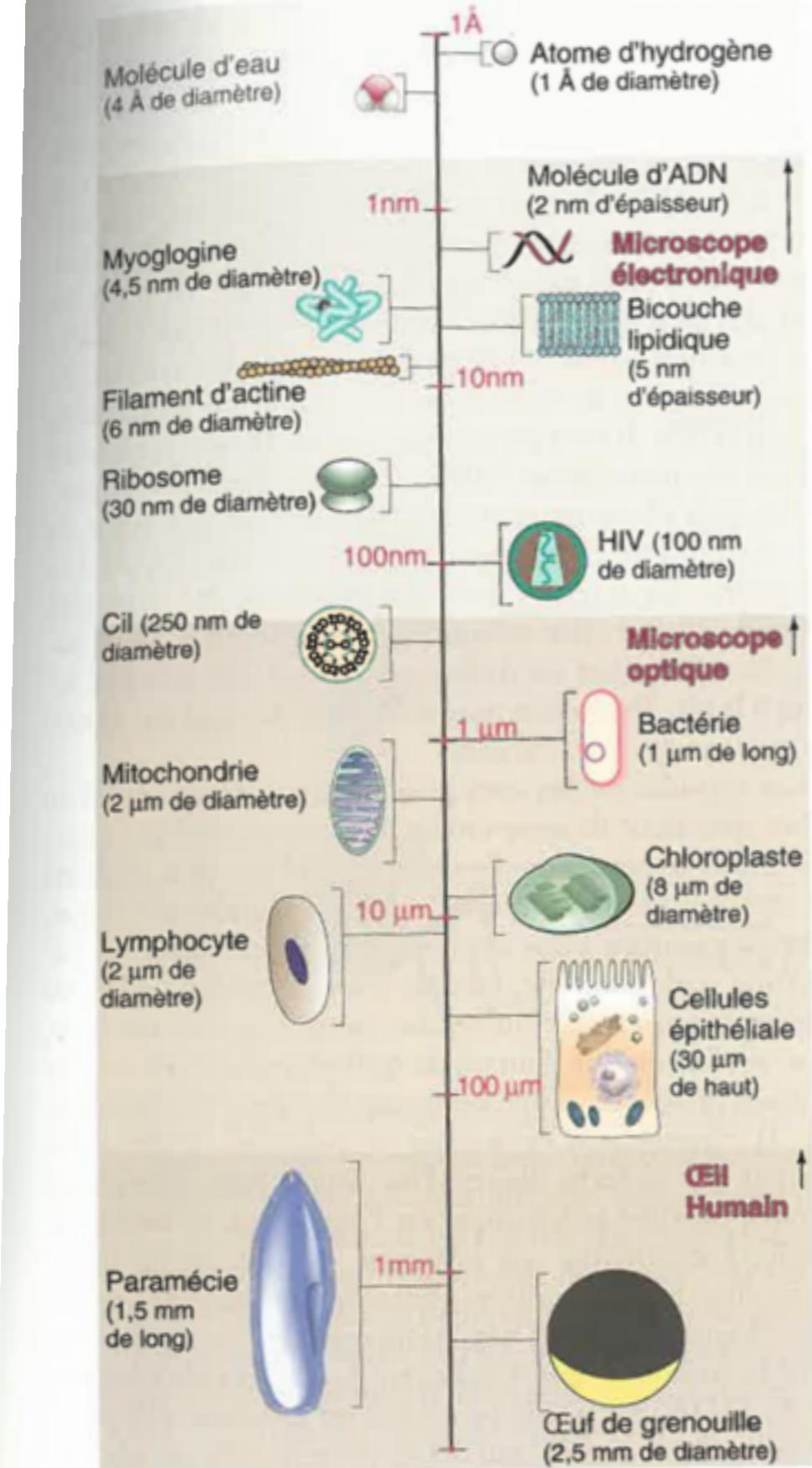


Figure 1.19 Taille relative de cellules et des composants cellulaires. La taille de ces structures diffère par plus de sept ordres de grandeur.

Figure 1.19 référence [3]

Les cellules sont observables avec un microscope optique
les plus petites font 1 micron
les plus grandes font qq's mm

Les virus ne sont pas des cellules
ils sont observables en microscopie électronique

La diversité des virus

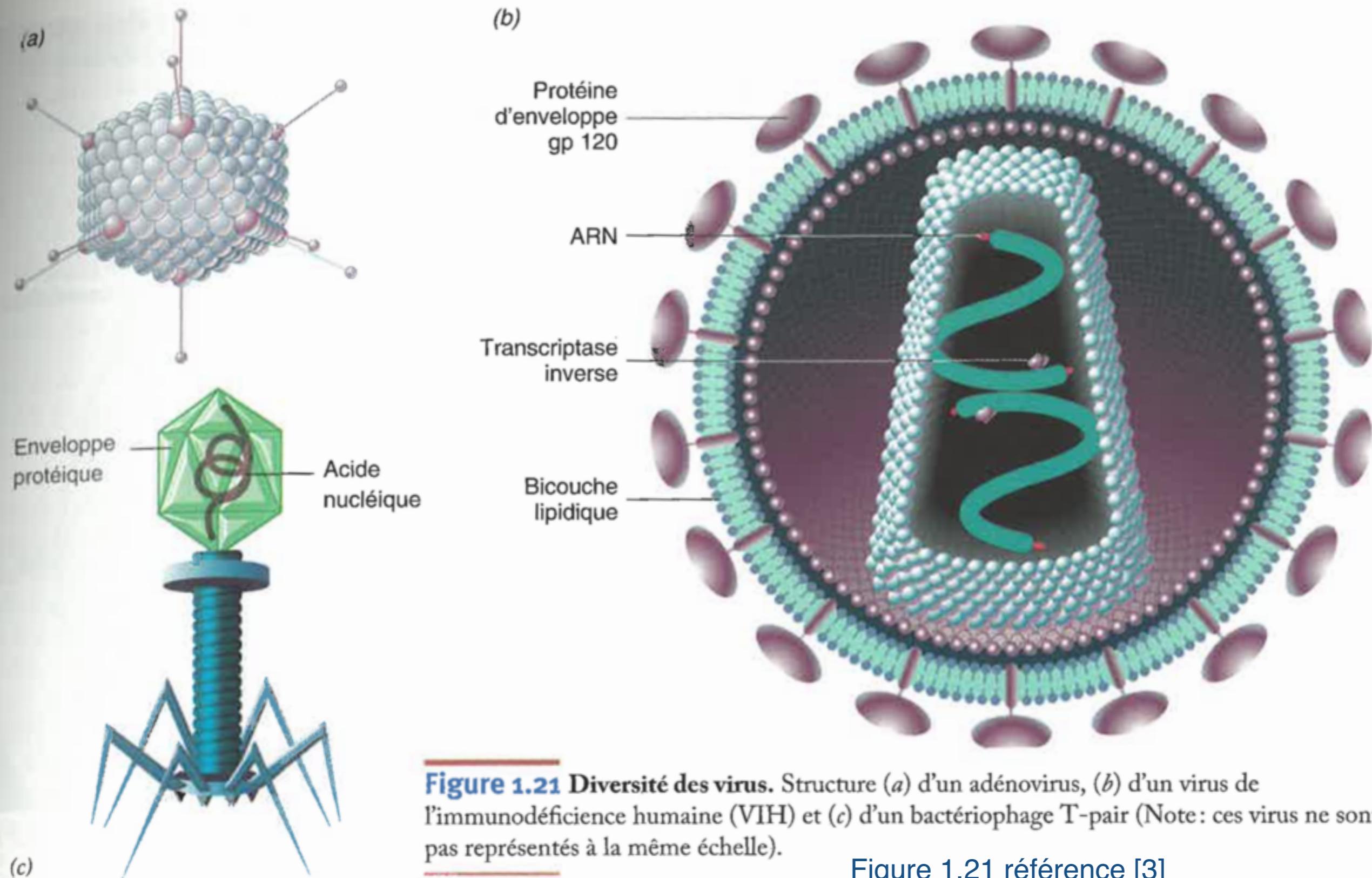


Figure 1.21 Diversité des virus. Structure (a) d'un adénovirus, (b) d'un virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et (c) d'un bactériophage T-pair (Note: ces virus ne sont pas représentés à la même échelle).

