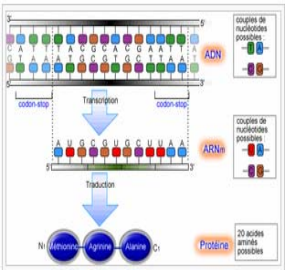
Bioinformatique



Sami Khuri
khuri@cs.sjsu.edu

Qu'est-ce que la Bioinformatique? (I)

- Discipline fondée sur les acquis de la **biologie**, des **mathématiques** et de l'**informatique**.
- Elle propose des méthodes et des logiciels qui permettent de **gérer**, d'**organiser**, de **comparer**, d'**analyser**, d'**explorer** l'information génétique et génomique stockée dans les bases de données afin de **prédire** et **produire** des connaissances nouvelles dans le domaine ainsi qu'élaborer de nouveaux concepts.

Qu'est-ce que la Bioinformatique? (II)

Champs multidisciplinaire qui utilise des méthodes informatiques (mathématiques, statistiques, combinatoires…) pour :

- **Formaliser** des problèmes de biologie moléculaire
- **Développer** des outils formels
- **Analyser** les données
- **Prédire** des résultats biologiques
- **Organiser** les données.

La **bioinformatique** est une discipline relativement nouvelle, qui évolue en fonction des nouveaux problèmes posés par la **biologie moléculaire**.

Bioinformatique et Données Biologiques

La **Bioinformatique** s'applique à tout type de données biologiques:

- Les **séquences** d'ADN et de protéines
- Les **structures** d'ARN et de protéines
- Les **contenus en gènes** des génomes
- Les **puces à ADN** (microarrays)
- Les **réseaux d'interactions** entre protéines
- Les **réseaux métaboliques**
- Les **arbres** de phylogénie

Défis de la Biologie Moléculaire (I)

- Analyser, comprendre et organiser une grande quantité de données biologiques:
  - Des centaines de génomes complètement séquencés et enregistrés
- Projet **HapMap** du génome humain
  - Construction de la carte des haplotypes
- Projets de **séquençage** des organismes procaryotes et eucaryotes

Défis de la Biologie Moléculaire (II)

- **Décoder l'information contenue dans les séquences d'ADN et de protéines**
  - Trouver les gènes
  - Différencier entre introns et exons
  - Analyser les répétitions dans l'ADN
  - Identifier les lieux des facteurs de transcription
  - Étudier l'évolution des génomes.
- **Génomique structurale**:
  - Modéliser les structures 3D des protéines et des ARN structurels
  - Déterminer la relation entre structure et fonction
- **Génomique fonctionnelle**
  - Étudier la régulation des gènes
  - Déterminer les réseaux d'interaction entre les protéines.

But de la Bioinformatique

- Faire progresser les connaissances:
  - en biologie,
  - en génétique humaine,
  - en théorie de l'évolution
- Aider à la conception de médicaments
- Comprendre les maladies complexes

Bases de Données Bioinformatiques

- **NCBI**, *National Center for Biotechnology Information*
  - GenBank: Séquences d'ADN
  - Site officiel de BLAST
  - PubMed: Permet la recherche de références
  - COGs: Familles de gènes orthologues …
- **EMBL**, *The European Molecular Biology Laboratory*
- **ExPASy**, *Expert Protein Analysis System*, Protéomique
  - Swiss-Prot: Séquences de protéines
  - PROSITE: Domaines et familles de protéines
  - SWISS-MODEL: Outil de prédiction 3D de protéines
- **PDB**, *Protein Data Bank*
  - Base de données de structures 3D de protéines
  - Visualisation et manipulation de structures
- **SCOP**, *Structural Classification of Proteins*

Intérêt des Séquences

- La séquence nucléotidique d'un gène détermine la séquence d'**acides aminés** de la **protéine**
- La séquence d'une protéine détermine sa **structure** et sa **fonction**
- Généralement, une similarité de séquence implique une **similarité** de **structure** et de **fonction** (l'inverse n'est pas toujours vrai).

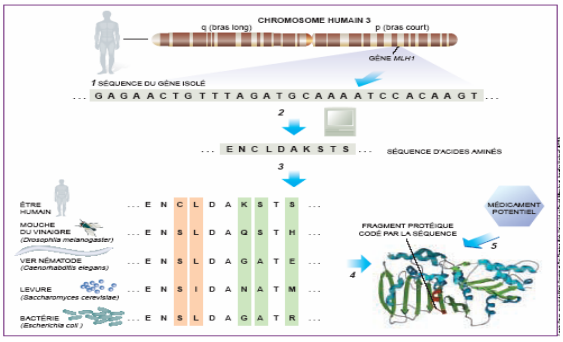
Évolution basée, en grande partie, sur la **duplication** suivie de **modification**. D'où, beaucoup de redondance dans les bases de données.

