

Introduction

La bioinformatique : Traitement des informations biologiques par des méthodes informatiques et/ou mathématiques.

Interdisciplinaire par nature, la bioinformatique est fondée sur les acquis de la biologie, des mathématiques et de l'informatique. En cela, elle constitue une branche nouvelle de la biologie : c'est l'approche *in silico*, qui vient compléter les approches classiques *in situ* (dans le milieu naturel), *in vivo* (dans l'organisme vivant) et *in vitro* (en éprouvette) de la biologie traditionnelle.

Introduction

Plusieurs domaines d'application (liste non exhaustive) :

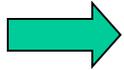
- la génétique des populations
- l'environnement (données écologiques)
- la biologie structurale
- la biologie moléculaire et la génétique
- l'évolution

Le cours portera sur les approches en analyse de séquences, donc les deux derniers domaines d'application.

Introduction

Développement de méthodes et de logiciels permettant :

- **de gérer et d'organiser les informations génétiques et génomiques**
- **d'analyser ces informations (par approches comparatives ou exploratrices)**



**prédire et produire des connaissances nouvelles dans le domaine
ainsi qu'élaborer de nouveaux concepts**

approche théorique qui permet :

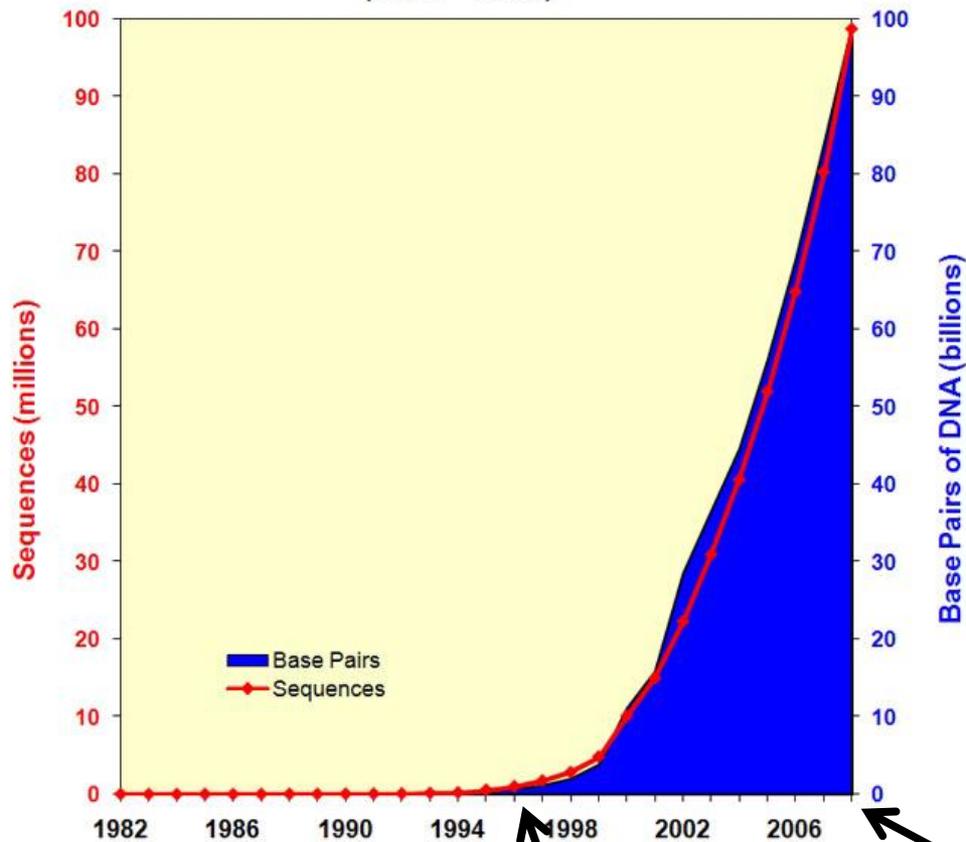
- d'effectuer la synthèse des données disponibles (à l'aide de modèles et de théories)
- d'énoncer des hypothèses généralisatrices (ex: comment les protéines se replient ou comment les espèces évoluent)
- de formuler des prédictions, à partir d'une approche par modélisation appliquée à des objets formalisés.

Historique rapide de la bioinformatique

- Années 70 : Premières comparaisons de séquences.
 - Années 80 : Premières méthodes de prédiction.
Premières méthodes d'alignement.
Banques de données.
Méthodes de recherche dans les banques de données (Fasta et Blast).
 - Années 90 : Perfectionnement des méthodes.
Approches intégrées.
- Fin des années 1990 : premiers génomes complets procaryotes et premier génome complet eucaryote (levure, 1996)
- Années 2000 : Génomique
Début des approches globales, (transcriptomique et protéomique)
Prédiction de la structure 3D des protéines
 - Aujourd'hui : Génomique : 3102 génomes complets (150 archaea, 2784 bactéries, 168 eucaryotes), 7741 projets de séquençage en cours (179 archaea, 5516 bactéries, 2046 eucaryotes). 340 études de métagénomés (données de Genome Online database (GOLD)).
Post-génomique : approches omiques (protéome, transcriptome, interactome, métabolome, ...)
Début de la biologie des systèmes : réseau de régulation, réseau d'interaction, modélisation de la cellule.
 - Demain : Biologie des systèmes et biologie synthétique

