



UMR7216 Epigénétique &
Destin Cellulaire



Introduction à la bioinformatique

atelier du 07/12/2022

Magali Hennion
Olivier Kirsh



bibs@parisepigenetics.com

Les sciences « omiques » étude globale

génomique

(épi)génomique

métagénomique

ADN

Transcription

Pré-ARNm

transcriptomique

ARN messenger

protéomique

Traduction

Protéines

séquençage

séquençage

spectrométrie
de masse

RMN

métabolomique

Métabolisme, constituants cellulaires...

Séquençage ADN

Qu'est-ce que le séquençage d'ADN?

→ Déterminer l'ordre des bases d'un fragment d'ADN

ATGCAGCGTTACCATG...

Comment ?

Depuis 2005, séquençage de 2^{de} génération

-> très haut débit

Après le séquençage

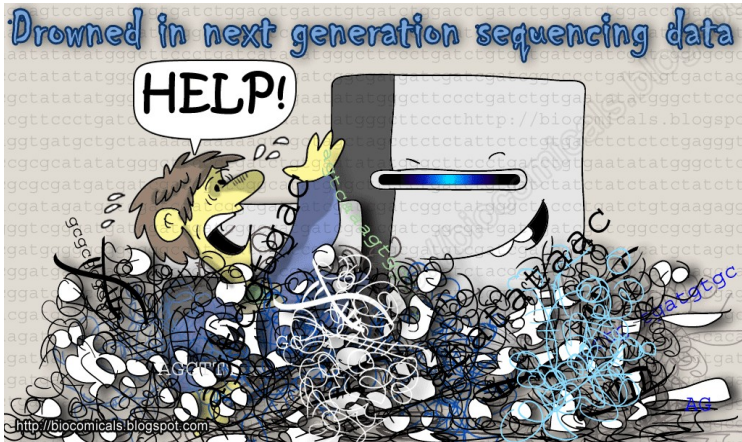
Que faire avec les données ?



ExperimentX_R1.fastq.gz

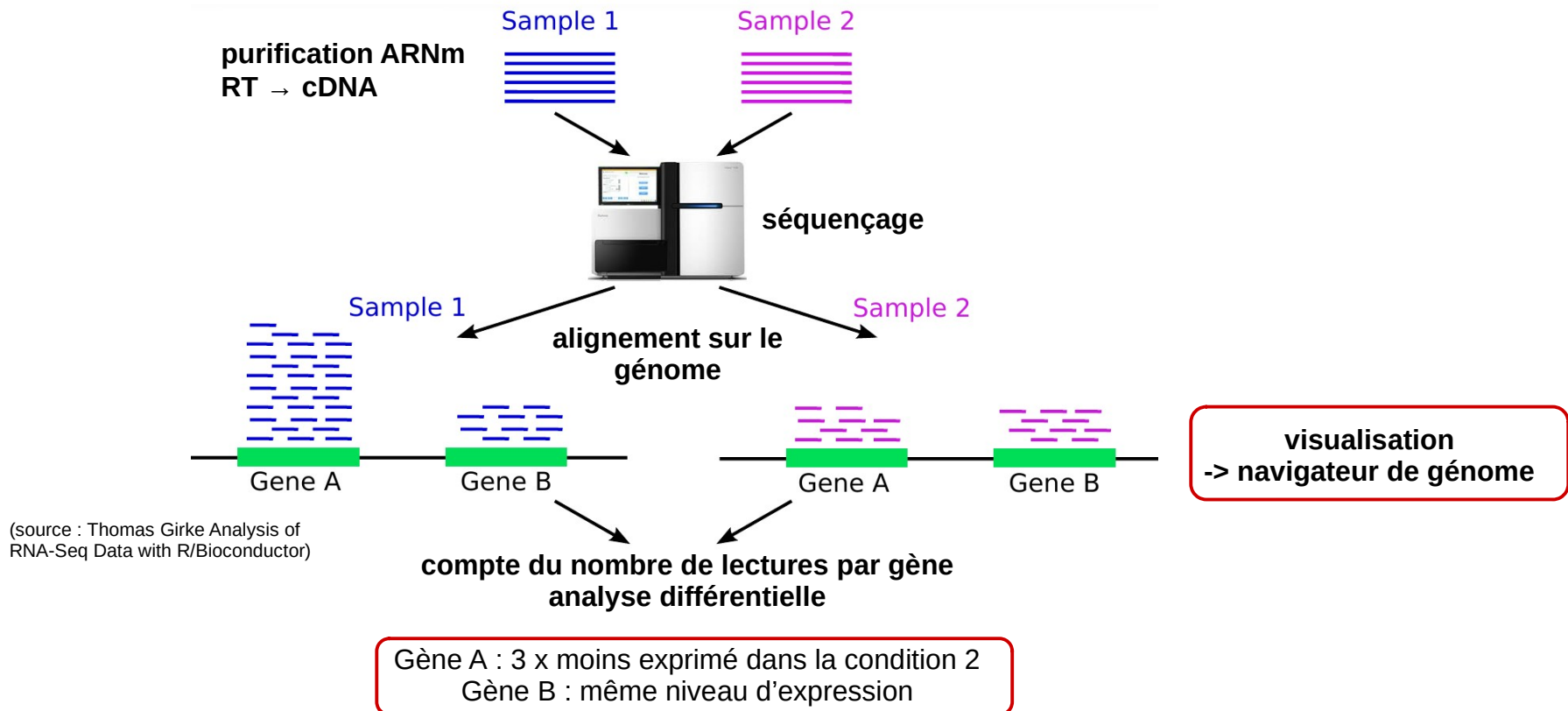
[illegible]