Recherche dans les Bases de Données

Tâches courantes d'un biologiste:

- Est-ce qu'une nouvelle séquence a déjà été complètement ou partiellement déposée dans les bases de données?
- Est-ce que cette séquence contient un **gène**?
- Est-ce que ce gène appartient à une **famille connue**? Quelle est la **protéine encodée**?
- Existe-t-il d'autres **gènes homologues**?
- Existe-t-il des **séquences non codantes** similaires, des **répétitions** ou **séquences régulatrices**?

La Bioinformatique et la Recherche



Pourquoi Comparer des Séquences ?

- La motivation première est d'obtenir des connaissances sur une séquence à partir des connaissances attachées à une autre. Ainsi, si deux séquences génomiques sont très similaires, et si l'une est connue pour être codante, l'hypothèse que la seconde le soit aussi peut être avancée.
- De même, si deux séquences protéiques sont similaires, on peut déduire que les protéines correspondantes assument des fonctions semblables. Si la fonction de l'une est connue, la fonction de la seconde peut ainsi être déduite.

Alignement Global et Local

- **Alignement**:
  - Processus par lequel deux séquences sont comparées afin d'obtenir le plus de correspondances (identités ou substitutions conservatives) possibles entre les lettres qui les composent.
- **Alignement global**
  - Alignement des deux séquences sur toute leur longueur.
- **Alignement local**
  - Alignement des deux séquences seulement sur une portion de leur longueur.

Alignement de Deux Séquences

Méthode naturelle pour comparer deux séquences.
Trois opérations permises: **insertion**, **suppression**, **substitution**

Alignement Global:

```
C A G C A – C G T G G A T T C T C G G
|   | | |   | | | | |       | | |
T A T C A G C G T G G – C A C T A G C
```

Alignement Local:

```
CAGCAC T T – G G A T TCTCGG
       | |   | |   |
  TAGT T T A G G - T GGCAT
```


Le Score d'un Alignement

Exemple: Calculons le score de l'alignement des deux séquences.
La **substitution** → -1 si les bases ne sont pas identiques,
+1 si les bases sont identiques.
La **suppression** ou **insertion** → -2

Alignement Global:

```
C A G C A – C G T G G A T T C T C G G
|   | | |   | | | | |       | | |
T A T C A G C G T G G – C A C T A G C
```

Score: -1 +1 -1 +1 +1 -2 +1 +1 +1 +1 +1 -2 -1 -1 +1 +1 –1 +1 –1

= 11(+1) + 6(-1) + 2(-2)
= 1

BLAST

- **B**asic **L**ocal **A**lignment **S**earch **T**ool
  - Altschul et al. 1990,1994,1997
- **BLAST** est le programme d'alignement local le plus utilisé.
  - Similarité locale entre une séquence donnée (requête) et une banque de données
  - Devenu populaire grâce à une implémentation très efficace.
- Les deux points forts de **BLAST** sont:
  - la vitesse
  - l'évaluation rigoureuse de la valeur statistique des alignements.

La Famille BLAST

blastn: séquence donnée d'acides nucléiques comparée à des acides nucléiques d'une base de données.

blastp: séquence donnée de protéines comparée à des protéines d'une base de données.

blastx: séquence donnée d'acides nucléiques (traduite en 6 cadres de lectures) comparée à des protéines d'une base de données.

Les Matrices de Substitution

- Les matrices de substitution d'acides aminés:
  - La série PAM (**P**ercent ou **P**oint **A**ccepted **M**utation)
    - Par exemple: **PAM250**
  - La série BLOSUM (**BLO**ck **SUM**)
    - Par exemple: **BLOSUM62** (la plus utilisée)

Les Matrices de Substitution: PAM

- **PAM: P**oint **A**ccepted **M**utation
  - Matrices de substitution pour les acides aminés dont les scores sont liés à la distance d'évolution

Définition: Deux séquences, S_1 et S_2, divergent d'une unité PAM si la suite de mutations (substitutions) qui a converti S_1 en S_2 est telle qu'en moyenne, une seule mutation est survenue tous les 100 acides aminés.

Mutations Acceptées et PAM

- **Mutations acceptées**: celles incorporées dans la protéine et transmises, sans aucun effet ou avec un effet bénéfique à l'organisme.
- Pas de correspondance absolue entre unités PAM et divergence de séquences: plusieurs mutations peuvent être survenues à la même position.
- Dans la pratique, on essaye plusieurs matrices PAM différentes. PAM 250 est la plus utilisée.

