

# Étude d'article scientifique:

Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns, Eisen et al., 1998

S1133 – Génomique et bioinformatique : Une introduction

2016

Cet exercice se réfère à l'article *Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns*, Michael B. Eisen, Paul T. Spellman, Patrick O. Brown, and David Botstein, *PNAS* Vol. 95 pp. 14863–14868, 1998.

## Questions

### But de l'article

1. Quel est l'objectif de la technique développée ?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
2. Pour quel type de données la technique est-elle développée ?

### Découvertes

3. Qu'observent les auteurs, chez l'homme comme chez la levure, à propos des clusters obtenus en regroupant les gènes ayant des profils d'expression similaires ?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
4. Quelle conséquence tirent-ils de cette observation en ce qui concerne la mise au point de nouvelles hypothèses biologiques ?

## Données

5. Les données d'expression de gène sont représentées sous forme matricielle. Que représentent une ligne, une colonne, et une entrée de la matrice ?
6. Que signifie une valeur positive (resp. négative) dans la matrice ?

## Méthode

7. Quel est l'intérêt de la méthode proposée, par comparaison à l'identification des gènes dont l'expression diffère de manière significative entre deux conditions ?
8. Quelle est la mesure de similarité utilisée et pourquoi ?
9. Quel algorithme de clustering est utilisé ? Décrire l'algorithme en question.
10. Quand on crée le dendrogramme, on a à chaque noeud deux possibilités pour ordonner ses enfants. Comment voudrait-on les ordonner ? Comment est-ce fait en pratique ?

## Résultats

11. Que se passe-t-il si l'expression d'un gène est mesurée par deux sondes (ou si l'expression de deux gènes homologues est mesurée) ?
  
12. Que peut-on en conclure sur l'impact du bruit de mesure sur le résultat du clustering ? Quelles en sont les conséquences en terme de design expérimental ?
  
13. Figure 1 :
  - (a) Que représente un rectangle noir / vert / rouge sur la figure ?
  
  - (b) Quelles sont les cellules étudiées ?
  
  - (c) Quelles sont les différentes conditions expérimentales ?
  
  - (d) Décrire le profil d'expression des gènes pour chacun des clusters identifiés par une lettre.

14. Figure 3 :

(a) Comment les figures random1, random2 et random3 ont-elle été obtenues ?

(b) Quelle conclusion peut-on tirer de cette figure ?

## Informations supplémentaires

### La culture de fibroblastes

La culture de cellules animales est plus difficile que celle de micro-organismes qui se développent généralement bien en boîte de Pétri (sur un milieu adapté).

Le **sérum** est la partie acellulaire (sans cellules) du sang. Il contient des centaines de protéines, parmi lesquelles divers facteurs indispensables à la prolifération des cellules en culture. Par exemple, de nombreuses cultures de cellules de vertébrés ne prolifèrent qu'en présence d'insuline (hormone pancréatique qui joue un rôle majeur dans la régulation des substrats énergétiques, en particulier le glucose) ou de transferrine (une protéine transportant le fer). On utilise souvent du sérum de fœtus bovin, plus riche en certains facteurs de croissance.

Dans les tissus animaux *in vivo*, l'espace inter-cellulaire est comblé par un réseau complexe de protéines et de glucides, appelé la **matrice extracellulaire**. La composition de cette matrice dépend du tissu. Dans le cas du tissu conjonctif, la matrice extracellulaire est composée principalement d'un type de collagène très résistant à la traction. Ces protéines sont générées par les **fibroblastes**, cellules qui forment en majorité le tissu conjonctif. Les fibroblastes sont le principal type de cellule animale à se développer en culture primaire. Bien que les fibroblastes en culture puissent, sous l'effet d'une stimulation appropriée, se différencier en divers types cellulaires (adipocytes, myocytes, ...), ils sont souvent utilisés par les biologistes comme prototype cellulaire. La réponse en milieu de culture de fibroblastes à leur exposition à du sérum contenant les facteurs de croissance appropriés est ainsi utilisée comme modèle pour étudier le contrôle de la croissance cellulaire et la progression du cycle cellulaire. L'expérience commence généralement en l'absence de facteurs de croissance ; les fibroblastes entrent alors dans un état non-divisif, caractérisé par une faible activité métabolique. L'ajout de sérum induit leur prolifération.

