

La pratique de séquence génomique

Raymond Wan

le 25 mars 2019

Outline

L'introduction

La séquence génomique

Le séquençage de l'ADN

Des nouvelles récentes

La conclusion

À propos de moi

Je vais commencer par une introduction sur moi-même. J'espère que vous pourrez réduire vos attentes¹. 😊

- J'ai étudié l'informatique pour mon diplôme et mon doctorat.
- Après le doctorat, je suis devenu chercheur en "bioinformatique" au Japon et puis à Hong Kong.
- Je travaille en bioinformatique depuis 15 ans.

¹lower your expectations

La bioinformatique

Qu'est-ce que la bioinformatique?

- C'est la spécialité a commencé il y a 30 ans.
- Précédemment, les données² biologiques pouvaient être analysées avec une calculatrice.
- Mais, les données ont commencé à grossir...
- La bioinformatique est une spécialité interdisciplinaire.
- Elle combine l'informatique, les statistiques, la médecine et la biologie.
- Ces termes sont similaires: la biologie computationnelle³, la biostatistique, ...

²data

³computational biology

La bioinformatique

Qu'est-ce que la bioinformatique?

- Généralement, il y a deux approches:
 - Développer de **nouveaux** programmes pour examiner de grands ensembles de données (dans un département d'informatique).
 - Utilisez les programmes existants pour analyser de **nouvelles** données (dans un département de biologie).
- Mais, on ne peut pas faire les deux en même temps parce qu'il y a deux inconnus.⁴.

⁴unknowns

Aujourd'hui

- Aujourd'hui, je ne parlerai pas de bioinformatique...
- Je parlerai de biologie générale:
 - Les cellules et la séquence génomique.
 - Le séquençage de l'ADN.
 - Des nouvelles récentes (cette année) de “He Jiankuí”.
- Je ne suis pas un biologiste; j'espère que j'ai surtout raison. 😊
- Mais, j'ai demandé de l'aide à un doctorant de mon laboratoire qui m'a aidé à mieux comprendre.

Outline

L'introduction

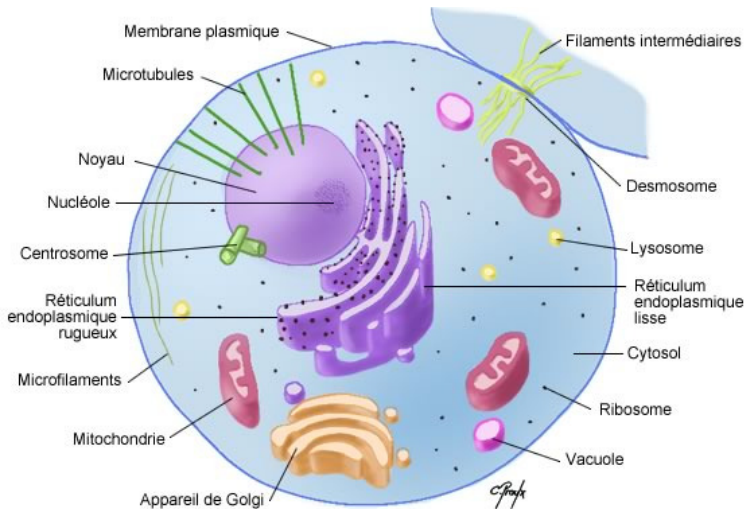
La séquence génomique

Le séquençage de l'ADN

Des nouvelles récentes

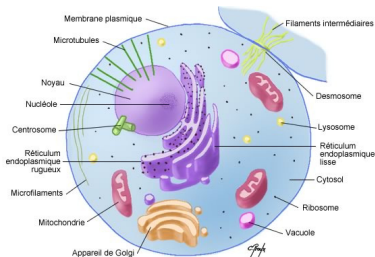
La conclusion

Une cellule



(La source : <https://www.cours-pharmacie.com/>.)