Fichier avec des dizaines ou centaines de millions de séquences...



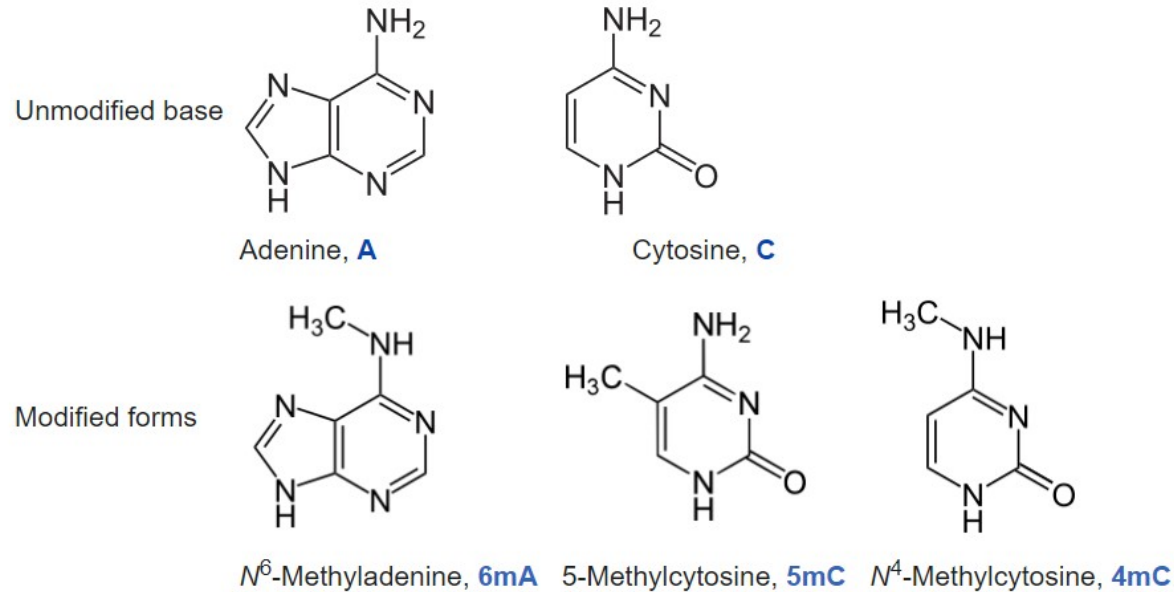
Transcriptomique

Quantification de l'ensemble des transcrits dans différentes conditions ou différents types cellulaires



Épigénétique

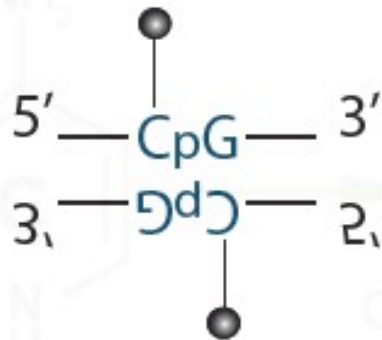
Étude à l'échelle du génome des marques épigénétiques
-> exemple de la méthylation de l'ADN



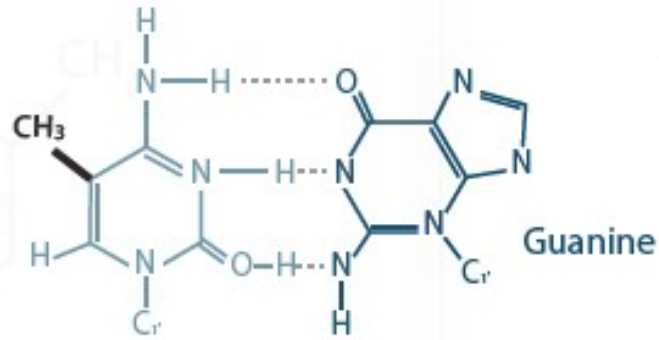
Méthylation des cytosines

Mammifères : CpG

Autres organismes : CHG ou CHH (H = A, T ou C)