Figure 1.21 référence [3]

Classification des virus

La **classification des virus** n'est pas intégrée à celle réalisée pour les êtres vivants, en effet l'appartenance même des **virus** au monde **vivant** est sujette à débat.

Il en existe deux qui font autorité :

- la **classification Baltimore**, proposée par David Baltimore, lauréat du **prix Nobel de médecine en 1975**, qui est basée sur le type d'**acide nucléique** des virus (**ADN** ou **ARN**) et son mode d'**expression**
- la classification de l'**International Committee on Taxonomy of Viruses** (ICTV), qui utilise une méthode assez semblable à celle existante pour les êtres vivants où les virus sont rangés par ordre, famille, sous-famille, genre et espèce.

Ces deux méthodes de classifications ne sont pas antagonistes et peuvent tout à fait s'intégrer l'une à l'autre, car la classification de l'ICTV reprend certains critères de la classification Baltimore.

Aucune des classifications n'est censée être **phylogénétique**, car l'origine commune des virus ne peut être mise en évidence par la comparaison de leurs séquences nucléotidiques.

Sommaire [masquer]

- 1 Généralités
- 2 Classification par type de génome
 - 2.1 Virus à ADN
 - 2.1.1 Groupe I – Virus à ADN à double brin
 - 2.1.2 Groupe II – Virus à ADN à simple brin
 - 2.2 Virus à ARN
 - 2.2.1 Groupe III – Virus à ARN à double brin
 - 2.2.2 Groupe IV – Virus à ARN simple brin à polarité positive (Virus (+)ssARN ou de type ARN messager)
 - 2.2.3 Groupe V – Virus à ARN simple brin à polarité négative
 - 2.3 Virus à ADN ou à ARN à transcription inverse
 - 2.3.1 Groupe VI – rétrovirus à ARN simple brin
 - 2.3.2 Groupe VII – Pararétrovirus à ADN double brin
- 3 Classification par type de capside

Plan du cours

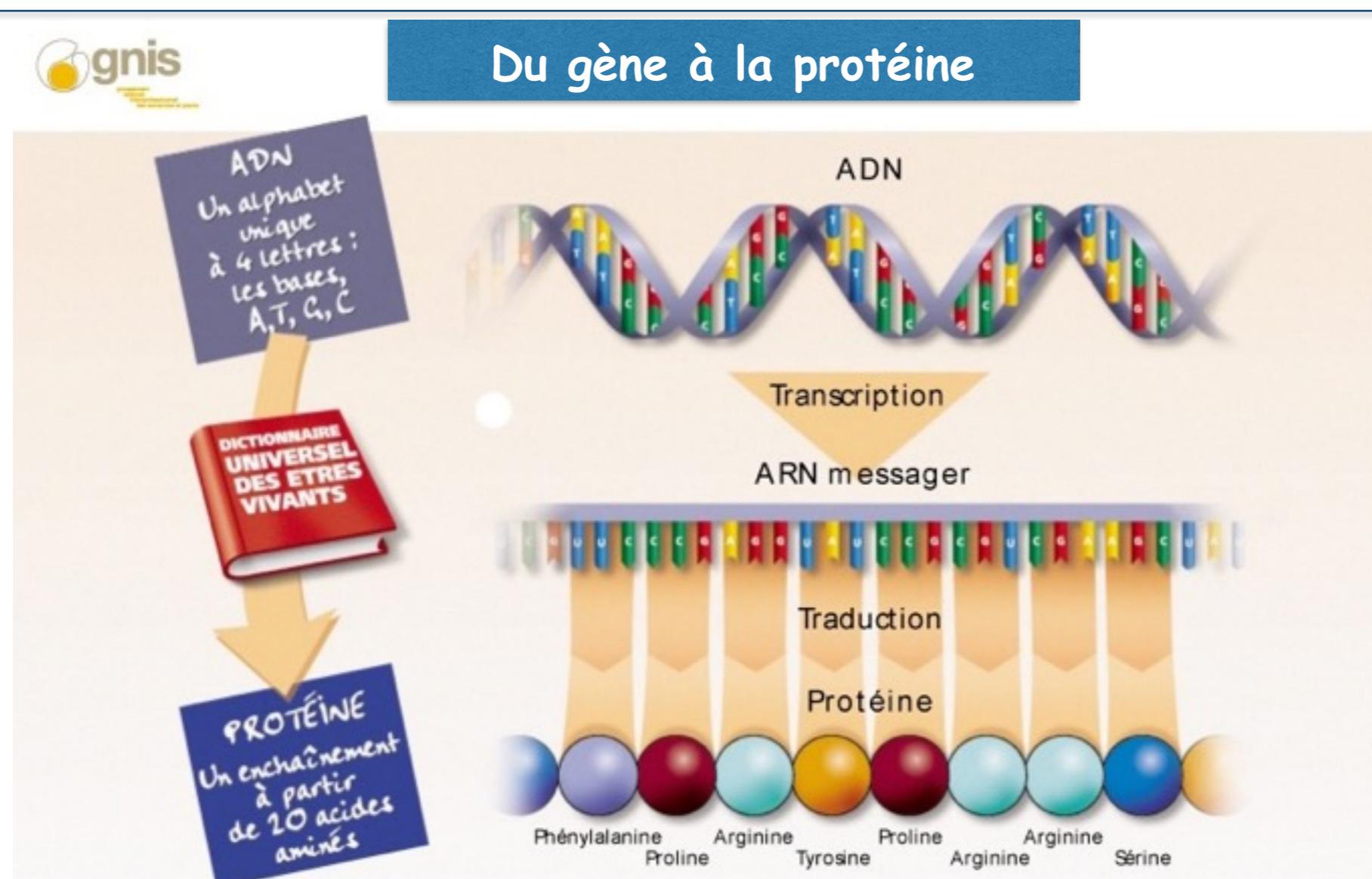
Intervenant : Claudine Landès (claudine.landes@univ-angers.fr)

- 1 - La cellule : unité du vivant
- 2 - La cellule : organisation structurale
- 3 - La cellule : organisation fonctionnelle
 - Généralités
 - Organites et trafic cellulaire

Organisation fonctionnelle de la cellule

- Cellule, protéine et ADN (Poitiers, Miroslav Radman, 3'06")

<https://www.images.inserm.fr/fr/spotlight/10581/genome-et-genetique/page/1/WS/thematique/node/2>



La membrane cellulaire

- La membrane cellulaire (Nantes, Patricia Lemarchand, 4'46")
<https://www.youtube.com/watch?v=KjY6ruVXoG4>
- La diversité de la membrane (Nantes, Patricia Lemarchand, 2'27)
https://www.youtube.com/watch?v=kBc_sjNqCNs