Séquences disponibles : quelques chiffres

Growth of GenBank
(1982 - 2008)



2019:
215,333,020 seq
388,417,258,009 bp

2016:
198,565,475 seq
224,973,060,433 bp

1982: 606 seq
680,338 bp

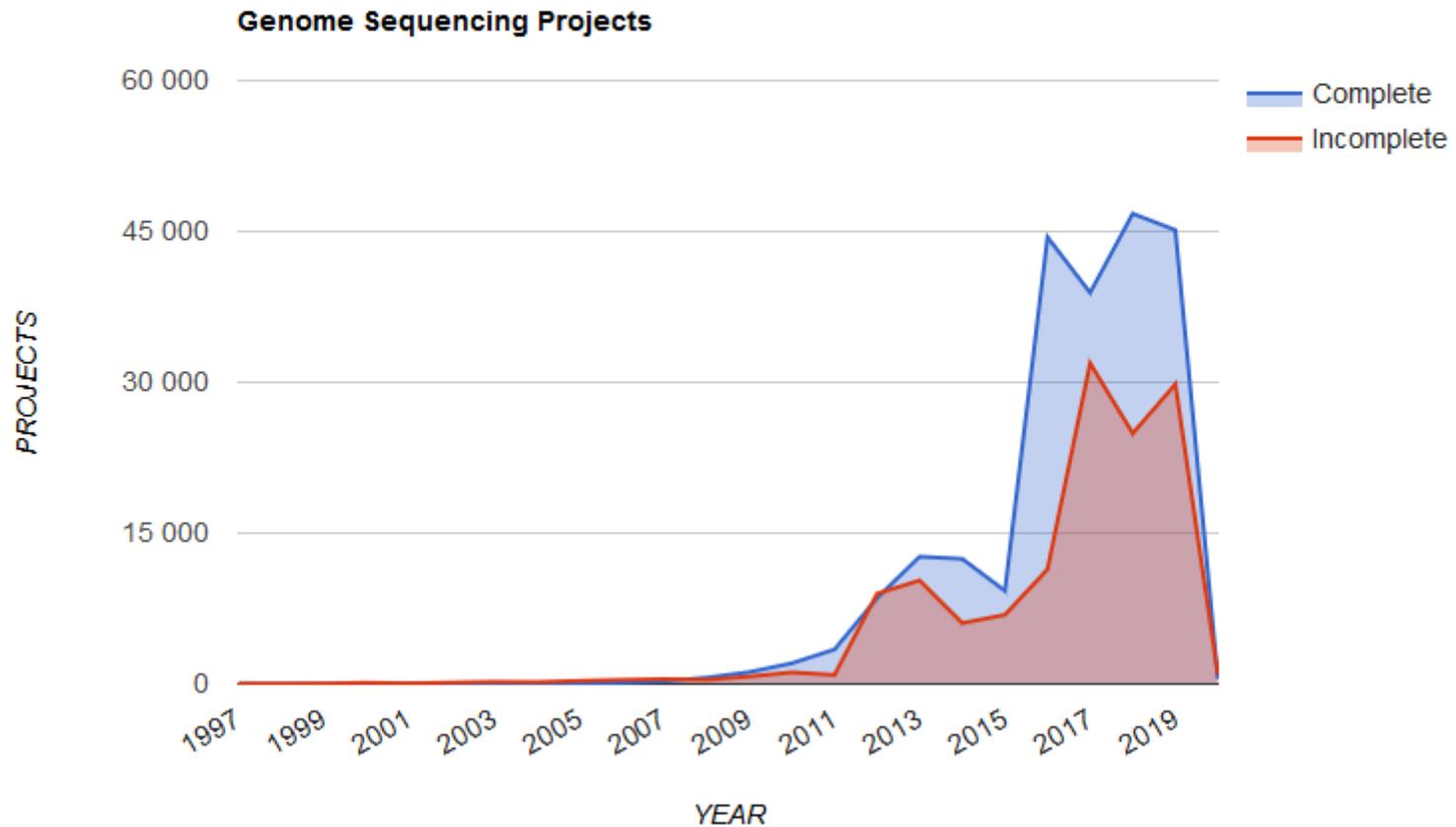
1996: 1,021,211 seq
651,972,984 bp

2008: 98,868,465 seq
99,116,431,942 bp

Génomes : quelques chiffres

GOLD : Genomes Online Database

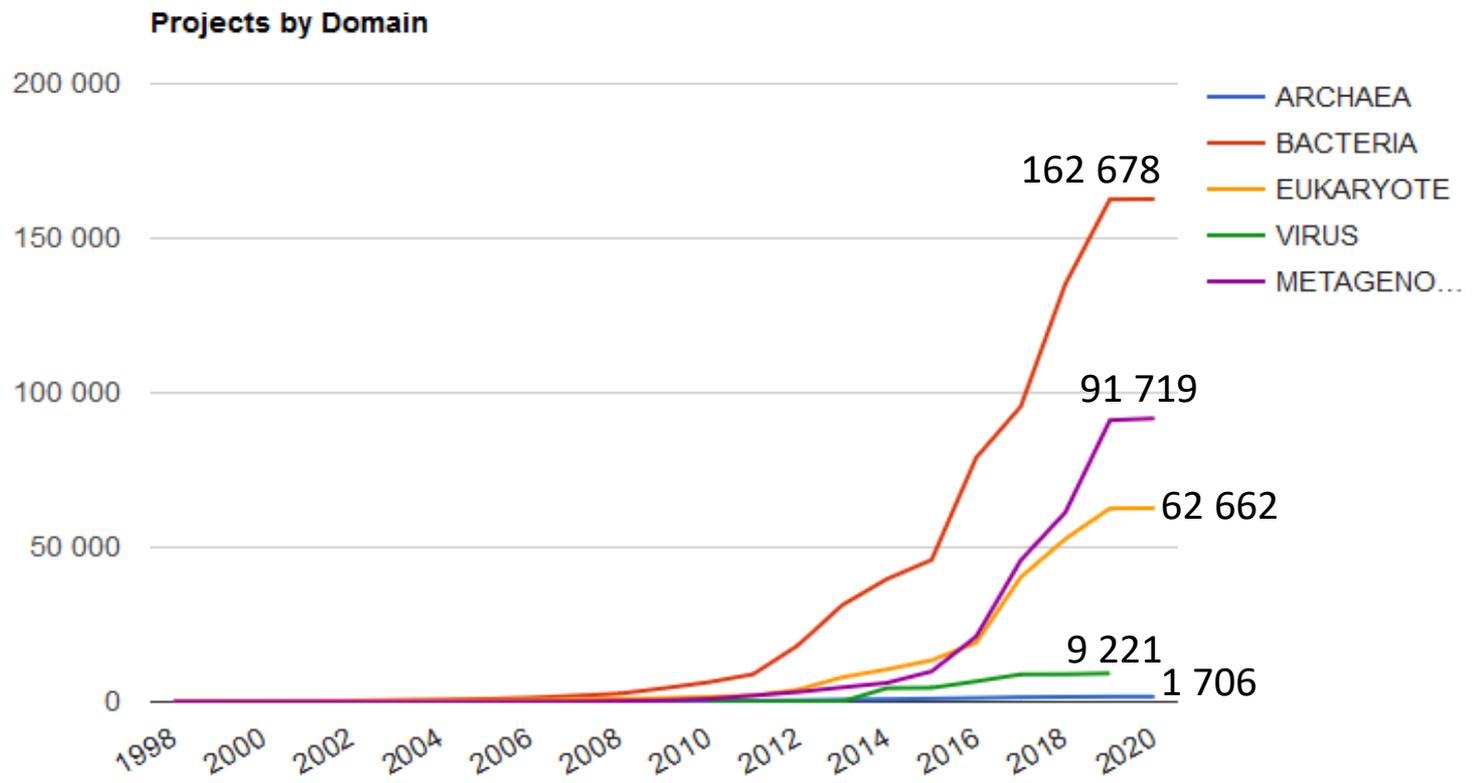
Genome Totals in GOLD (by year and status)



Génomes : quelques chiffres

GOLD : Genomes Online Database

Project Totals in GOLD (by year and Domain Group)



Exemple de projets ambitieux

Cancer Genome Atlas: Cartographier le génome pour plus de 25 types de cancers a généré 1 petabyte de données (à ce jour), représentant 7 000 cas de cancer. Les scientifiques attendent pas moins de 2,5 petabytes (1 petabyte = 10^{15} bytes = 1000 terabytes).

