

La génomique, 15 ans après le séquençage du génome humain : quelles retombées, quelles perspectives ?

Colloque organisé par l'Association pour la Formation des Professeurs de SVT (AFPSVT)
et le Centre d'Accompagnement aux Pratiques Enseignantes (CAPE) de l'Université Paris Diderot

Mercredi 20 juin 2018

Journée scientifique

• 8h45 : accueil-café

• 9h25 : Introduction

Hervé TOSTIVINT (Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris) et Guislaine REFREGIER (Université Paris Sud, Orsay)

• 9h45-10h35 : L'essor de la génomique

Jean WEISSENBACH (Génoscope, Evry)

• 10h35-11h25 : Les objets qui composent le génome : les gènes et le reste...

Jacky de MONTIGNY (Université de Strasbourg)

• 11h25-12h15 : Le séquençage des génomes

Stéphane LE CROM (Sorbonne Université, Paris)

• 12h15-13h45 : pause-repas

• 13h45-14h35 : L'évolution des génomes de vertébrés

Hugues ROEST-CROLLIUS (Ecole Normale Supérieure, Paris)

• 14h35-15h25 : L'expression des gènes à l'échelle du génome entier

Laurent SACHS (Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris)

• 15h25-15h50 : pause

• 15h50-16h40 : La génomique des diabètes

Philippe FOGUEL (Institut Pasteur, Lille et Imperial College, Londres)

• 16h40-17h30 : Enseigner la génétique dans le secondaire à l'heure de la génomique et de la post-génomique : éclairage de recherches actuelles en sciences de l'éducation et questionnements didactiques

Magali FUCHS-GALLEZOT (Université Paris Sud, Orsay) et Julie GOBERT (Université d'Aix-Marseille)

JEUDI 21 JUIN 2018

Matinée didactique*

• 8h45 : accueil-café

• 9h-10h : Retour sur les principaux apports de la Journée scientifique - réponse aux questions

• 10h-12h30 : Ateliers de prolongement (au choix)

- Atelier 1 : construction et/ou adaptation de séances de génétique du secondaire

- Atelier 2 : construction et/ou adaptation de sujets de concours de recrutement des enseignants

* L'après-midi du 21 juin sera consacrée à une présentation de la réforme du lycée et de la place des SVT, puis à une concertation sur la création d'une coordination des SVT. Pour plus d'information, se reporter sur le site de l'AFPSVT.

• **Organisation** : **Hervé TOSTIVINT** (Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris) et **Guilaine REFREGIER** (Univ. Paris-Sud, Orsay) avec la contribution de Magali GALLEZOT (Univ. Paris-Sud, Orsay), Claude THERMES (CNRS, Gif-sur-Yvette), Fabienne PAULIN (Acad. Lyon-Univ. Lyon 1), Danièle VIAL (Univ. Lyon 1).

• **Lieu** :

-**Journée scientifique** (20 juin) : Amphithéâtre Buffon. 15 Rue Hélène Brion, 75013 Paris-
Lignes de bus n° 62, 64, 89, 325, arrêt Bibliothèque François Mitterrand, et la ligne PC2, arrêt Porte de la gare ou Boulevard Massena.

Métro : ligne 14, station Bibliothèque François Mitterrand (sortie : Rue Goscinny)

Ligne C du RER, gare Bibliothèque-François Mitterrand (sortie : Rue des Grands Moulins)

-**Matinée didactique** (21 juin) : Lieu communiqué ultérieurement sur le site de l'AFPSVT (<http://afpsvt.fr>)

• **Inscription** : avant le **10 juin 2018**:

L'inscription et le paiement peuvent se faire sur la page suivante :

<https://www.helloasso.com/associations/afpsvt/evenements/colloque-d-ete-de-l-afpsvt>

Pour ceux qui souhaitent payer par chèque, merci de contacter Adrien Flavigny, trésorier de L'AFPSVT: adrien.flavigny@univ-orleans.fr.