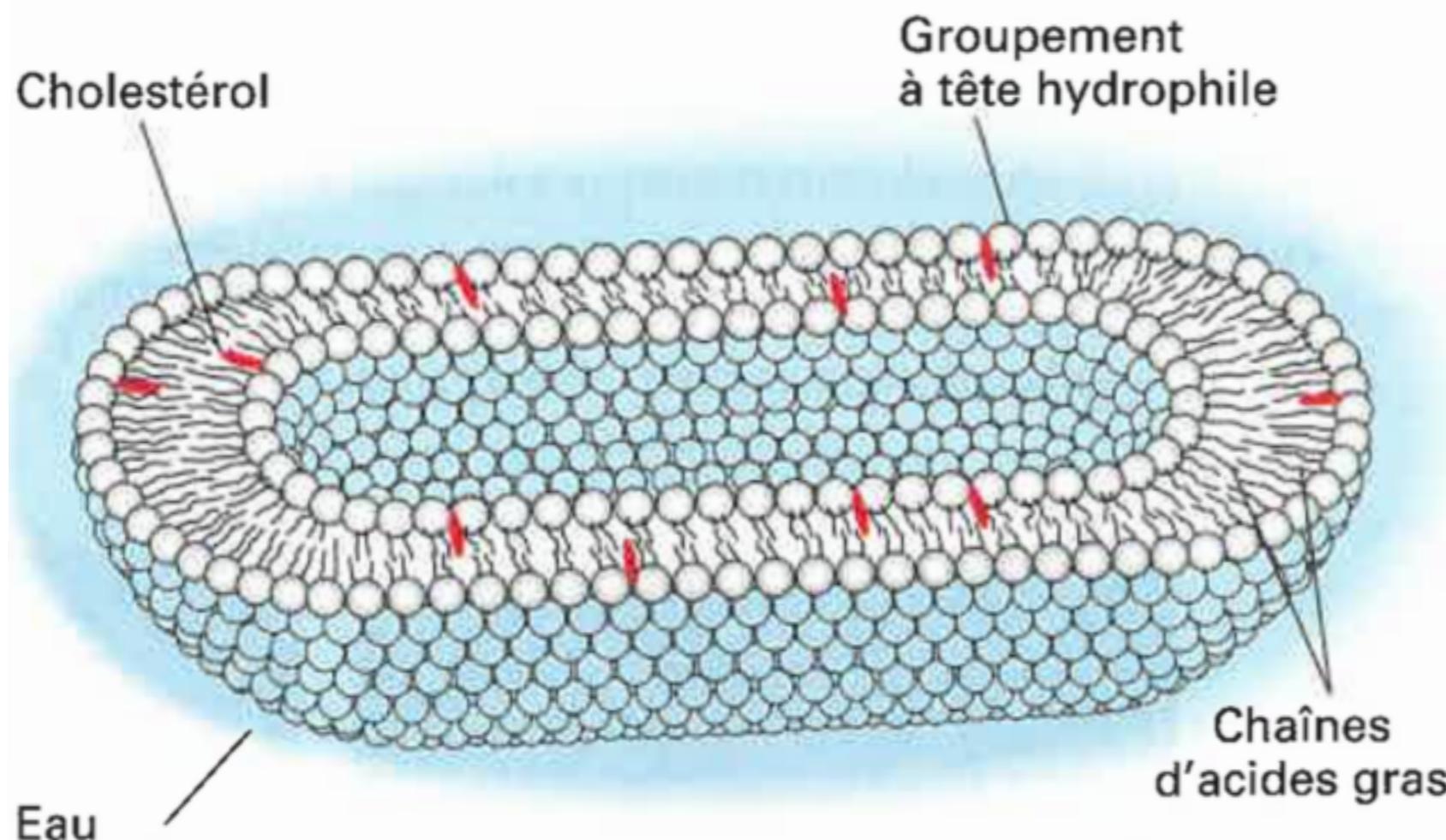


Fig 1.13 référence [4]

FIGURE 1-13 L'intérieur aqueux des cellules est entouré d'une membrane plasmique, une enveloppe constituée de deux couches de phos-

La membrane plasmique ou plasmoderme

- La membrane plasmique (ou plasmoderme) est le nom de la membrane qui délimite la cellule et qui entoure le cytoplasme (ou cytosol).
- Les organites (noyau, mitochondrie, chloroplaste, lysosome, réticulum endoplasmique, appareil de Golgi) sont des compartiments cellulaires également délimités par une membrane.
- La membrane est formée d'une bicouche de phospholipides amphiphiles dont la tête hydrophile est orientée vers l'intérieur ou l'extérieur de la cellule et dont la queue hydrophobe est enfouie à l'intérieur de la membrane.
- D'autres lipides (comme le cholestérol) et de nombreuses protéines sont encastrées à l'intérieur de la bicouche de phospholipides.

La membrane plasmique ou plasmoderme

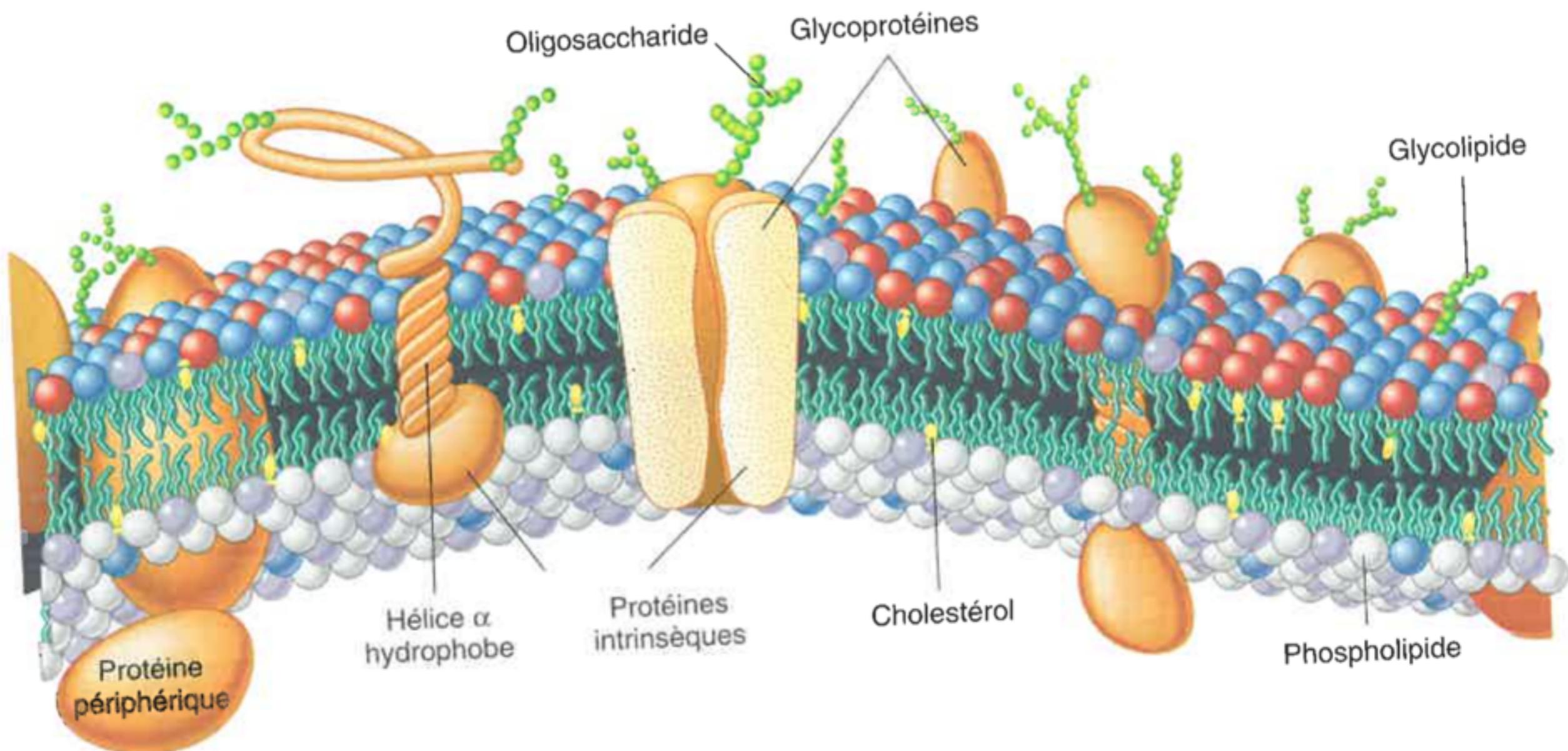


Fig 4.4 référence [3]

Spécificité des compartiments cellulaires

- Certains phospholipides ou protéines flottent littéralement dans le plan de la membrane cellulaire ce qui lui donne une fluidité lui permettant de changer de former voire de se déplacer. Le cytoplasme et les espaces intérieurs des organites diffèrent les uns des autres, et de l'extérieur de la cellule, par leur acidité, par leur composition ionique et par les protéines qu'ils contiennent.
- En raison de ces microclimats, chaque compartiment cellulaire est responsable de certaines tâches spécifiques.