Cytosine
méthylée



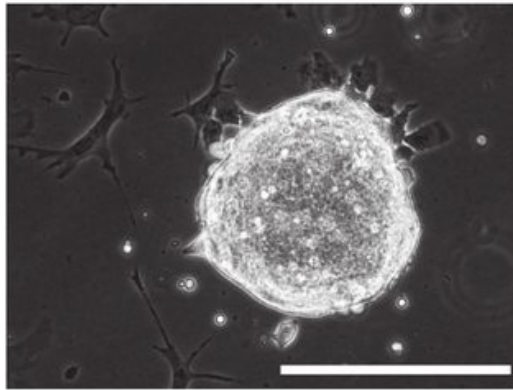
Visualisation des données



<https://software.broadinstitute.org/software/igv/>

Comparaison de deux types cellulaires

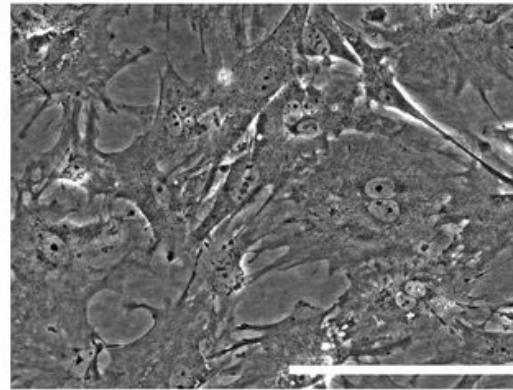
ESC



embryonic stem cells

cellules souches embryonnaires

MEF



mouse embryonic fibroblasts

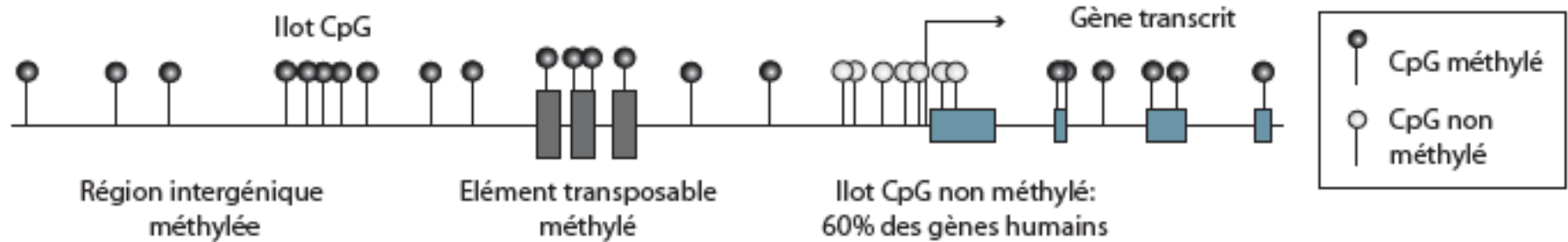
fibroblastes embryonnaires de souris

Boraas et al. 2016. PLoS ONE

Partie pratique !

Méthylation des cytosines chez les mammifères

Où ?