-tarif adhérent Journée Scientifique (20 juin) : 10,00 €

-tarif adhérent Journée Didactique (21 juin) 7,00 €

-tarif adhérents 2 journées : 15,00 €

-tarif non adhérent Journée scientifique (20 juin) : 20,00 €

-tarif non adhérent Journée didactique (21 juin) : 15,00 €

-tarif non adhérent 2 journées : 30,00 €

Attention, le nombre de places limité, seules les 180 premières inscriptions seront effectives!

• **Pour tout renseignement complémentaire** : se reporter au site de l'AFPSVT (<http://afpsvt.fr>)

Le colloque « La génomique, 15 ans après le séquençage du génome humain » propose une série de conférences scientifiques et didactiques sur les évolutions récentes de la génétique et de la génomique. Il est organisé par l'Association pour la Formation des Professeurs de SVT. Le public visé est constitué de formateurs de professeurs de SVT, mais aussi de toute personne impliquée dans l'enseignement, du primaire à l'université ou dans le monde associatif.

PROGRAMME DETAILLE

Le séquençage du génome humain s'est achevé en 2003. Depuis lors, une multitude d'autres espèces ont vu leur génome également décrypté. Ces différents programmes de séquençage sont à l'origine d'une nouvelle discipline, la génomique.

Les avancées de la génomique sont actuellement très rapides mais, curieusement, sont assez peu relayées au niveau des filières de formation des maîtres alors qu'elles sont au cœur de l'enseignement de nombreuses filières de recherche.

L'objectif de la journée sera de montrer en quoi la génomique est actuellement en train de révolutionner de nombreuses branches de la biologie mais aussi de réfléchir aux moyens pour faire en sorte que les retombées et les enjeux de cette révolution soient mieux intégrés par les futurs enseignants du secondaire par le biais de leur formation initiale ou d'une formation continue.

Pour commencer, Jean Weissenbach brossera un panorama général la génomique, discipline nouvelle dont le développement coïncide avec le lancement du projet de séquençage du génome humain. Son exposé évoquera l'historique de ce projet, ses résultats majeurs et les perspectives multiples qu'il a ouvertes.

A sa suite, Jacky de Montigny dressera un bilan du décryptage de la séquence du génome humain. Il rappellera en particulier que les gènes n'en représentent qu'une partie minoritaire, ce qui pose la question de la nature des autres types de séquences qui le constituent.

Le séquençage du génome humain a été initialement réalisé par la technique de Sanger. Rapidement toutefois, cette technique a montré ses limites, justifiant ainsi le développement de nouvelles techniques de séquençages. Stéphane Le Crom présentera quelques exemples de ces nouvelles techniques, beaucoup plus performantes mais aussi beaucoup moins coûteuses, qui révolutionnent actuellement de nombreux domaines de la biologie.

Le développement de ces nouvelles techniques de séquençage, dites « à haut-débit », a permis de déterminer la séquence du génome d'un très grand nombre d'espèces appartenant à toutes les branches de l'arbre du vivant. Hugues Roest-Crollius, en prenant l'exemple des vertébrés, montrera comment la comparaison de ces séquences apporte des informations précieuses sur la dynamique des génomes au cours de l'évolution.

Un des objectifs majeurs du projet de séquençage du génome humain initialement mis en avant était de pouvoir disposer de l'inventaire complet des gènes susceptibles d'être impliqués dans les maladies. Philippe Froguel illustrera l'importance prise effectivement par la génomique dans la recherche des causes génétiques de maladies complexes comme les diabètes.

Depuis quelques années, les progrès de la génomique fournissent également de nouvelles méthodes pour revisiter des thèmes plus classiques de la génétique moléculaire. Laurent Sachs en donnera un aperçu sur l'exemple des mécanismes de régulation de l'expression des gènes qui peuvent aujourd'hui être étudiés à l'échelle du génome entier.