Passage de petites moléculaires à travers la membrane

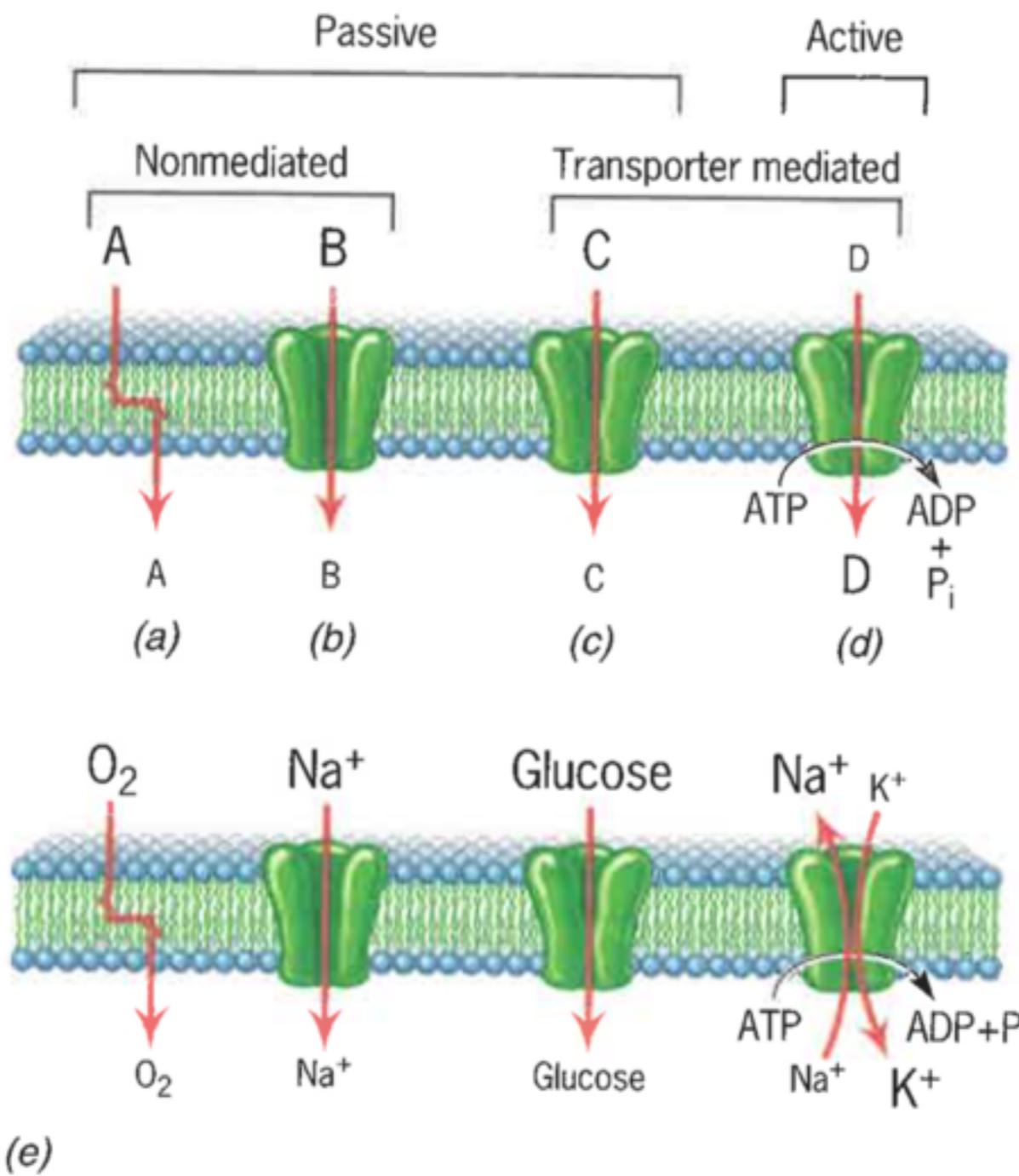
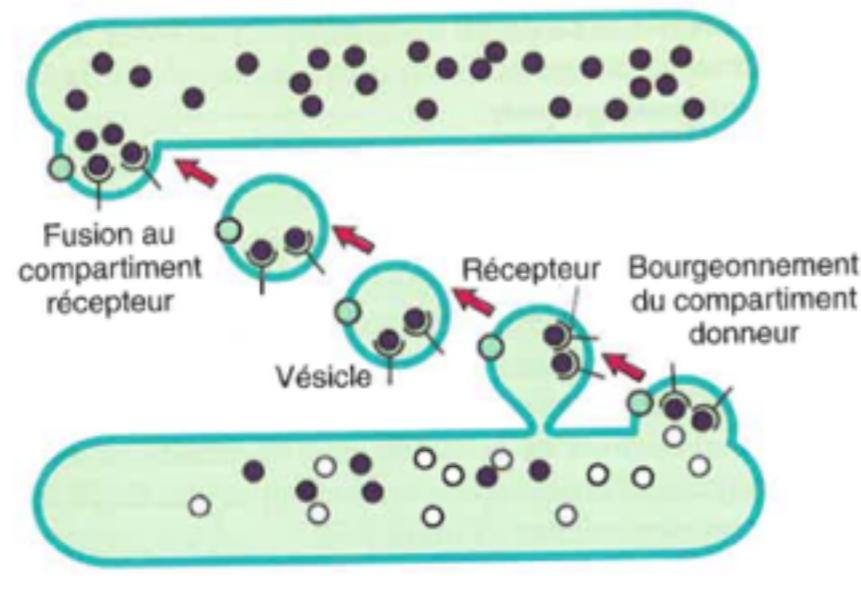


Fig 4.32 référence [3]

Figure 4.32 Quatre mécanismes fondamentaux permettant le passage des molécules de soluté à travers les membranes. La

Export de molécules hors de la cellule



(a)