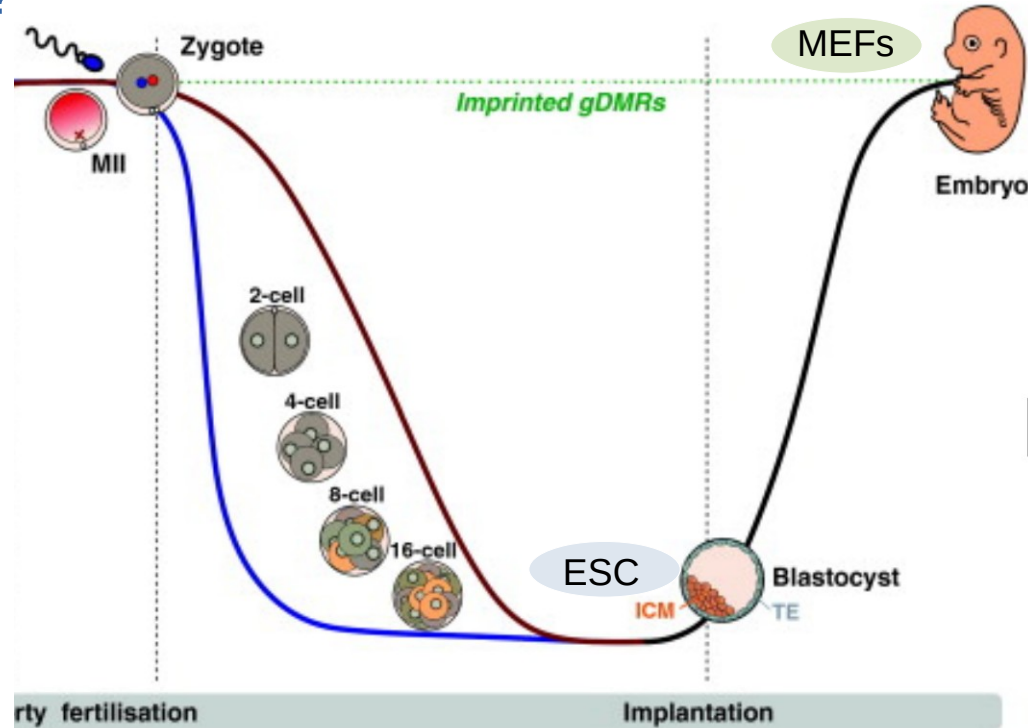
Comment ?

Enzymes

- DNMT (DNA methyl-transferase)
- TET (ten-eleven-translocation)

Méthylation des cytosines chez les mammifères

Quand ?



Annexes

A partir de 2005

Séquençage de seconde génération

(ou NGS pour Next Generation Sequencing)

Différence majeure: plus besoin d'isoler un fragment d'ADN pour le séquencer

→ on séquence un **mélange**

1. **ADN fragmenté** → bibliothèque avec des adaptateurs synthétiques
2. **Immobilisation des fragments** (billes, surface de canaux microfluidiques)
3. **Génération de clusters clonaux (PCR)** : chaque fragment donne un cluster avec des milliers de molécules identiques
4. **Séquençage par cycles** en alternant réactions chimiques et imaging

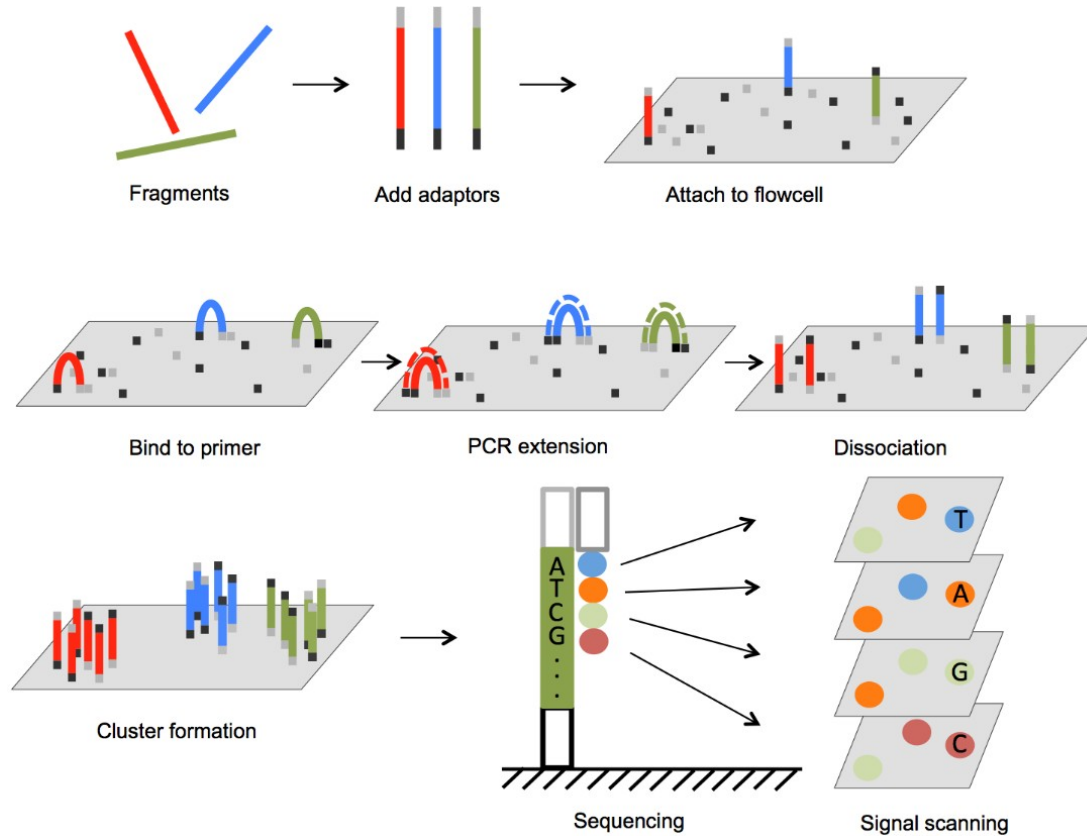
2005 : 454 (Life Sciences)