Pour clore la journée, Magali Fuchs-Gallezot et Julie Gobert s'appuieront sur des résultats de recherches concernant l'enseignement de la génétique dans le secondaire afin d'ouvrir une discussion sur la pertinence de cet enseignement pour le futur scientifique et/ou citoyen afin d'appréhender les évolutions en génomique et post-génomique.

Cette journée sera suivie d'une demi-journée d'ateliers. Ils seront l'occasion de construire des séances du secondaire / des sujets de préparation aux concours intégrant ou adaptant les apports de la veille. Chaque participant pourra envoyer aux organisateurs en amont des sujets/trames de séances dont il pense qu'ils pourraient être enrichis d'éléments sur la génomique. Les organisateurs proposeront également des trames/sujets pouvant être adaptés.

1. L'essor de la génomique (Jean Weissenbach)

Même si la séquence des premiers génomes (viraux) remonte au milieu des années 70, la génomique s'est imposée comme telle au cours des années 90. Des progrès technologiques considérables sont aujourd'hui à l'origine d'observations de plus en plus nombreuses et systématiques et la génomique s'est étendue à tous les domaines du vivant. Au-delà de son utilisation première, qui concerne l'inventaire des gènes des organismes, la génomique a permis des avancées considérables dans (1) l'étude de l'évolution et de la phylogénie, (2) l'inventaire des microorganismes dans une très grande variété d'environnements (métagénomique), (3) l'étude du fonctionnement du génome (réplication, expression etc.). L'utilisation de la génomique est à l'origine d'une véritable révolution de la paléanthropologie. Les applications de la génomique humaine prennent une importance exceptionnelle dans différents domaines de la santé qu'il s'agisse d'identifier les causes de maladies rares et de cancers, ou d'orienter les diagnostics et les traitements. La médecine du futur s'appuiera sur une description de plus en plus précise de notre patrimoine génétique. L'irruption de la génomique dans notre vie quotidienne va être à l'origine de défis considérables aussi bien sur le plan de la technologie du traitement de l'information que de l'éthique.

Jean WEISSENBACH est directeur de recherche émérite au CNRS et conseiller scientifique au CEA. Il a débuté sa carrière en biologie moléculaire puis s'est tourné vers la génétique moléculaire humaine. Il a joué un rôle pionnier dans l'exploration et l'analyse de génomes, notamment du génome humain. Ses recherches récentes portent sur la génomique et les capacités biochimiques des microorganismes de l'environnement. Il s'intéresse en particulier à la biodiversité biocatalytique des systèmes vivants et à ses applications. Il a reçu de nombreux prix, en particulier la Médaille d'or du CNRS, plus haute distinction scientifique française, en 2008.

2. Les objets qui composent le génome : les gènes et le reste.... (Jacky de Montigny)

Le séquençage systématique des génomes et son analyse ont, durant ces 15 dernières années, bousculé les conceptions du génome comme architecture et support d'information génétique. La génomique permet ainsi de revisiter la notion de gène et d'ouvrir de nouvelles perspectives pour la compréhension de leur fonctionnement. L'analyse bio-informatique d'un génome et notamment la génomique comparative permettent aujourd'hui d'identifier l'ensemble des objets génétiques qui entrent dans la composition d'un génome de les quantifier et de déterminer leur structure. La présence d'éléments génétiques mobiles pouvant être quantitativement importante dans une espèce donnée donne également une nouvelle vision de la dynamique du génome et son évolution.

Jacky de MONTIGNY est professeur de génétique à l'Université de Strasbourg. Il est par ailleurs doyen de la Faculté des Sciences de la Vie au sein de cette même université. Il a été membre du jury de l'Agrégation SV-STU et du Capes SVT pendant de nombreuses années et occupe actuellement les fonctions de Vice-Président de ce dernier concours. Ses travaux de recherche s'articulent autour de la dynamique du génome et son évolution. Ces dernières années, ses activités se sont focalisées sur une thématique traitant de la sélection et de la caractérisation de remaniements chromosomiques et de la compréhension des mécanismes moléculaires de remaniements chromosomiques chez la levure *S. cerevisiae*. En parallèle à cette thématique, il a participé à la mise en place de la génomique comparative des hémiascomycètes dans le cadre du réseau Génolevures.