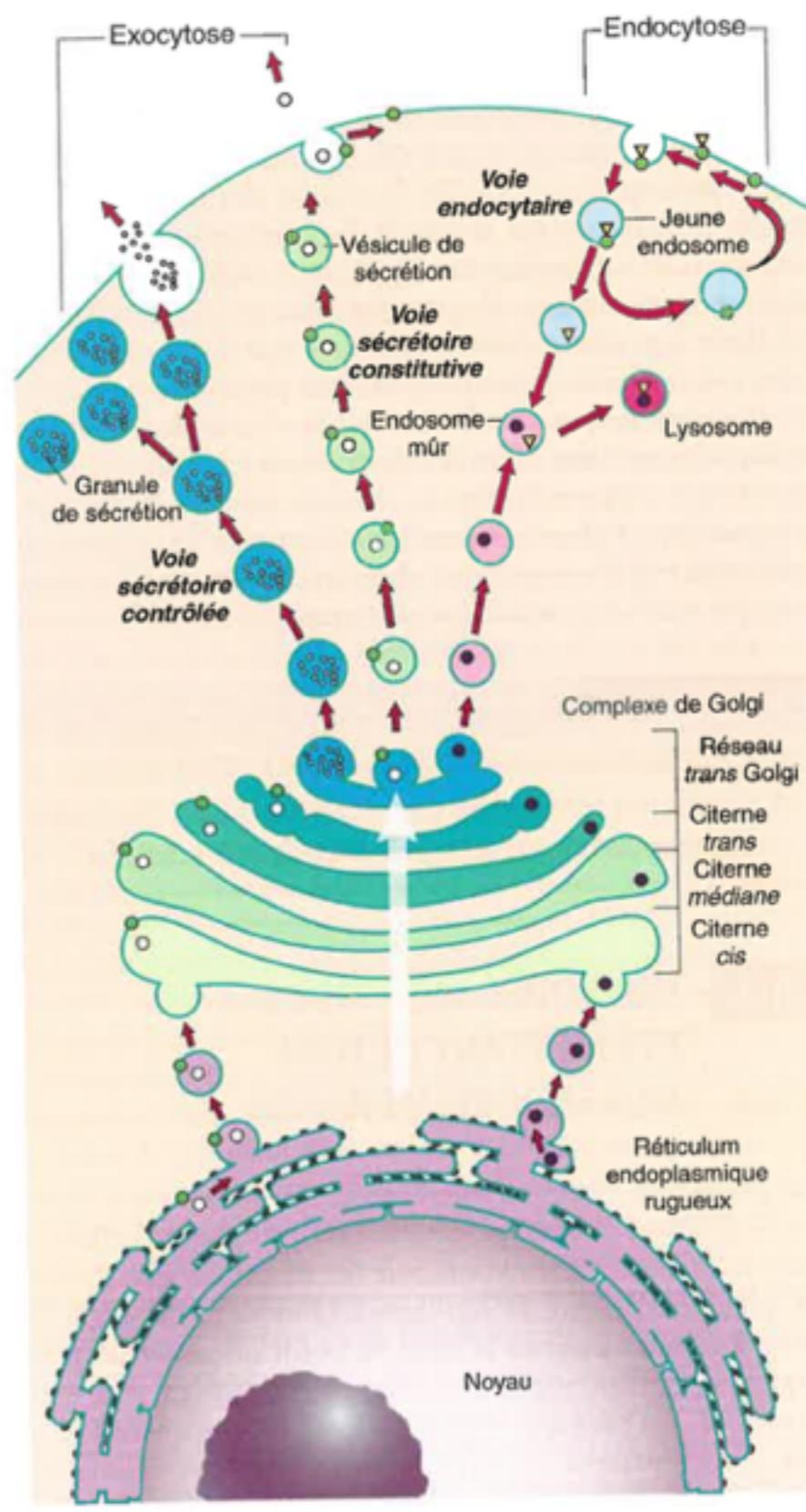


Figure 8.2 Vue générale des voies biosynthétique/sécrétoire et endocytaire qui réunissent les cytomembranes en un réseau interconnecté dynamique. (a) Schéma expliquant les mécanismes de transport par vésicules de substances d'un compartiment donneur vers un récepteur. Les vésicules se forment par bourgeonnement de la membrane : les protéines membranaires de la membrane donneuse sont incorporées à la membrane de la vésicule et les protéines solubles du compartiment donneur sont unies à des récepteurs spécifiques. Quand les vésicules de transport fusionnent avec une autre membrane, les protéines de la membrane vésiculaire font partie de la membrane réceptrice et les protéines solubles sont incluses dans la lumière du compartiment récepteur. (b) Les substances qui suivent la voie biosynthétique (ou sécrétoire) du réticulum endoplasmique passent par le complexe de Golgi et vont à des endroits différents, comme les lysosomes, les endosomes, les vésicules de sécrétion, les granules de sécrétion, les vacuoles et la membrane plasmique. Les substances venant de la surface entrent dans la cellule par la voie endocytaire grâce aux endosomes et aux lysosomes, où ils sont généralement dégradés par les enzymes lysosomiques.

Fig 8.2 référence [3]

aborderons plusieurs classes différentes de protéines. Ce sont les protéines de sécrétion, qui sont expulsées de la cellule, les protéines intrinsèques des diverses membranes représentées

Le flux d'information dans une cellule eucaryote

- L'ADN qui se trouve à l'intérieur du noyau contient l'information génétique
- Les gènes codés dans l'ADN sont recopiés en ARN (transcription)
- Cet ARN messager est exporté vers le cytoplasme (copie information)
- où il sert de patron pour fabriquer les protéines (traduction)
- par la machinerie de traduction (les ribosomes)
- Les protéines sont les ouvriers et les éléments structuraux de la cellule.

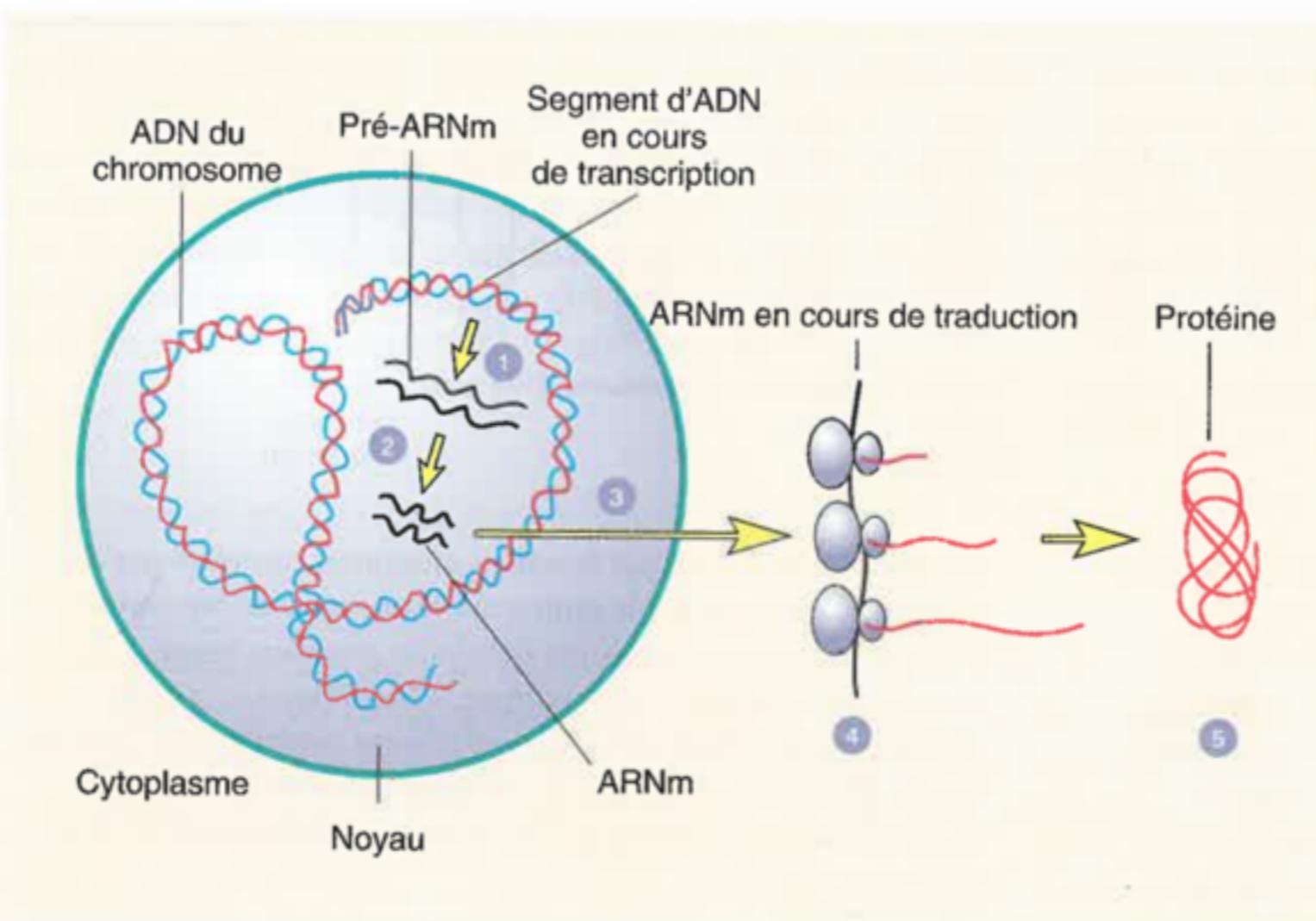


Fig 8.14 référence [3]

Transport de protéine membranaire lors de leur synthèse

Persistante de l'asymétrie de la membrane cellulaire (exemple de la translocation d'une protéine transmembranaire après sa biosynthèse)