2006 : Solexa Genome Analyzer and SOLiD (Agencourt)

2010 : Ion Torrent

2006

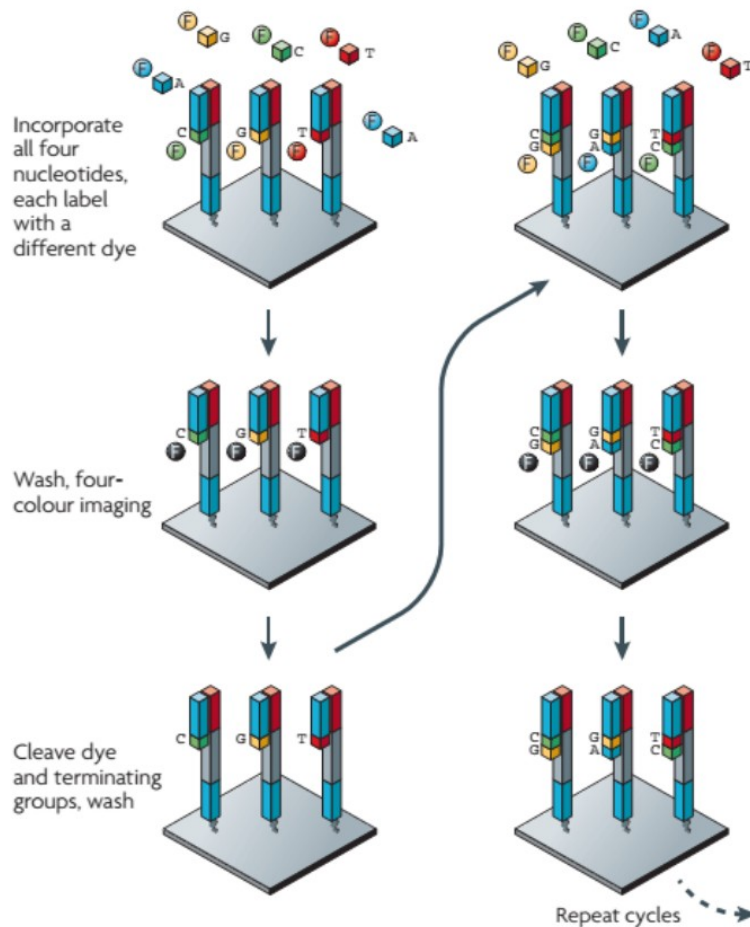
Genome Analyzer Solexa (maintenant Illumina)



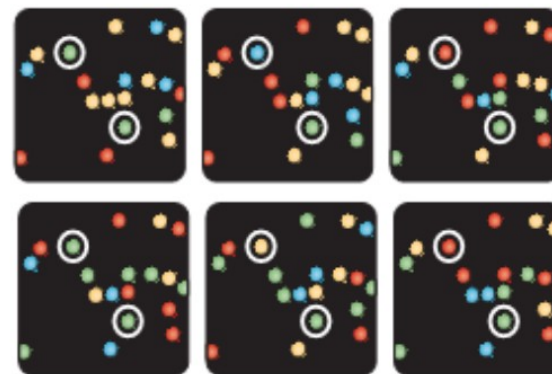
source : Illumina

2006

Genome Analyzer Solexa (maintenant Illumina)