3. Le séquençage des génomes (Stéphane LE CROM)

Depuis 10 ans les technologies à haut débit ont révolutionné l'approche classique de séquençage des acides nucléiques mise au point par Frederick Sanger à la fin des années 70. On peut aujourd'hui avec

les machines les plus puissantes séquencer jusqu'à une cinquantaine de génomes humains en 2 jours. En parallèle les séquenceurs se miniaturisent et peuvent maintenant aller sur le terrain suivre l'évolution des épidémies ou explorer la biodiversité des écosystèmes. Les enjeux médicaux, économiques, éthiques et sociétaux de ses nouvelles technologies sont importants et les applications immenses touchent tous les domaines de la biologie.

Stéphane LE CROM est professeur de génomique à Sorbonne Université (ex Université Pierre et Marie Curie – UPMC) où il enseigne principalement la bio-informatique et la génétique. Il est responsable du réseau Omique (<http://bit.ly/ReseauOmique>) regroupant une vingtaine de structures impliquées dans les approches à haut débit (génomique, analyse moléculaire, gestion des ressources et analyse). Son équipe de recherche travaille sur des problématiques de génomique environnementale.

4. L'évolution des génomes de vertébrés (Hugues ROEST-CROLLIUS)

A l'origine des vertébrés, il y a plus de 450 millions d'années, une espèce ancestrale a vu son génome se dupliquer deux fois en succession rapide. Cet événement fondateur, longtemps débattu, est encore mal connu. Il est sans doute une des raisons qui explique la grande diversification des formes que l'on observe aujourd'hui parmi les quelques 60 000 espèces de vertébrés contemporains. Plus tard, il y a environ 300 millions d'années, une troisième duplication complète du génome a eu lieu chez l'ancêtre des poissons téléostéens, qui regroupent la plupart des espèces de poissons que nous connaissons. Par ailleurs, les génomes évoluent par de multiples mécanismes locaux tels que les réarrangements (inversion, translocations), les fusions ou fissions de chromosomes, les pertes et les duplications de gènes. Reconstruire l'histoire évolutive des génomes présente un challenge computationnel, mais est important pour produire un cadre unifié permettant de mieux comprendre la biologie des génomes. Cet exposé présentera les avancées récentes dans ce domaine, en particulier concernant les possibilités offertes par le séquençage de plus de 100 génomes de vertébrés disponibles actuellement.

Hugues ROEST-CROLLIUS est directeur de recherche au CNRS et professeur attaché à l'École normale supérieure. Il enseigne dans le domaine de la génomique humaine et l'évolution des génomes de vertébrés. Il dirige une équipe à l'Institut de Biologie de l'École normale supérieure (IBENS) et ses recherches portent sur l'organisation, la fonction et l'évolution des génomes de vertébrés. Il s'intéresse en particulier à la reconstruction de génomes ancestraux grâce au développement d'outils bio-informatiques et à l'identification des circuits de régulation des gènes dans le génome humain. Il a coordonné la rédaction du chapitre « L'Histoire du Vivant » dans le manifeste « Etonnant Vivant » publié par le CNRS en 2017.

5. L'expression des gènes à l'échelle du génome entier (Laurent SACHS)

Le séquençage du génome humain a été un challenge qui a permis le développement des technologies de séquençage haut débit. Ces dernières ont alors été utilisées pour étudier l'expression des gènes et les mécanismes de régulation de l'expression des gènes, à l'échelle du génome entier, non seulement chez l'humain mais aussi pour l'ensemble de la biodiversité. Ces études ont permis de réaliser lors de la dernière décennie des progrès considérables dans la description de la structure des gènes, de leur fonction et de leur expression. Les résultats obtenus permettent une meilleure compréhension des rôles des gènes aussi bien dans un contexte normal que pathologique. Ces résultats ouvrent aussi des perspectives dans l'analyse de l'histoire évolutive des êtres vivants en relation avec leur écosystème. Cette présentation sera donc l'occasion de présenter le tournant génomique de l'étude de la biodiversité.