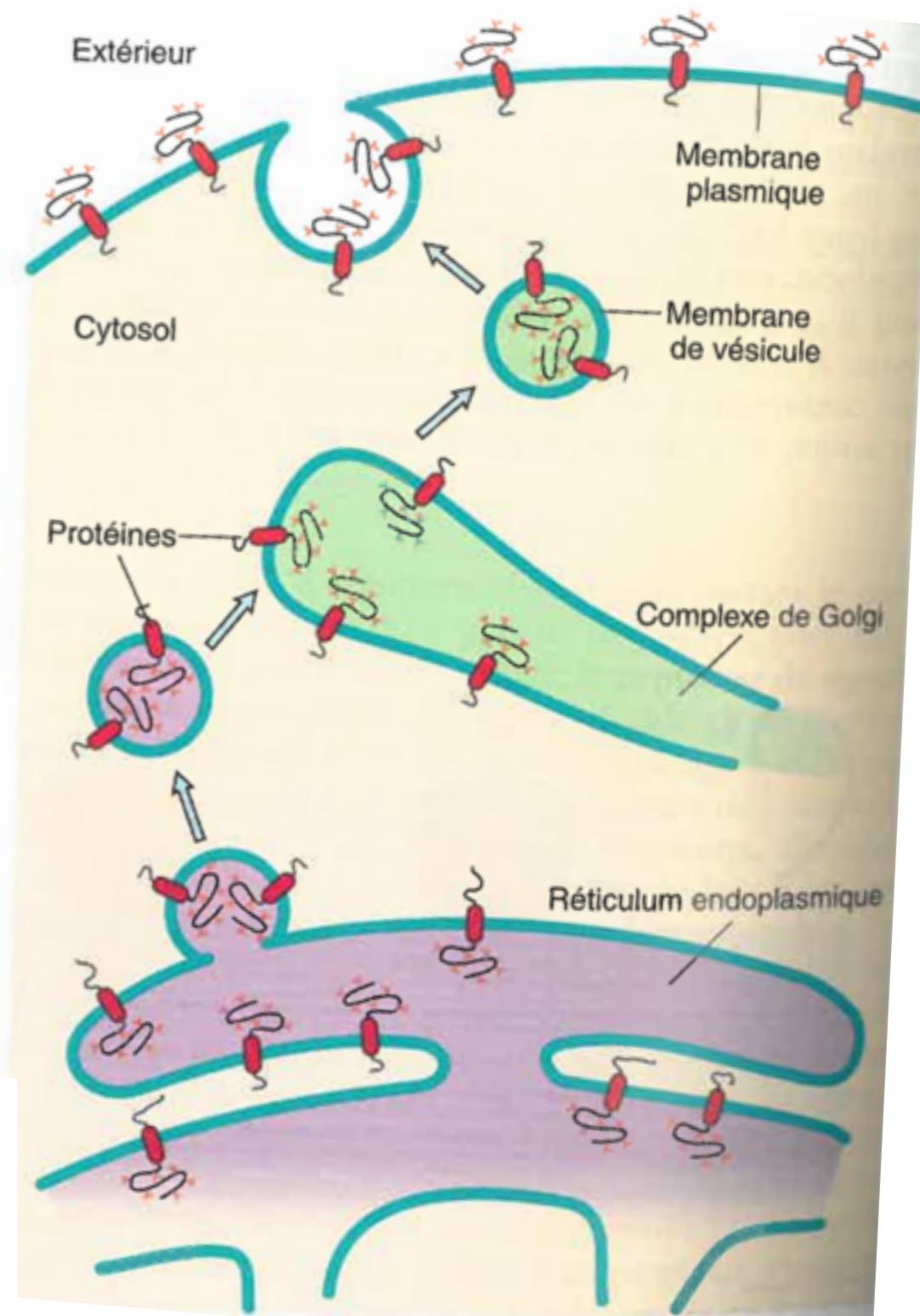


Fig 8.14 référence [3]

Transport de protéine membranaire lors de leur synthèse

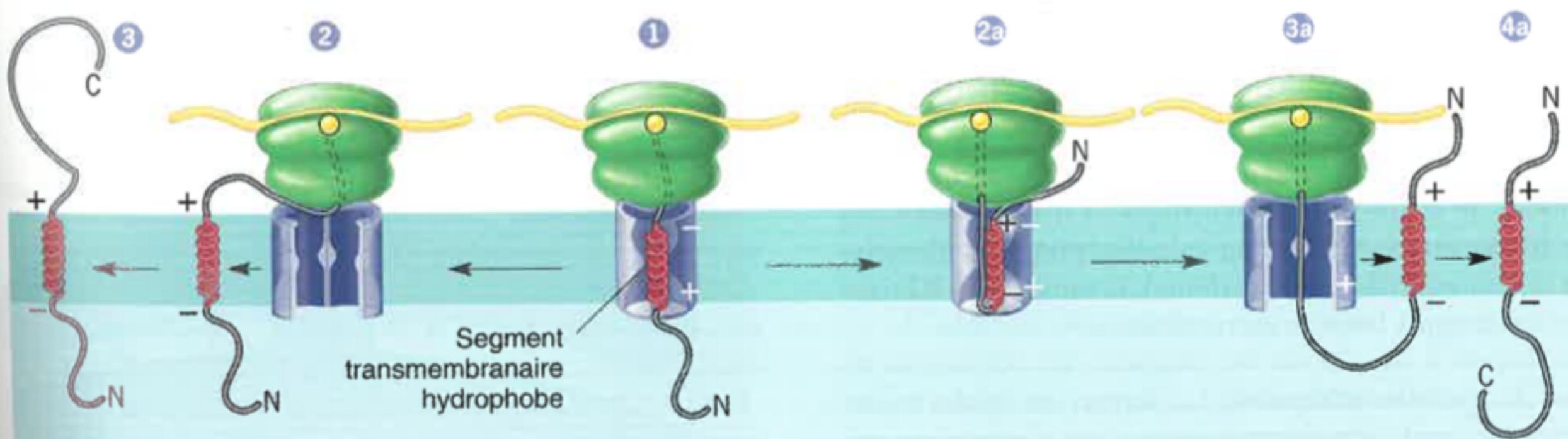


Figure 8.13 Modèle schématique représentant la synthèse d'une protéine membranaire intrinsèque qui possède un

dans le cytosol. Au stade 2, le translocon s'est ouvert latéralement et a envoyé le segment transmembranaire dans la bicouche. Le

Transport de protéine membranaire lors de leur synthèse

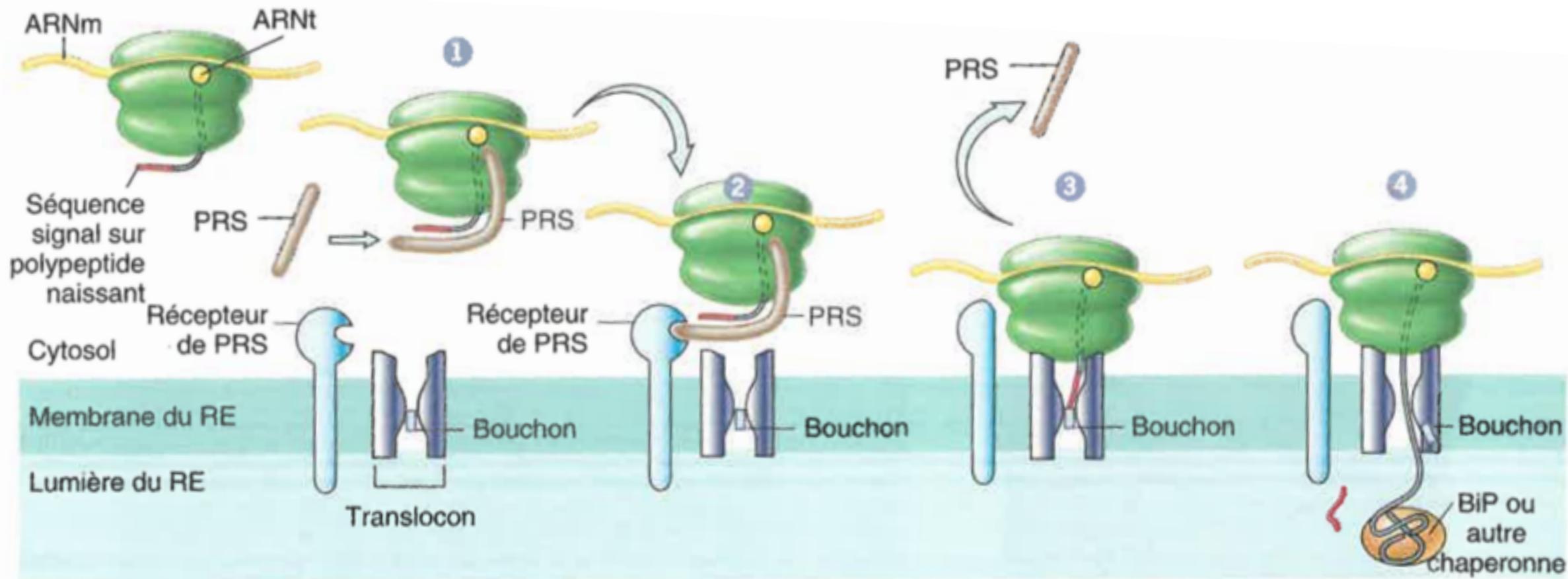


Figure 8.12 Modèle schématique représentant la synthèse d'une protéine de sécrétion (ou d'une enzyme du lysosome) sur un ribosome uni à une membrane du RER. La synthèse du polypeptide débute sur un ribosome libre. Lorsque la séquence signal (représentée en rouge) émerge du ribosome, elle s'unit à la PRS (étape 1), qui arrête la traduction ultérieure jusqu'à ce que le complexe formé de la PRS, du ribosome et de la chaîne naissante soit au contact de la membrane du RE. Le complexe PRS-ribosome rencontre ensuite un récepteur de PRS situé dans la membrane du RE et il s'y fixe (étape 2). La fixation de ce complexe au récepteur est suivie de la libération de la PRS et