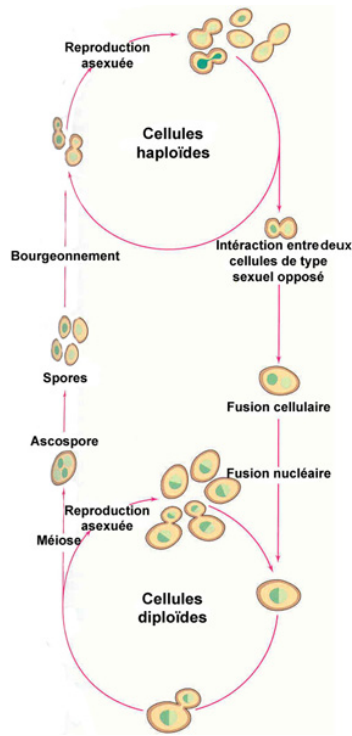
Le **tissu conjonctif** Le tissu conjonctif est un tissu de soutien relativement solide et plus ou moins fibreux, dont le rôle consiste à protéger les organes qu'il entoure. Il est présent partout dans le corps humain : c'est le plus abondant et le plus répandu des tissus. Il est présent dans presque tous les organes, à part certains comme le cerveau. La peau est particulièrement riche en tissu conjonctif.

Les **gènes de réponse précoce** sont des gènes qui réagissent rapidement à un stimulus.

### Concernant *S. cerevisiae*

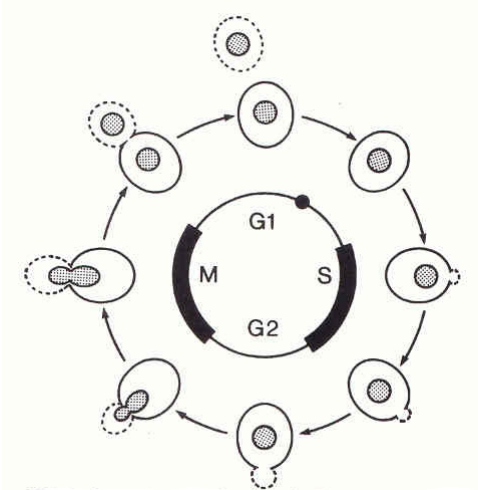
Les levures se multiplient généralement par **bourgeonnement**, ou **gemmaireté** (cf. le nom anglais commun de *Saccharomyces cerevisiae* : budding yeast). Il s'agit d'un mode de reproduction asexué : un nouvel individu (bourgeon) est formé à la surface d'un individu existant. Il contient le même matériel génétique (il s'agit d'un clone). Le bourgeon va ensuite se détacher de l'individu mère et grandir jusqu'à atteindre la même taille. La **sporulation** est un mode de reproduction sexué, déclenché principalement en milieu pauvre. La levure libère quatre spores, enfermés dans un sac appelé l'asque. À maturité, l'asque libère les spores, qui donnent naissance à quatre cellules haploïdes. La fusion de deux cellules haploïdes donne naissance à un nouvel individu diploïde.

Cycle cellulaire de *S. cerevisiae* :



Source : Madigan et al, *Biology of microorganisms*, 2000

Cycle cellulaire mitotique de *S. cerevisiae* :



Source : Herskowitz, *Microbiol Rev*, 1988

L'**élutriation** est une méthode de centrifugation permettant de séparer des objets de tailles différentes au sein d'une colonne liquide. Elle permet en particulier de séparer des cellules de masses différentes (généralement à des étapes différentes du cycle cellulaire).

La **transition diauxique** correspond à la transition entre le métabolisme fermentatif (voie anaérobie, transformation de sucre en éthanol) et le métabolisme respiratoire (voie aérobie, utilisation de l'éthanol comme source de carbone) de la levure. Cette transition est généralement provoquée par l'appauvrissement en sucre du milieu.