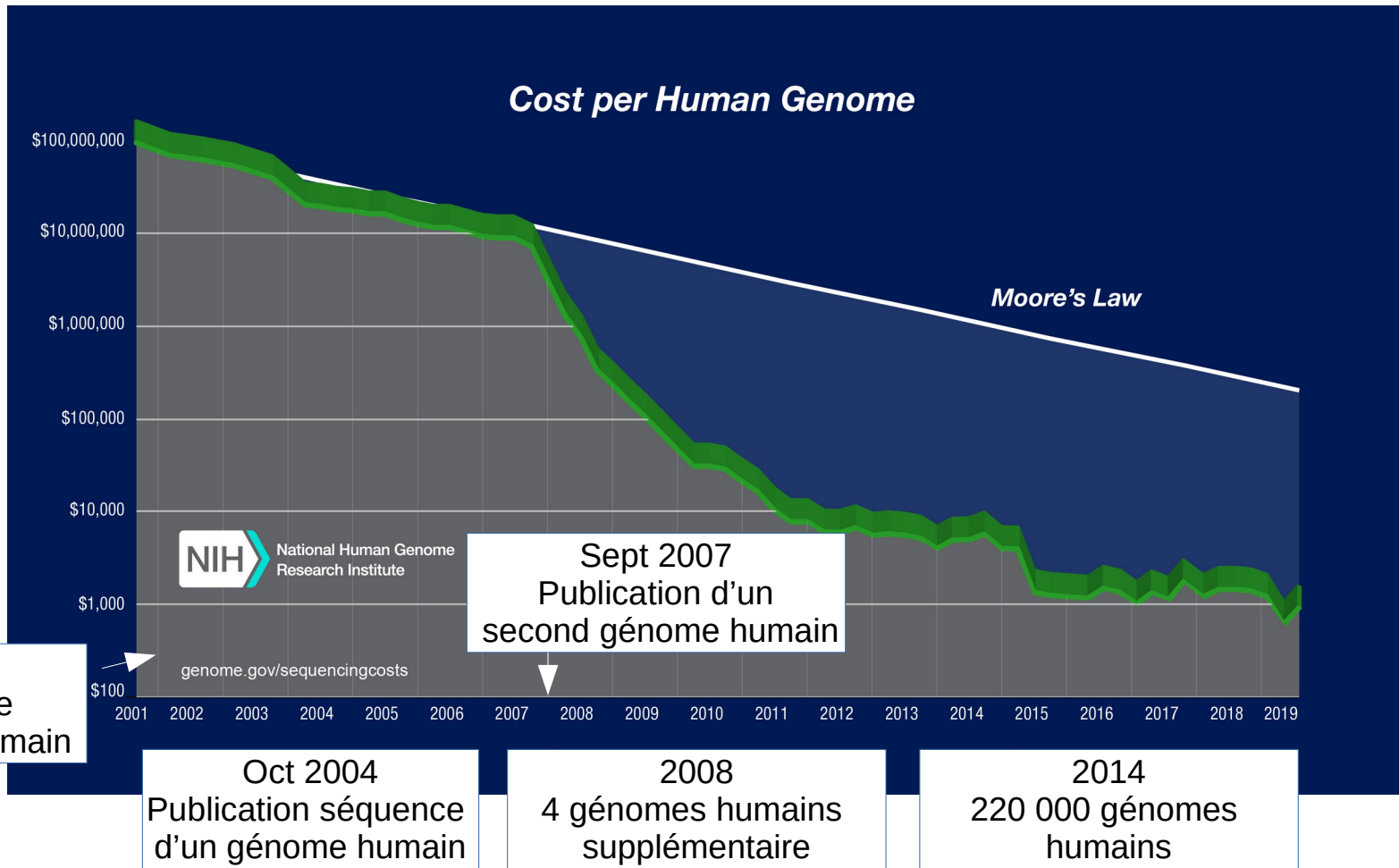
4. elongation & imaging



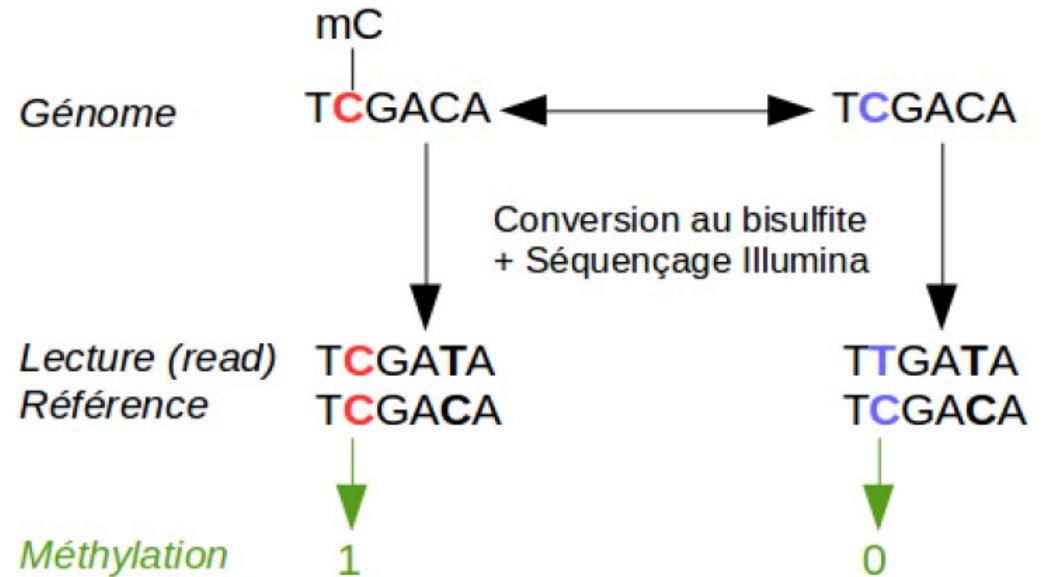
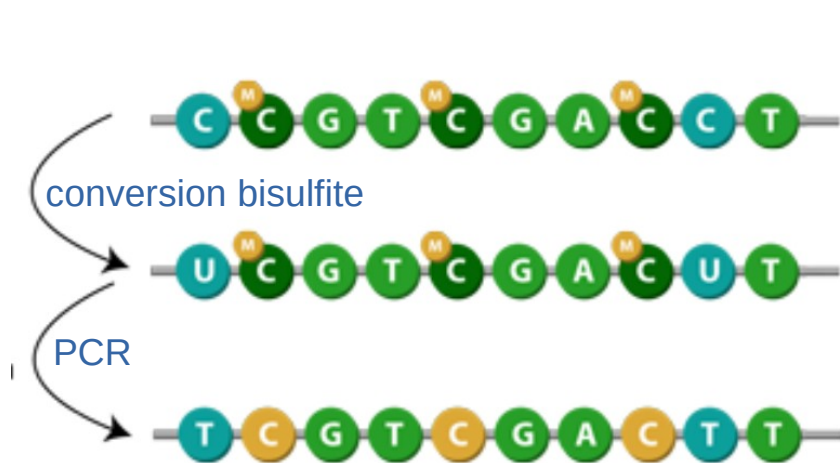
Top: CATCGT
Bottom: CCCCCC