Matrice de Substitution BLOSUM62

	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y	
10	1	6	6	4	8	2	6	6	9	2	4	4	4	5	6	6	7	1	3	%	
A	4	0	-2	-1	-2	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	1	0	0	-3	-2	A
C		9	-3	-4	-2	-3	-3	-1	-3	-1	-1	-3	-3	-3	-3	-1	-1	-1	-2	-2	C
D			6	2	-3	-1	-1	-3	-1	-4	-3	1	-1	0	-2	0	-1	-3	-4	-3	D
E				5	-3	-2	0	-3	1	-3	-2	0	-1	2	0	0	-1	-2	-3	-2	E
F					6	-3	-1	0	-3	0	0	-3	-4	-3	-3	-2	-2	-1	1	3	F
G						6	-2	-4	-1	-4	-3	0	-2	-2	-2	0	-2	-4	-2	-3	G
H							8	-3	-1	-3	-2	1	-2	0	0	-1	-2	-3	-2	2	H
I								4	-3	2	1	-3	-3	-3	-3	-2	-1	3	-3	-1	I
K									5	-2	-1	0	-1	1	2	0	-1	-2	-3	-2	K
L										4	2	-3	-3	-2	-2	-2	-1	1	-2	-1	L
M											5	-2	-2	0	-1	-1	-1	1	-1	-1	M
N												6	-2	0	0	1	0	-3	-4	-2	N
P													7	-1	-2	-1	-1	-2	-4	-3	P
Q														5	1	0	-1	-2	-2	-1	Q
R															5	-1	-1	-3	-3	-2	R
S																4	1	-2	-3	-2	S
T																	5	0	-2	-2	T
V																		4	-3	-1	V
W																			11	2	W
Y																				7	Y

L'unité est le **bit**.

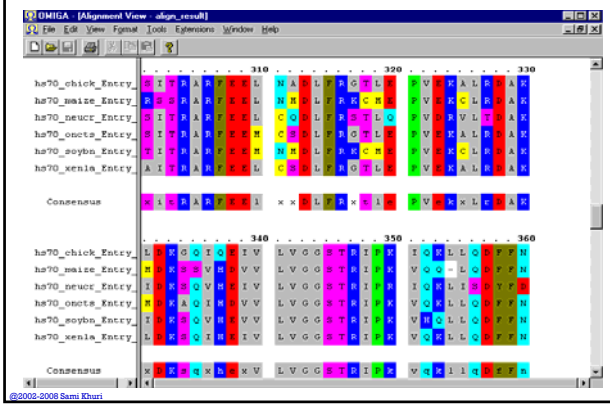
PAM et BLOSUM

BLOSUM 80	BLOSUM 62	BLOSUM 45
PAM 1	PAM 120	PAM 250

Less divergent ⟷ *More divergent*

Alignement Multiple de Séquences

- Généralisation de l'alignement de 2 séquences
- Données: Un ensemble de séquences homologues (nucléotides ou acides aminés)
- Pourquoi aligner?
  - Trouver des **caractéristiques communes** à une famille de protéines
  - Relier la séquence à la **structure** et à la **fonction**
  - Caractériser les **régions conservées** et les **régions variables**
  - Déduire des **contraintes de structures** pour les ARN
  - Construire l'**arbre phylogénétique** des séquences homologues considérées.



Arbres de Phylogénie et Evolution

- Tous les organismes vivants dérivent d'un ancêtre commun.
- La diversité est due à la spéciation, c.à.d, à la séparation d'une espèce en deux espèces différentes.
- Idée de base: Les caractères sont transmis d'une génération à l'autre et, au cours de l'évolution, ces caractères subissent une série de mutations.

Gènes Homologues

- **Gènes homologues**: Gènes venant d'un ancêtre commun.
- **Gènes orthologues**: Gènes homologues qui ont divergé suite à la spéciation (à la séparation d'une espèce en deux espèces différentes).
- **Gènes paralogues**: Gènes homologues qui sont issus d'un événement de duplication.

Références

- Notes basées en partie sur les notes de cours de Nadia El-Mabrouk et Sylvie Hamel de l'Université de Montréal
- http://www.infobiogen.fr/
- http://interstices.inria.fr/
- www.interstices.info
- http://www.genoscope.cns.fr/externe/HistoireBM/
- http://www.ac-versailles.fr/etabliss/herblay/GENETIQU/FICHES/sommaire.htm
- http://membres.lycos.fr/neb5000/
- http://www.niaid.nih.gov/factsheets/howhiv.htm

Remerciements:
Elie Bassil, Zena Beainy, Sandra Khudeida, Nayla Klat, Myrna Saghbini et Yasmine Ghazzaoui ont contribué à la traduction.