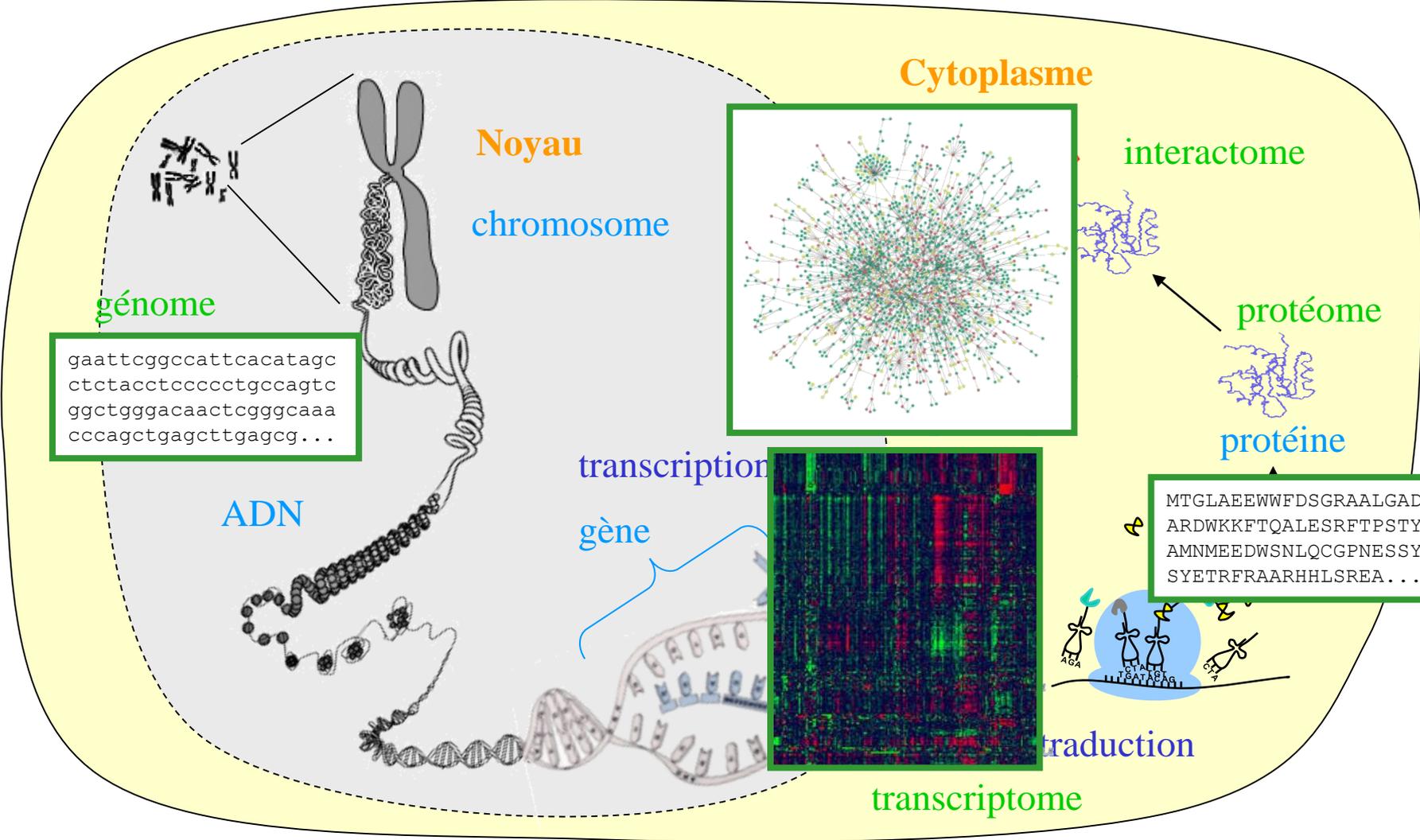
Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE): Le catalogue des éléments fonctionnels du génome humain : 15 terabytes de données brutes (1 terabytes = 1000 gigabytes).

Human Microbiome Project: l'un des projets visant à caractériser le microbiome à différents endroits du corps : 18 terabytes — environ 5 000 fois plus de données que le premier projet « génome humain ».

Earth Microbiome Project: Caractérisation des communautés microbienne sur la terre : 340 gigabytes (1,7 10⁹ séquences, ~ 20,000 échantillons, 42 biomes). 