Metzker, 2010 (Nature Reviews Genetics)

Coût du séquençage

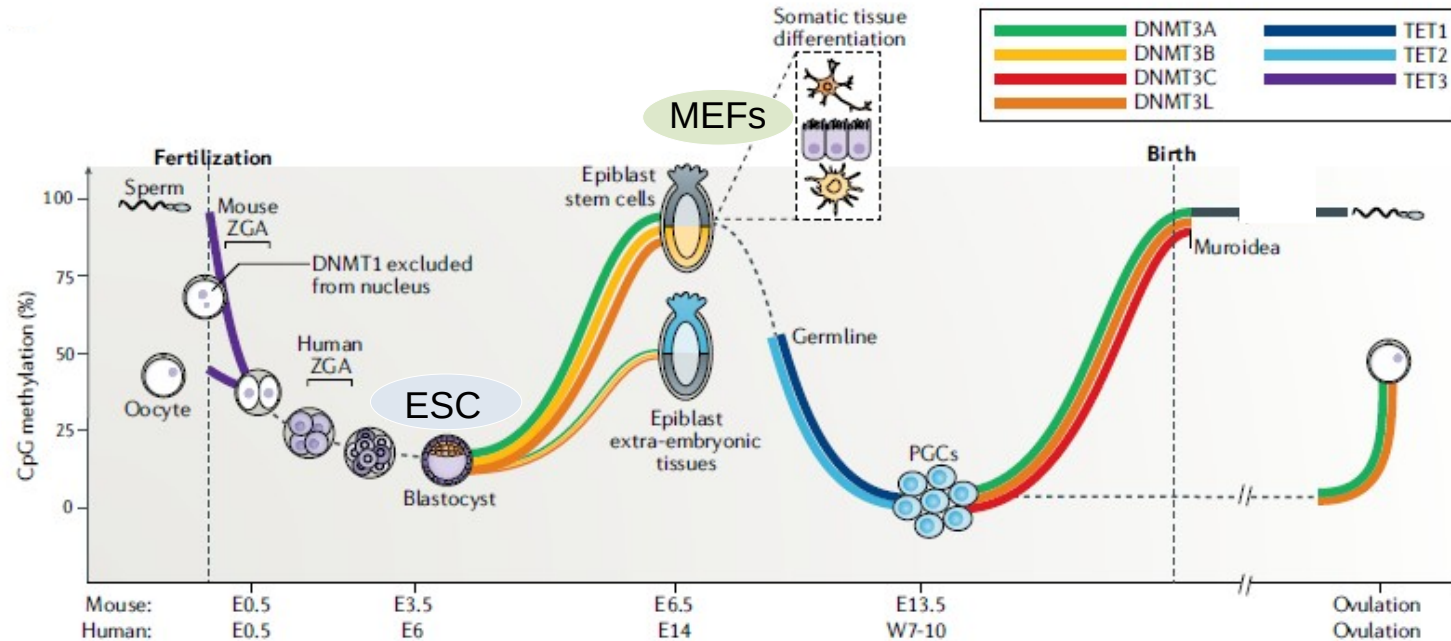


Détermination du pourcentage de méthylation



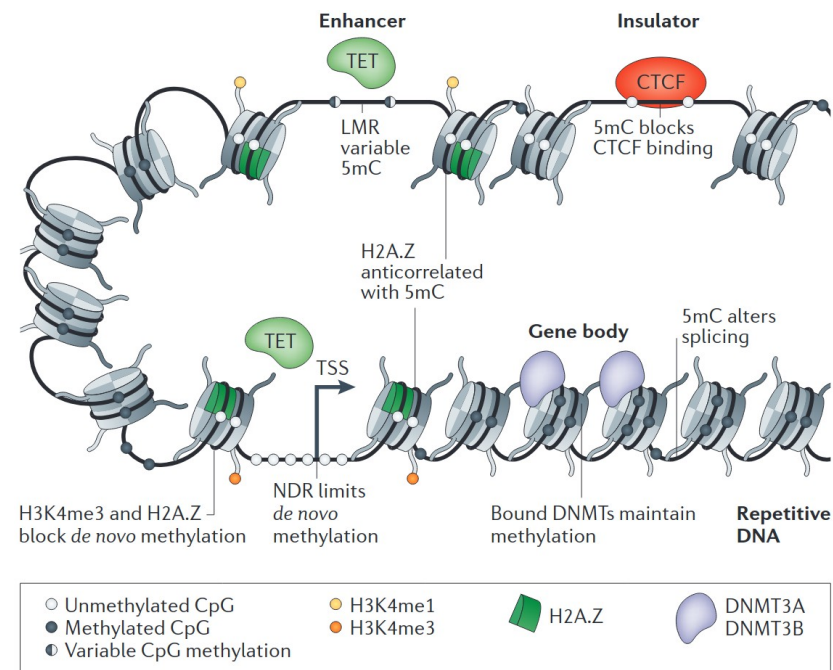
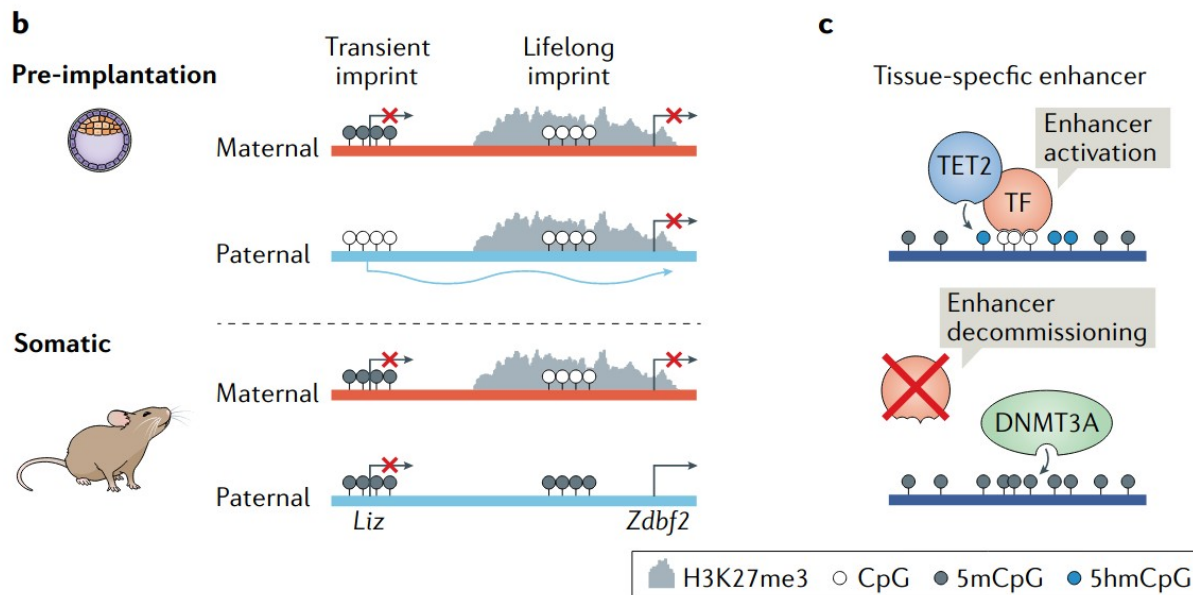
Méthylation des cytosines chez les mammifères

Quand ?



Méthylation des cytosines chez les mammifères

Pourquoi ?



Méthylation des cytosines chez les mammifères

Pourquoi ?

... For fun and beauty ?



Morgan et al, 1999



Cubas et al, 1999