

# S1133 – Gene expression clustering

Scientific article study – 2019

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

## Goal of the article

1. What is the goal of the technique that is developed ?
2. For what type of data is the technique developed ?

## Discoveries

3. What do the authors observe, in humans and in yeast, regarding the clusters obtained when grouping together genes that have similar gene expression profiles ?
4. What consequence does this have for the elaboration of novel biological hypotheses ?

## Data

5. Gene expression data are represented as a matrix. What do (1) a line, (2) a column, (3) an entry of the matrix correspond to ?

## Methods

6. What is the point of the proposed method, compared to identifying genes that are differently expressed between two conditions ?
7. What is the similarity method used to identify similar genes ? Why ?
8. What clustering algorithm is used ? Describe the algorithm.
9. When creating the dendrogramme, one has, at each node, two possibilities to order the children (left-right or right-left). How should this ordering be done ? How is it done in practice ?

## Results

10. What happens if the expression of one gene is measured by two probes ?
11. What conclusions can be drawn on the impact of measure noise on the result of the clustering algorithm ? What consequence does this have for experimental design ?
12. Figure 1 :
  - (a) What does a black/green/red rectangle represent ?
  - (b) What type of cell is being studied ?
  - (c) What are the different experimental conditions ?
  - (d) Describe the expression profiles for each of the clusters identified by a letter.
13. Figure 3 :
  - (a) How were the random1, random2 et random3 obtained ?
  - (b) What conclusion can be drawn from this experiment ?

## 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.

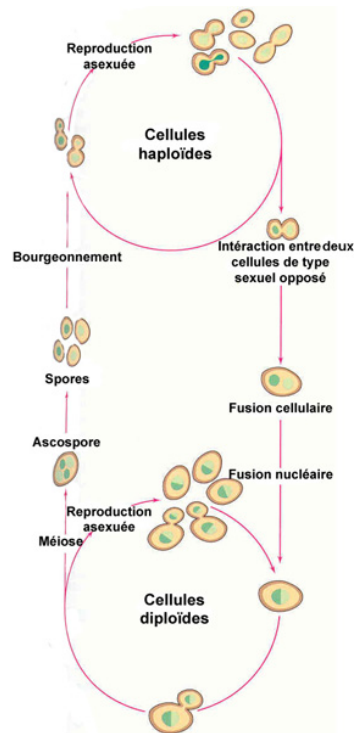
Le **tissu conjonctif** Le tissu conjonctif est un tissu de soutien relativement solide et plus ou moins fibreux, dont le rôle consiste à protéger les organes qu'il entoure. Il est présent partout dans le corps humain : c'est le plus abondant et le plus répandu des tissus. Il est présent dans presque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

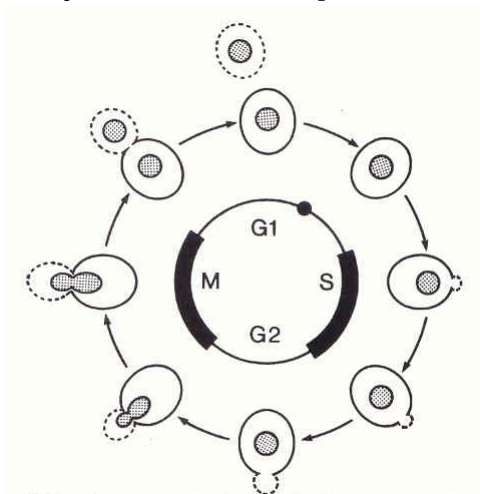
Les levures se multiplient généralement par **bourgeonnement**, ou **gemmiparité** (cf. le nom anglais commun de *Saccharomyces cerevisiae* : budding yeast). Il s'agit d'un mode de reproduction asexué : un nouvel individu (bourgeon) est formé à la surface d'un individu existant. Il contient le même matériel 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* :



- Phase G1 (gap 1) : La cellule croît jusqu'à être prête à effectuer la synthèse de l'ADN ;
- Phase S (synthèse) : Réplication de l'ADN ;
- Phase G2 (gap 2) : La cellule croît jusqu'à être prête à se diviser ;
- Phase M (mitose) : Division cellulaire.

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.