15 terabytes attendus.

Genome 10K: Volume de données brutes pour le projet de séquençage de 10,000 espèces de vertébrés devrait atteindre 1 petabyte.

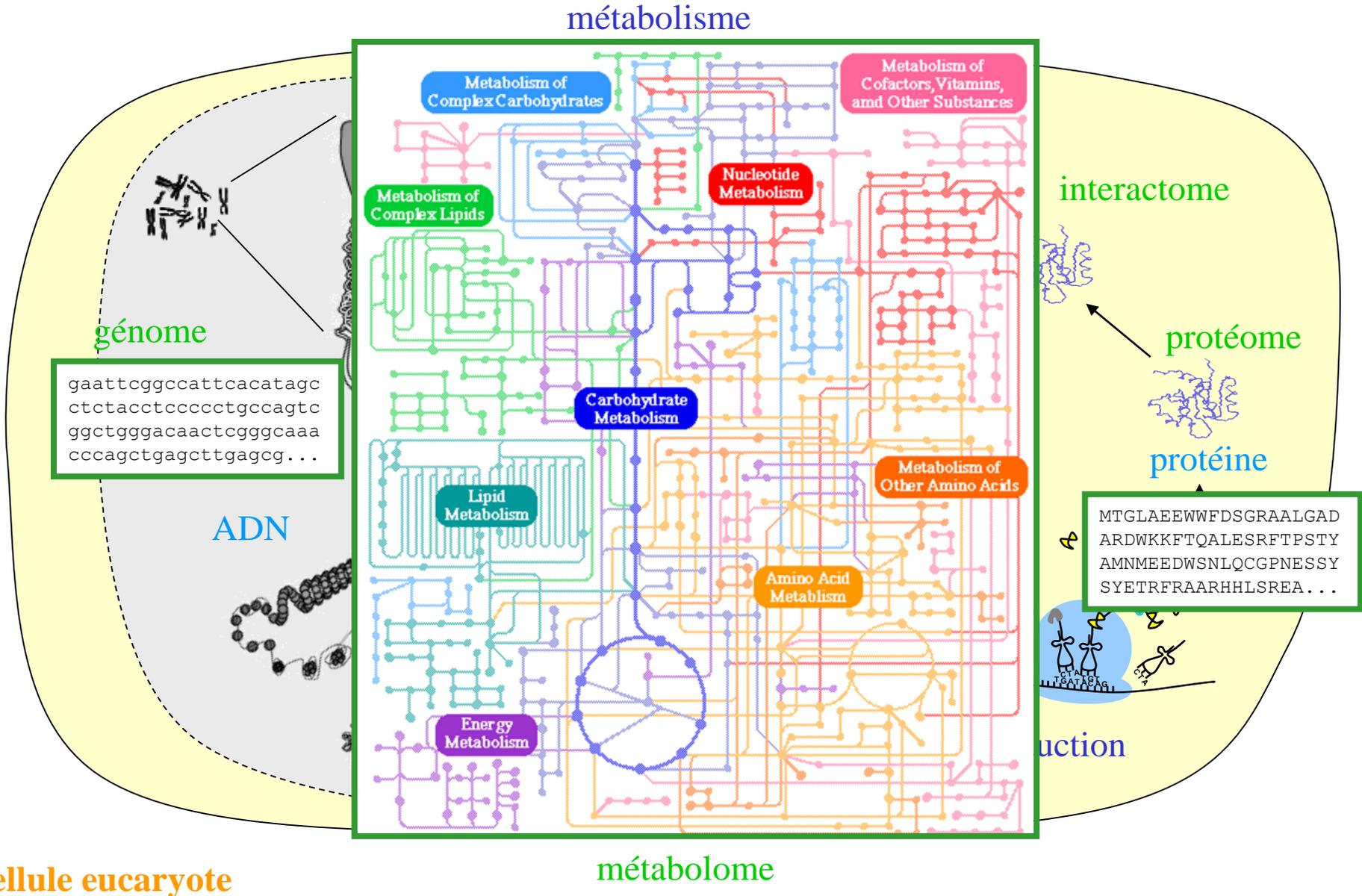
(Quelques) données et connaissances disponibles



```
gaattcggccattcacatagc
ctctacctccccctgccagtc
ggctgggacaactcgggcaaa
cccagctgagcttgagcg...
```

```
MTGLAEWWFDSGRAALGAD
ARDWKKFTQALESRFTPSTY
AMNMEEDWSNLQCGPNESSY
SYETRFRAARHLSREA...
```