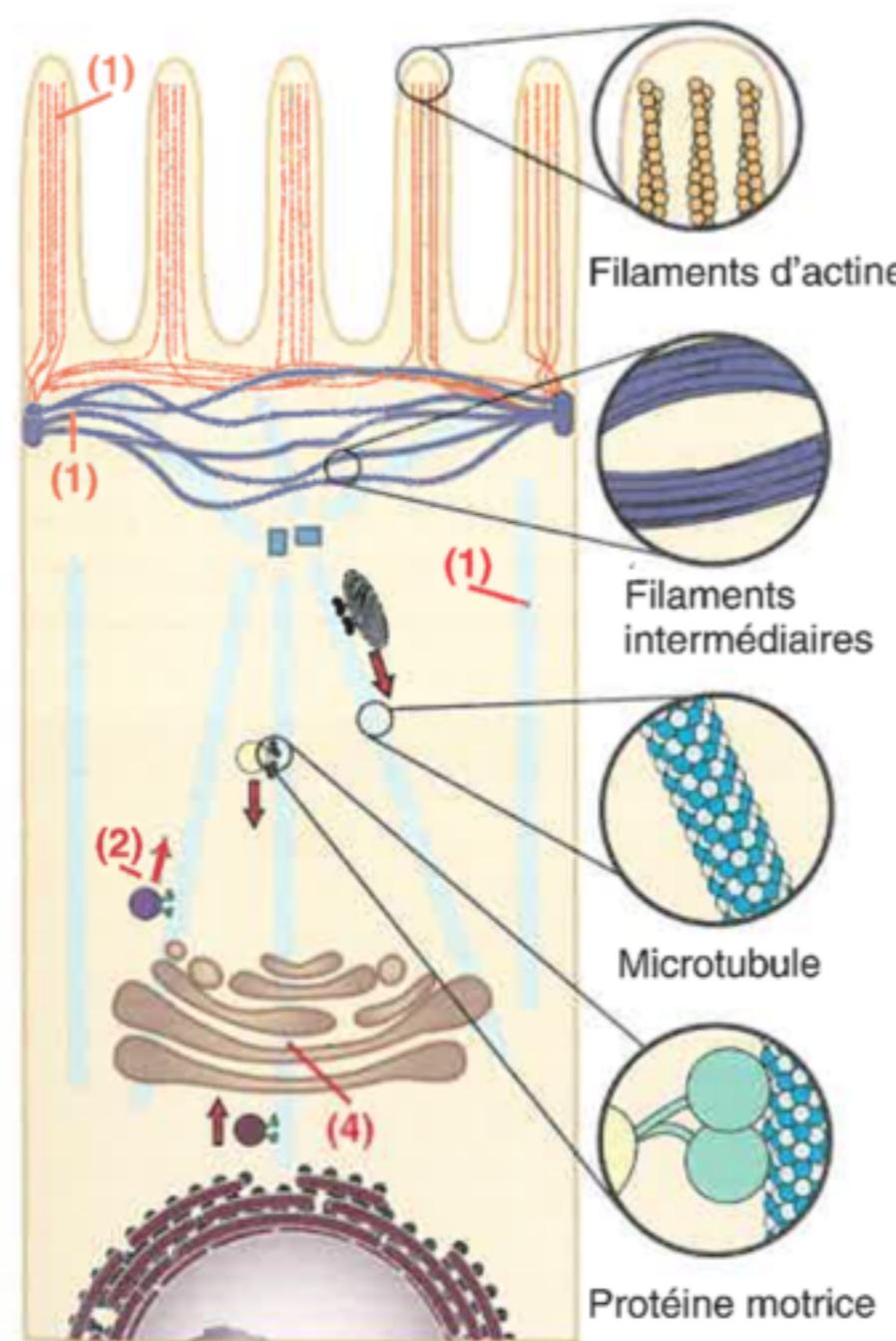
de l'association du ribosome à un translocon de la membrane du RE (étape 3). Cela s'accompagne de l'hydrolyse des molécules de GTP (non représentée) fixées à la PRS et à son récepteur. Dans le schéma présenté ici, le peptide signal s'unit ensuite à l'intérieur du translocon et déplace le bouchon du canal, permettant le passage du reste du polypeptide par la membrane pendant la traduction (étape 4). Après le passage du polypeptide naissant dans la lumière du RE, le peptide signal est coupé par une protéine membranaire (une peptidase signal, non représentée) et la protéine se replie à l'aide de chaperonnes du RE, comme BiP.

Le cytosquelette

Fonctions du cytosquelette

Fig 9.1 référence [3]