Une cellule

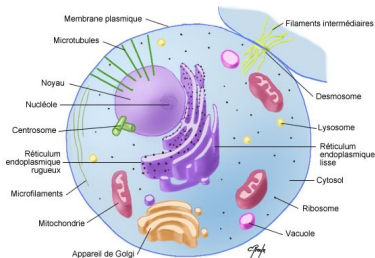


- Dans un organisme, il existe de nombreux types de cellules: les cellules nerveuses⁵, les cellules musculaires, les cellules de la peau⁶, etc.
- Ils diffèrent par leur fonction, mais ils sont similaires.

⁵nerve

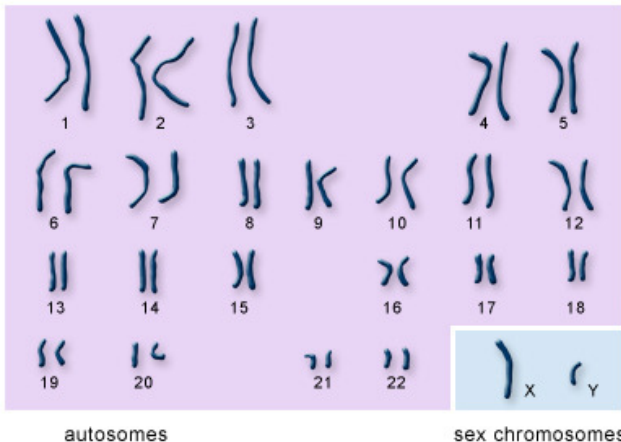
⁶skin

Une cellule



- Il y a beaucoup de compartiments dans une cellule.
- Aujourd'hui, celui qui nous intéresse est le “centre” de la cellule – le noyau.
- À l'intérieur du noyau de chaque cellule se trouve le matériel génétique transmis de génération en génération.
- Chaque cellule a le même matériel génétique (en **généralement**).

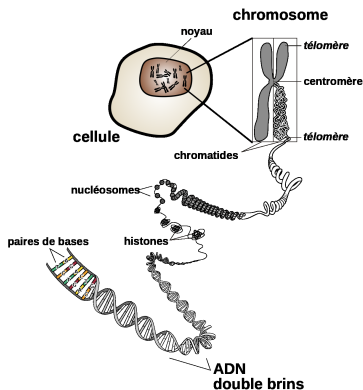
Des chromosomes



U.S. National Library of Medicine

(La source: Bibliothèque américaine de médecine.)

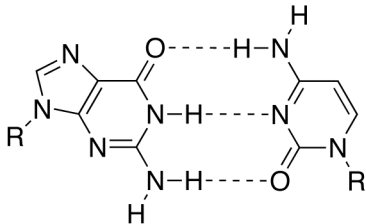
L'ADN



- Les chromosomes sont constitués d'ADN.
- ADN signifie "acide désoxyribonucléique"^a.
- Chaque ADN est une molécule.

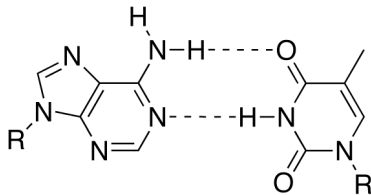
^aADNA

L'ADN



Guanine

Cytosine



Adenine

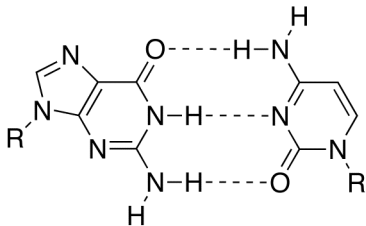
Thymine

Il y a quatre ADN:

- l'adénine (A)
- la cytosine (C)
- la guanine (G), et
- la thymine (T)

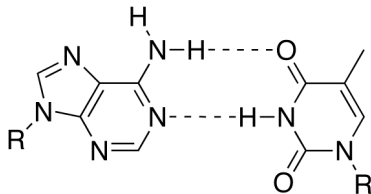
(La source:

L'ADN



Guanine

Cytosine



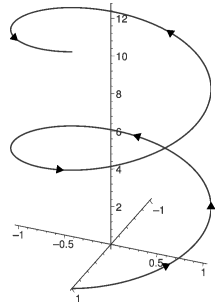
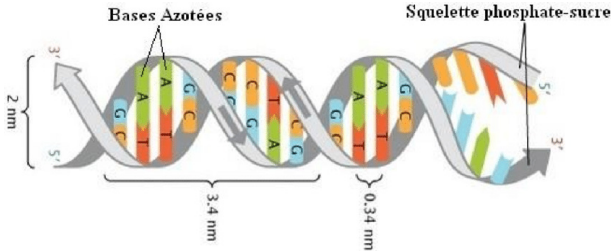
Adenine

Thymine

- Chacun a un seul complément⁷.
- Par exemple, la guanine complète avec la cytosine seulement.

⁷complement

L'ADN



- L'ADN forme deux brins⁸ antiparallèles disposés⁹ en double hélice¹⁰ (à gauche).
- Chaque ADN est associé à son complément.
- Une hélice est comme une spirale (à droite).

(La source: <https://www.researchgate.net/figure/La-structure-secondaire-de-la-double-helice->

dADN_fig12_314229187.)

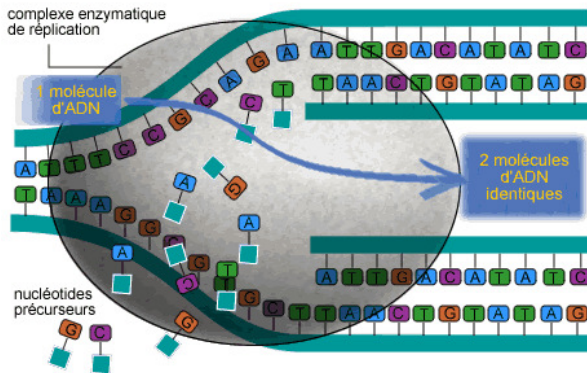
⁸strands

⁹arranged

¹⁰double helix

L'ADN

Ce n'est pas important pour aujourd'hui, mais les compléments d'ADN permettent la copie:



(La source: Le Wikipédia – “Réplication de l'ADN”).

Théorie fondamentale de la biologie moléculaire

Pourquoi les cellules nerveuses sont-elles différentes des cellules musculaires, si les génomes sont identiques?

Les parties du génome sont des “gènes”. Différents gènes sont exprimés¹¹ en fonction du type de cellule.

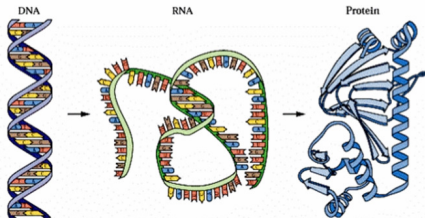
Les gènes exprimés produisent des protéines¹².

¹¹expressed

¹²proteins

Théorie fondamentale de la biologie moléculaire

ADN → ARN → Protéine
Transcription Traduction



Cette relation entre les gènes et les protéines s'appelle la théorie fondamentale de la biologie moléculaire¹³.

(La source: http://www.svt.ac-aix-marseille.fr/ancien_site/expoconf/genetiques/p3.htm.)

¹³Central Dogma of molecular biology

Les gènes

Le terme gènes est souvent entendu dans les films. Mais, par exemple environ 2% du génome humain est constitué de gènes.

J'ai ignoré le reste (98%)...mais ce n'est pas encore complètement compris.

Le résumé

La longueur du génome est la somme des longueurs de tous les chromosomes. Il n'y a pas de corrélation évidente entre le degré de "avancé" d'une espèce et:

- Des paires de chromosomes;
- La longueur du génome; et
- Le nombre de gènes.