(Quelques) données et connaissances disponibles



Métagénomique

La **métagénomique** est une méthode d'étude du contenu génétique d'échantillons obtenus à partir de prélèvements réalisés dans des environnements naturels complexes (ex : intestin, océan, sols, air, etc.) par opposition à des échantillons cultivés en laboratoire).

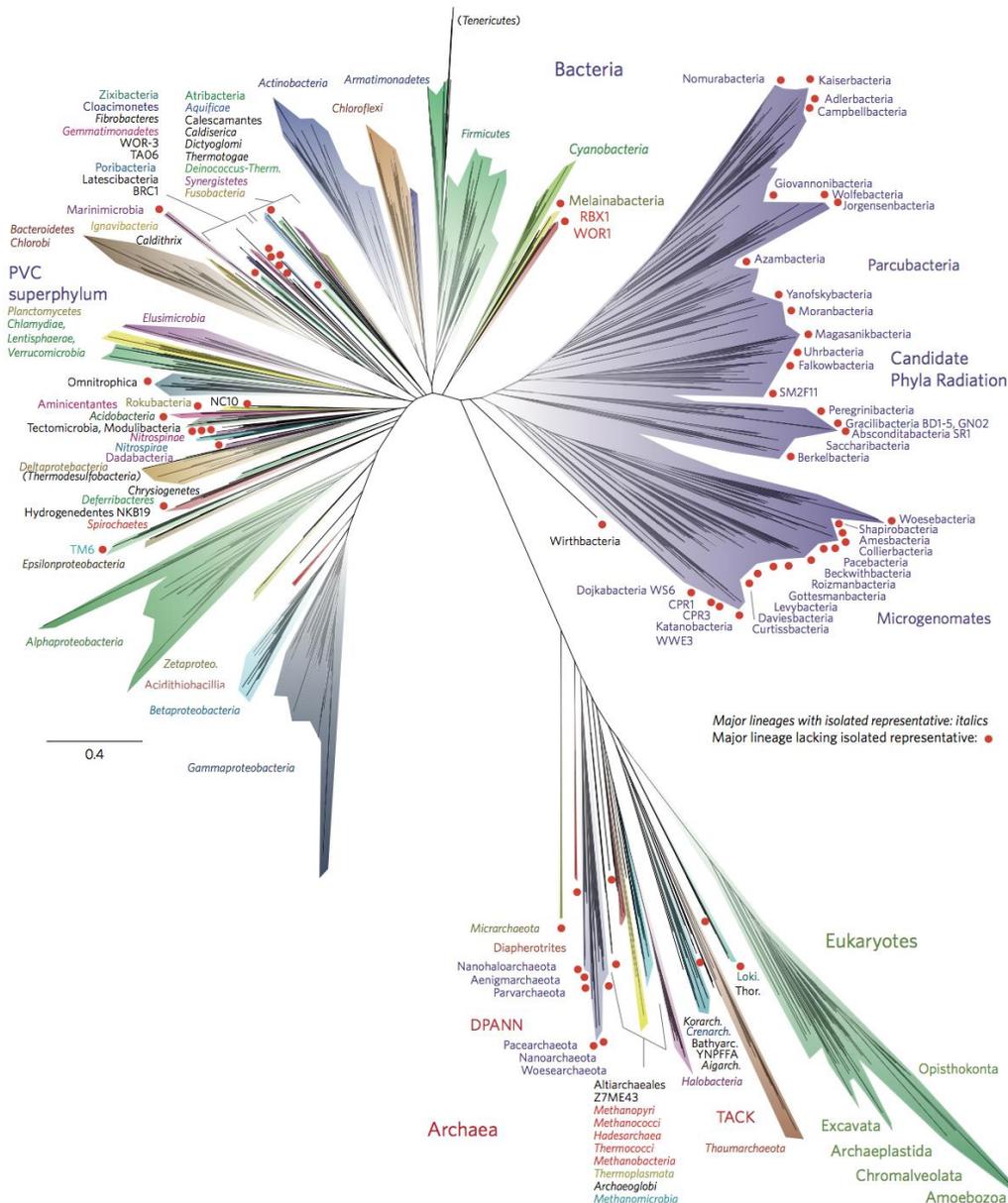
Cette approche, via le séquençage direct de l'ADN présent dans l'échantillon, permet une description génomique du contenu de l'échantillon mais offre aussi un aperçu du potentiel fonctionnel d'un environnement.