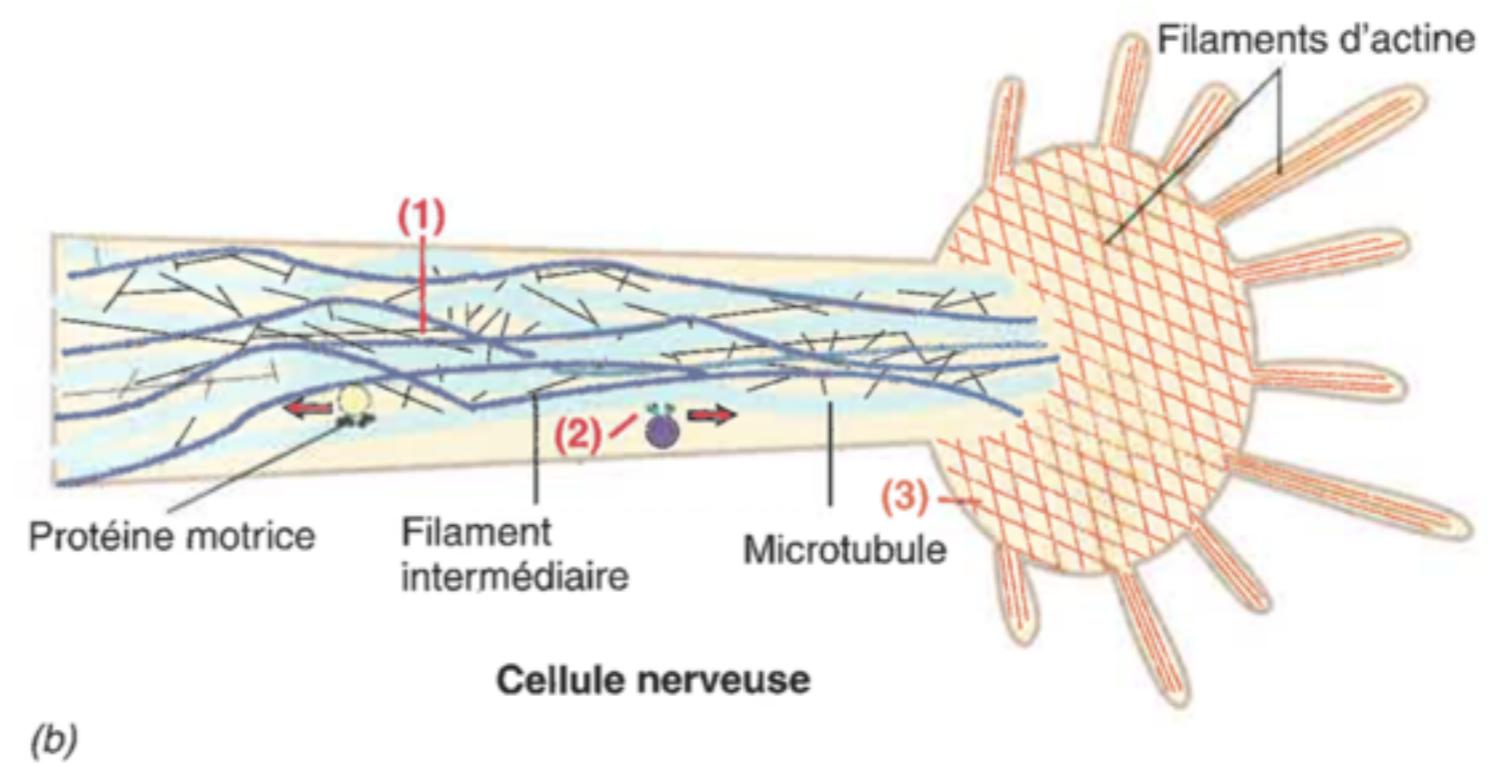
(1) Structure et support



(2) Transport intracellulaire

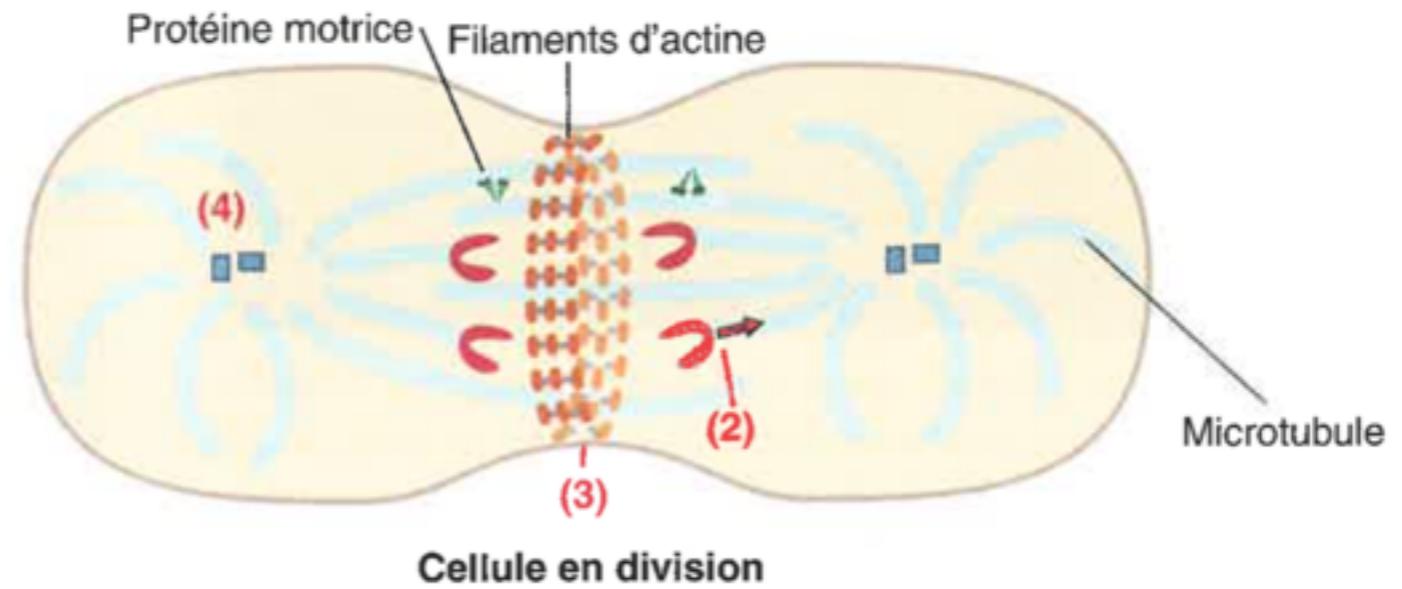
(3) Contractilité et motilité

(4) Organisation spatiale



(a) Cellule épithéliale

(b)



(c) Cellule en division

Pour en savoir plus sur Golgi et le réticulum endoplasmique

(MOOC institut du thorax Nantes)

Vidéo : le réticulum endoplasmique

<https://www.youtube.com/watch?v=MAo486QMfSk>

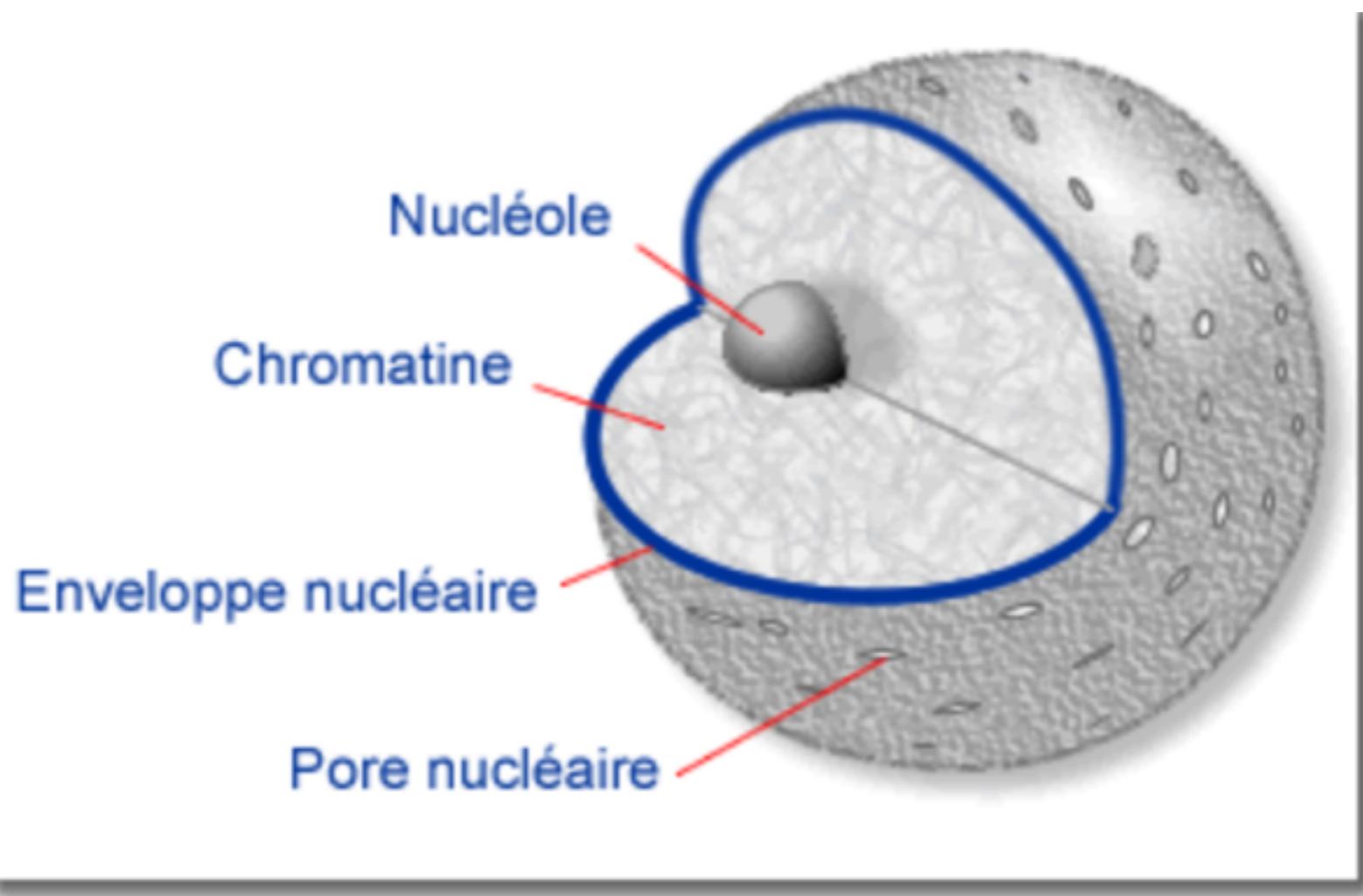
(auteur : Patricia LEMARCHAND, durée : 8'14")

Vidéo : l'appareil de Colgi

<https://www.youtube.com/watch?v=CxgM4WqjpOI>

(auteur : Patricia LEMARCHAND, durée : 6'59")

Le noyau



Vidéo : Le noyau (MOOC institut du thorax Nantes)

<https://www.youtube.com/watch?v=qIxOcQExuF8>

(auteur : Laurent DAVID, durée : 3'46")

En résumé

Vidéo : La cellule (MOOC institut du thorax Nantes)

<https://www.youtube.com/watch?v=VDEfZh9lmi0>

(durée 4'46")

Bibliographie

1. Mini manuel de biologie cellulaire. Petit, Arico et Julien.
3° édition. Eds Dunods.
2. Phylogénie et évolution des Archae, une approche phylogénomique, Céline PetitJean Thèse de doctorat de l'UPS, 2013.
3. Biologie cellulaire et moléculaire. Karp. 3° édition. Eds de Boeck.
4. Vidéo : <https://www.youtube.com/watch?v=IY6U49mfLes>