Nom commun	Paires de chromosomes	La longueur du génome (2008)	Nombre de gènes (2008)
Le chien	78	2.4 milliard ¹⁴	19,000
La drosophile ¹⁵	8	170 million	14,000
L'homme	46	2.9 milliard	20,000 – 25,000
Le riz	24	470 million	51,000
Le souris grise	40	2.5 milliard	30,000

¹⁴billion

¹⁵fruit fly

Outline

L'introduction

La séquence génomique

Le séquençage de l'ADN

Des nouvelles récentes

La conclusion

Le séquençage de l'ADN

Le séquençage de l'ADN est le processus de détermination de la séquence d'ADN de quelque chose.

En 1977, un virus bactériophage (le phage phiX174) a été séquencé. Il a 5386 molécules d'ADN.

Ensuite, des génomes de plus en plus grands ont été séquencés.

Le projet génome humain

Le 26 juin 2000, le président Clinton a déclaré qu'un projet de séquence du génome humain avait été déterminé par un effort international. Cela a pris 15 ans.



(La source:

<https://www.yourgenome.org/stories/what-was-the-draft-sequence-of-the-human-genome-project.>)

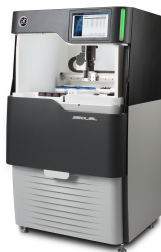
À présent

À présent, on peut séquencer un génome en quelques jours, plus quelques jours de traitement informatique.

Maintenant, le coût est de 1000 dollars américains en utilisant ces 3 instruments.



Illumina



PacBio



Oxford Nanopore

Le “projet 1000 Genomes” a démarré en 2008. En 2012, 1092 génomes humains ont été séquencés.

Outline

L'introduction

La séquence génomique

Le séquençage de l'ADN

Des nouvelles récentes

La conclusion

Le génie génétique

Le génie génétique¹⁶ est la modification des gènes d'un organisme.

Le premier organisme génétiquement modifié (OGM)¹⁷ est une bactérie en 1973.

¹⁶genetic engineering

¹⁷GMO

Le génie génétique

CRISPR/Cas9 est une technique récente (2013) pour l'édition du génome.

Contrairement aux méthodes précédentes, il était plus facile à utiliser.

De nombreux laboratoires de recherche l'utilisent. La notre aussi.

Des nouvelles récentes

En novembre 2018, le scientifique chinois He Jiankui a utilisé l'édition de gènes sur des embryons humains:

- Sélection de couples désirant avoir des enfants.
- L'homme était séropositif¹⁸; la femme non infectée.
- A pris leur sperme et leurs oeufs. Utilisé fécondation in vitro¹⁹.
- L'embryon a été édité avec CRISPR / Cas9.
- Le gène CCR5 a été édité. CCR5 code une protéine que le VIH-1 utilise pour infecter les cellules.
- Les jumeaux (Lulu et Nana) sont nés début novembre.
- Au moins une autre mère est également enceinte²⁰.

(La source: Wikipedia – “He Jiankui” (en anglais).)

¹⁸ HIV positive

¹⁹ In vitro fertilization

²⁰ pregnant

Les problèmes

Je ne suis pas biologiste. C'est un peu difficile à comprendre pour moi. Mais j'ai demandé de l'aide à un membre du laboratoire...

Les films nous ont appris que la modification génétique est une mauvaise chose. Mais pourquoi?

Malheureusement, un événement aussi important a déjà disparu des journaux.

Les problèmes

- Certains virus modifient le génome de l'hôte²¹.
- Par exemple, l'hépatite²² causée par un virus modifiera le génome des cellules infectées (bien sûr, pas tous).
- Le virus VIH ne se trouve pas dans toutes les cellules. C'est dans certains fluides corporels²³ (i.e., le sang) et certaines cellules du système immunitaire²⁴.
- Mais ce n'est pas dans le sperme.
- En utilisant simplement la fécondation in vitro, le bébé n'aurait pas le VIH.