Préfixe « méta » → « *ce qui vient après* » : la métagénomique vient après la génomique.



Exemple : études des communautés microbiennes présentes dans ce cours d'eau recevant le drainage acide de mines de charbon en surface.

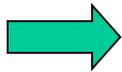
Métagénomique : nouvel arbre du vivant



Les phyla marqués par des points rouges ont été identifiés par métagénomique et ne possède pas de représentant qui ont été isolés.

Transcriptome

Transcriptome : ensemble des ARNm ou transcrits présents dans une population de cellules dans des conditions données.



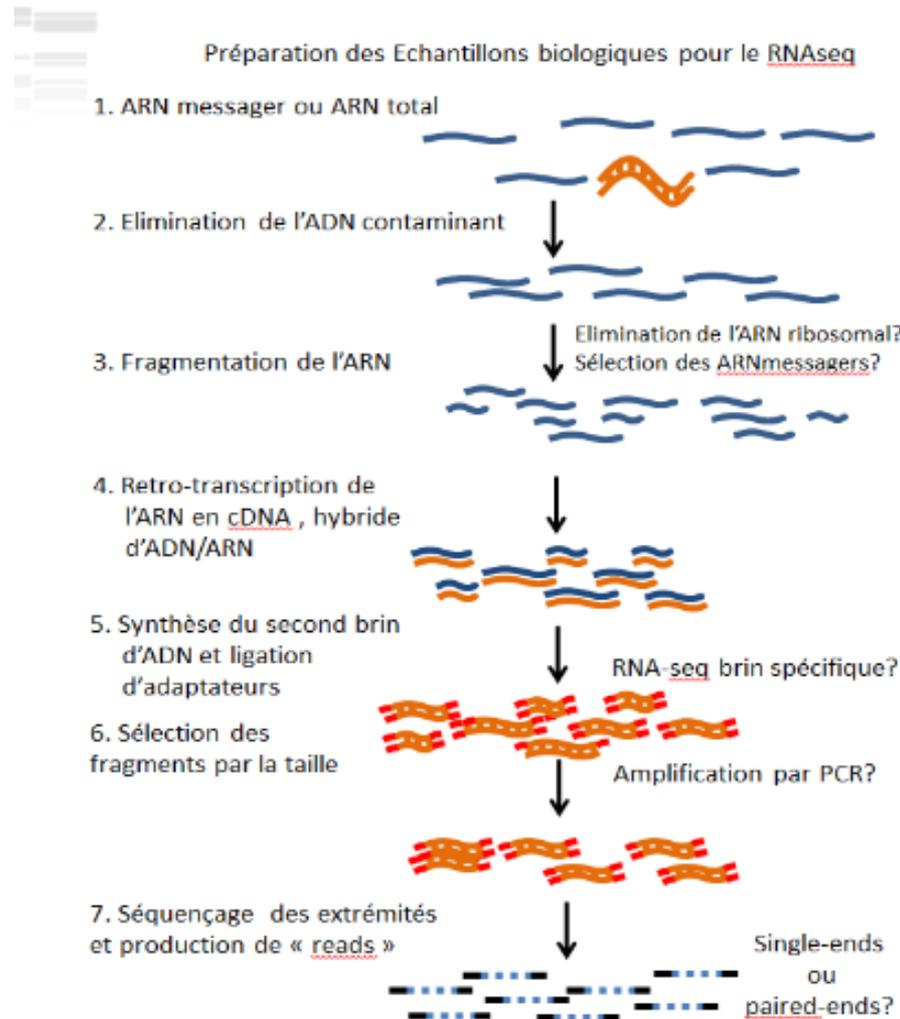
Accès au niveau d'expression de milliers de gènes simultanément
(potentiellement l'ensemble des gènes d'un organisme)
= *instantané* de l'état d'une cellule ou d'une population de cellules

Données d'expression des gènes obtenues par :