Laurent SACHS est directeur de recherche au CNRS, responsable de l'équipe « Fonctions et mécanismes d'action des récepteurs aux hormones thyroïdiennes » et sous-directeur de l'UMR CNRS

7221 « Évolution des régulations endocriniennes » au Muséum National d'Histoire Naturelle. Les recherches conduites dans cette équipe visent à décrypter les programmes de régulations induits par les hormones thyroïdiennes et la complexité de leurs interactions/intégration avec d'autres voies de signalisation. L'action de ces hormones est multiple et essentielle à la période périnatale et/ou à la métamorphose chez les chordés. Les amphibiens et leur variété de cycle de vie représentent un modèle idéal pour ces recherches. En effet, la métamorphose des amphibiens est un processus induit par les hormones thyroïdiennes et est influencé par des facteurs environnementaux dont une partie agira via la voie de signalisation liée au stress et donc via une autre hormone : les glucocorticoïdes.

6. La génomique des diabètes (Philippe FROGUEL)

Le diabète est une maladie multifactorielle liée à l'interaction de facteurs d'environnement avec le génome et l'épigénome qui augmentent le risque de survenue d'anomalies irréversibles du métabolisme glucidique. L'analyse du génome de familles présentant des patients en général non obèses atteints par un diabète non auto-immun a permis d'identifier une trentaine de gènes dont les anomalies étaient responsables d'un diabète familial le plus souvent précoce. Par ailleurs, environ 7% des patients diabétiques de type 2 "classique" ont en fait des mutations pathogènes de gènes responsables de diabète monogénique. La seule différence avec les formes purement polygéniques de diabète est l'absence d'obésité manifeste. Diagnostiquer ces formes atypiques (monogénique ou monogénique-*like*) de diabète a des conséquences thérapeutiques importantes car au-delà du conseil génétique des générations suivantes il existe des médications très efficaces et peu onéreuses qui peuvent stabiliser à long terme ces diabètes. Concernant les formes polygéniques de diabète de type 2, environ 200 gènes ont été identifiés comme contributifs au risque de diabète. La plupart de ces gènes sont exprimés dans les cellules pancréatiques insulaire et leur rôle principal semble d'être le contrôle de la sécrétion de l'insuline. Au-delà du génome, l'épigénome semble aussi contribuer au risque de survenue des diabètes. L'analyse conjointe du génome, de l'épigénome et du métabolome en plus des facteurs de risque cliniques de diabète permet une bonne prévision des cas incidents du diabète, ouvrant la porte à la prévention des diabètes.

Philippe FROGUEL a obtenu son diplôme de médecine en 1986 et son doctorat en 1991 à l'Université de Paris VI. Il est actuellement professeur de médecine génomique et chef du département de génomique à l'hôpital Hammersmith de l'Imperial College de Londres. Il est également professeur d'endocrinologie à l'hôpital universitaire de Lille et directeur du groupe de recherche "Génomique intégrée et modélisation des maladies métaboliques" à l'Institut Pasteur de Lille. La carrière scientifique de Philippe Froguel porte essentiellement sur la génétique du diabète et de l'obésité. Il a identifié en 1992 le premier gène du diabète (glucokinase) et a publié en 2007 la première étude d'association pangénomique du diabète de type 2.