La procédure n'était pas nécessaire. Le scientifique a-t-il correctement informé les parents?

²¹host

²²hepatitis

²³bodily fluids

²⁴immune system

D'autres problèmes

Tôt ou tard, cela se produira.

- Le gène CCR5 peut être désactivé naturellement. Les enfants ont des mutations aléatoires de leurs parents.
- Certaines personnes choisissent l'édition du génome pour sauver leur vie.

Mais, la communauté scientifique pense que c'était trop tôt...

D'autres problèmes

Quelques problèmes:

- A-t-il utilisé des parents désespérés d'avoir des enfants?
- Avec des embryons, les enfants n'avaient pas le choix.
- Quand ils auront des enfants, cette modification sera transmise à la génération suivante.
- Avait-il prévu de les tester? Quand ils seront plus âgés, leur donnera-t-il le virus VIH?

D'autres problèmes

Ce qui suit concernant le CCR5 est maintenant connu:

1. Amélioration de la mémoire²⁵ chez les souris (2016).
2. Récupération plus rapide des accidents vasculaires cérébraux²⁶ chez l'homme (cette année).

At-il également amélioré Lulu et Nana?

²⁵improved memory

²⁶stroke

Outline

L'introduction

La séquence génomique

Le séquençage de l'ADN

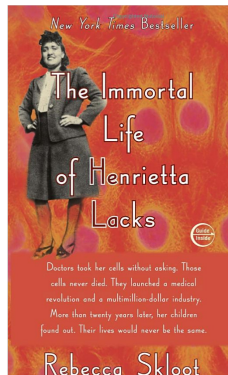
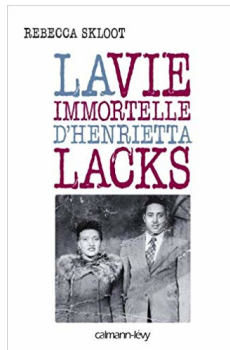
Des nouvelles récentes

La conclusion

L'éthique scientifique

L'éthique scientifique n'est pas un sujet nouveau.

Maintenant, je suis deux tiers²⁷ à travers ce livre:



HeLa

- Ce livre parle d'Henrietta Lacks.
- Elle est décédée en 1951. Elle avait 31 ans.
- Elle est morte d'un cancer du col utérin²⁸.
- Elle a été soignée²⁹ à l'hôpital John Hopkins.
- Elle était pauvre et afro-américaine à une époque de ségrégation aux États-Unis.
- Ses cellules cancéreuses ont été prélevées pour étude sans sa permission ou celle de sa famille.
- Les cellules s'appellent: Les cellules HeLa.

²⁸cervical cancer

²⁹treated

HeLa

Ces cellules:

- Ils sont dans de nombreux laboratoires de recherche.
- Ils sont utilisés par les étudiants universitaires en biologie.
- Utilisé pour le développement du vaccin antipoliomyélitique³⁰.
- Il y a eu 50 tonnes métriques³¹ cultivées.
- Utilisé dans 11,000 brevets³².

Si vous êtes intéressé, s'il vous plaît lire le livre.

³⁰ polio vaccine

³¹ metric tons

³² patents

³³ lazy

HeLa

Ces cellules:

- Ils sont dans de nombreux laboratoires de recherche.
- Ils sont utilisés par les étudiants universitaires en biologie.
- Utilisé pour le développement du vaccin antipoliomyélitique³⁰.
- Il y a eu 50 tonnes métriques³¹ cultivées.
- Utilisé dans 11,000 brevets³².

Si vous êtes intéressé, s'il vous plaît lire le livre.

Si vous êtes intéressé et paresseux³³ ☺, il y a un film de 2017 basé sur le livre (avec Oprah Winfrey).

(La source: Wikipedia – “Henrietta Lacks” en anglais.)

³⁰ polio vaccine

³¹ metric tons

³² patents

³³ lazy