- qPCR
- Puces à ADN
- Séquençage ultra-haut débit

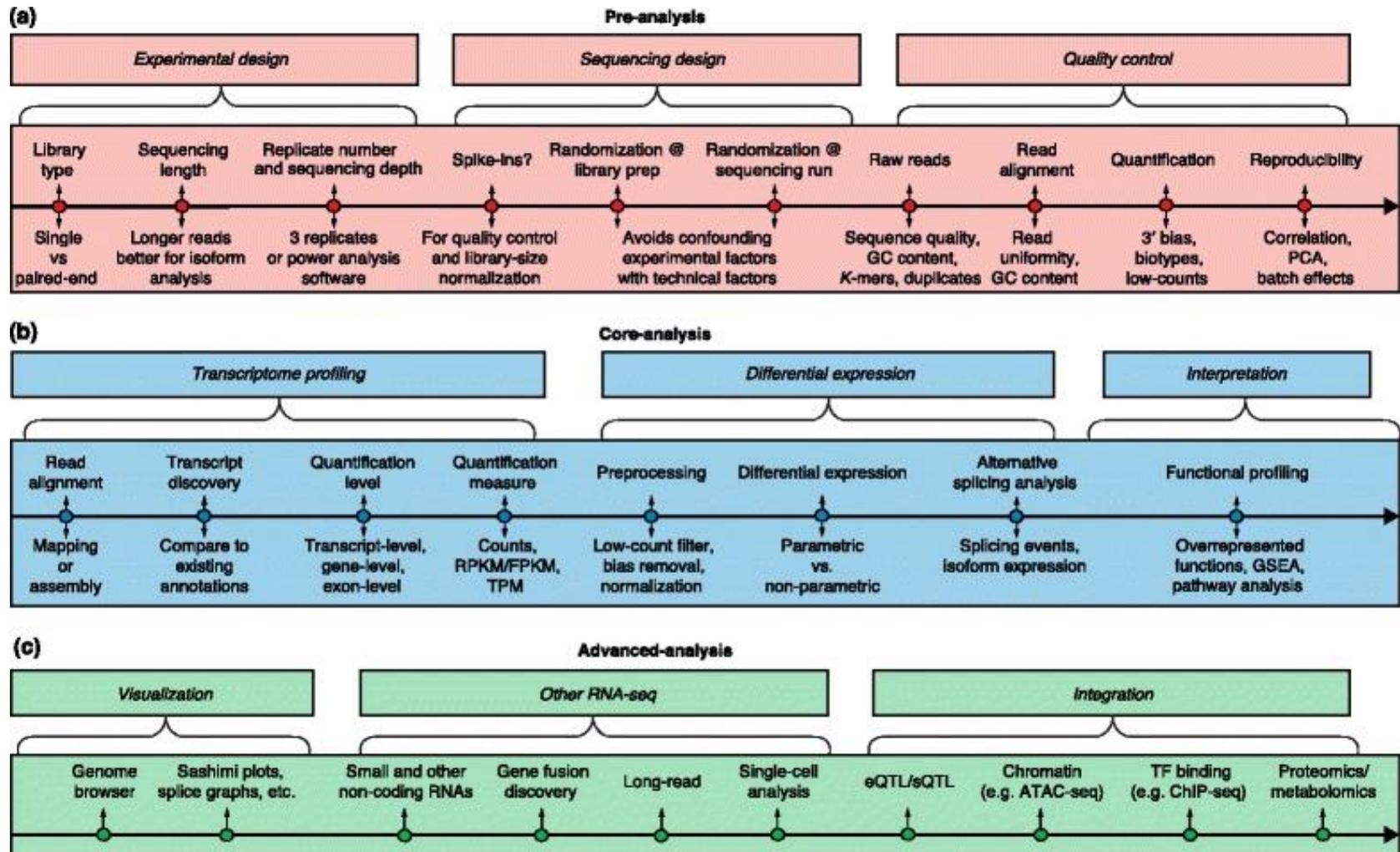
Etude du transcriptome : RNA-seq

La technologie RNA-seq utilise le séquençage à haut débit (NGS, next-generation sequencing)