7. Enseigner la génétique dans le secondaire à l'heure de la génomique et de la post-génomique : éclairage de recherches actuelles en sciences de l'éducation et questionnements didactiques (Magali FUCHS-GALLEZOT et Julie GOBERT)

La génomique et la post-génomique constituent des évolutions importantes des pratiques de recherche dans le champ de la biologie. Ces évolutions ont par ailleurs, par le nombre et la diversité de leurs applications, un fort impact sur la société. Elles conduisent à interroger l'enseignement de « génétique » mis en œuvre dans le secondaire : dans quel mesure permet-il à aux élèves d'appréhender ces évolutions aussi bien d'un point de vue scientifique que sociétale, comme futur scientifique ou futur, citoyen? Nous proposons en nous appuyant sur des résultats de recherche en sciences de l'éducation et notamment en didactique d'examiner différents aspects de cet enseignement: quels sont les contenus à enseigner ? Selon quelles modalités ? Que sait-on sur les conceptions des élèves et les obstacles associés au regard des apprentissages visés dans les

programmes ? Comment-les élèves appréhendent-ils la génétique, la génomique, la post-génomique et leurs applications? Ces éclairages visent à ouvrir une discussion sur l'enseignement de la génétique à l'aune des évolutions en génomique et post-génomique.

Magali FUCHS-GALLEZOT est maitresse de conférences en didactique des sciences du vivant à l'Université Paris Sud. Elle conduit ses recherches au Laboratoire EST dans le groupe DidaScO spécialisé en didactique des sciences. Son travail de thèse portait sur les choix de contenus réalisés par les programmes du secondaire français concernant la génétique et ses évolutions. Elle a coordonné avec Maryline Coquidé et Stéphane Tirard un ouvrage intitulé « Génomique. Entre science et éthique, de nouvelles perspectives à enseigner". Elle étudie actuellement les représentations et images des pratiques scientifiques dans l'enseignement secondaire et supérieur. Elle est responsable de la 2^{ème} année du master MEEF (Métiers de l'Enseignement, de l'Education et de la Formation) 2nd degré parcours SVT du site de l'Université Paris Sud (ESPE de Versailles).

Julie GOBERT est maîtresse de conférences en didactique des SVT à l'ESPE de l'Université d'Aix-Marseille, rattachée au laboratoire ADEF (Apprentissage, Didactique, Evaluation, Formation) depuis 2017 et chercheuse associée au laboratoire E3D (Epistémologie et didactique des disciplines) de l'Université de Bordeaux. Elle intervient dans la formation des enseignants du premier et du second degré. Ses recherches portent sur les relations entre activités langagières et processus d'enseignement-apprentissage et la construction de problèmes en classe de sciences. Elle est membre du CA de l'ARDIST (Association pour la Recherches en didactique des Sciences et des Technologies).

8. Journée didactique du 21 juin matin

Contacts : guislaine.refregier@u-psud.fr; herve.tostivint@mnhn.fr; daniele.vial@univ-lyon1.fr; fab.paulin@wanadoo.fr.

Fabienne PAULIN est professeure agrégée des SVTU au lycée Herriot à Lyon. Elle est docteure en didactique des SVT et chercheuse associée dans le laboratoire S2HEP à l'Université de Lyon 1. Ses travaux portent principalement sur l'enseignement de l'évolution et associent didactique et épistémologie des sciences.

Guislaine REFREGIER est maîtresse de conférences à l'Université Paris Sud après avoir exercé pendant plusieurs années comme professeur de collège et de lycée. Elle est titulaire d'un master de didactique des sciences expérimentales. Elle est formatrice au sein du master MEEF PLC-SVT de l'Université de Paris-Sud (ESPE de Versailles).

Hervé TOSTIVINT est professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle au sein duquel il dirige une équipe de recherche sur l'évolution des hormones. Il est par ailleurs responsable du secteur B de la préparation à l'agrégation de SV-STU de Sorbonne Université.

Danièle VIAL est PRAG à l'Université Lyon 1, département de biologie, responsable du master MEEF 2nd degré parcours SVT de l'Université de Lyon 1 et elle effectue des recherches en histoire des sciences sur l'évolution de la classification et de la représentation des méduses au laboratoire S2HEP (Sciences, Société, Historicité, Education et Pratiques) de l'Université de Lyon 1.