Etude du transcriptome : RNA-seq

Les différentes étapes des analyses bio-informatiques des données RNA-seq

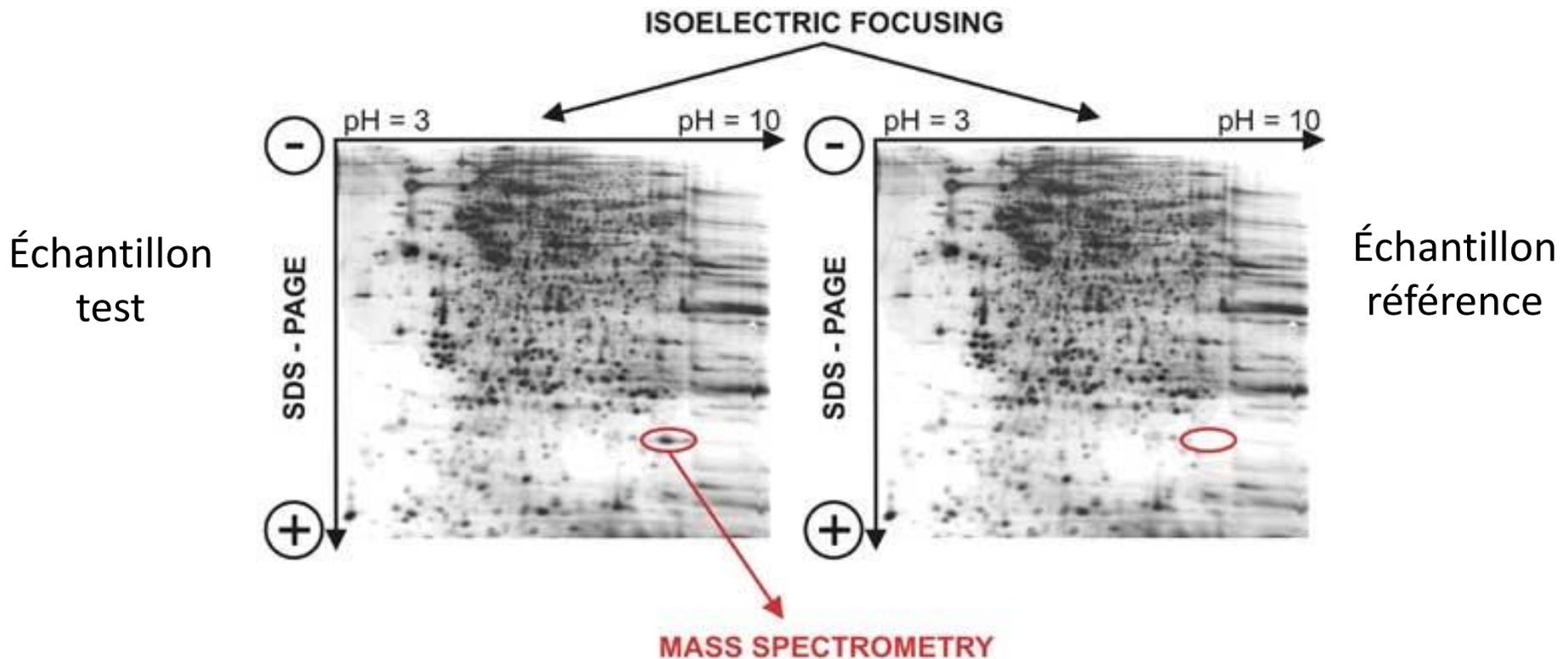


Protéomique

Protéome : ensemble des protéines exprimées dans une cellule, une partie d'une cellule (membranes, organites) ou un groupe de cellules (organe, organisme, groupe d'organismes) dans des conditions données et à un moment donné.

= *instantané* de l'état d'une cellule ou d'une population de cellules

Séparation des protéines par gels d'électrophorèse (1D, 2D) puis identification des spots par spectrométrie de masse

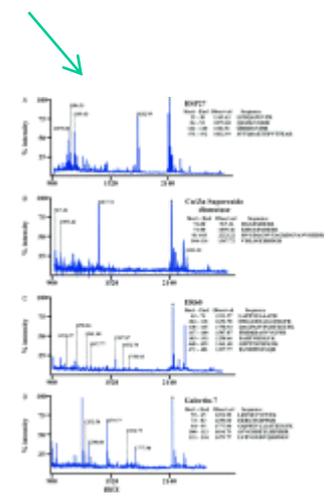
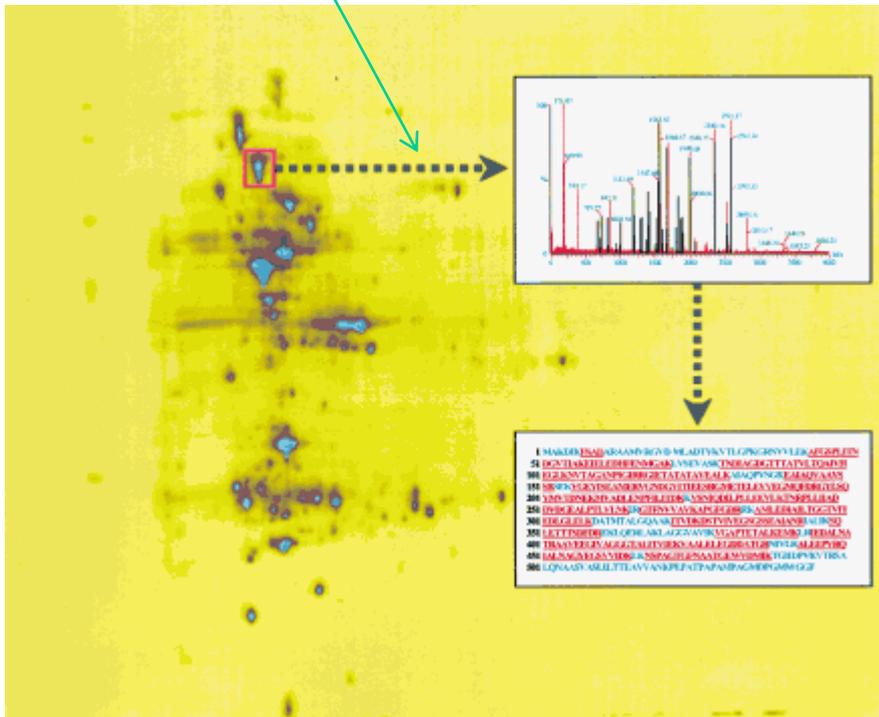


Identification des protéines

Digestion du spot par une enzyme (ex: trypsine) et mesure du poids des peptides obtenus

Digestion *in silico* du protéome

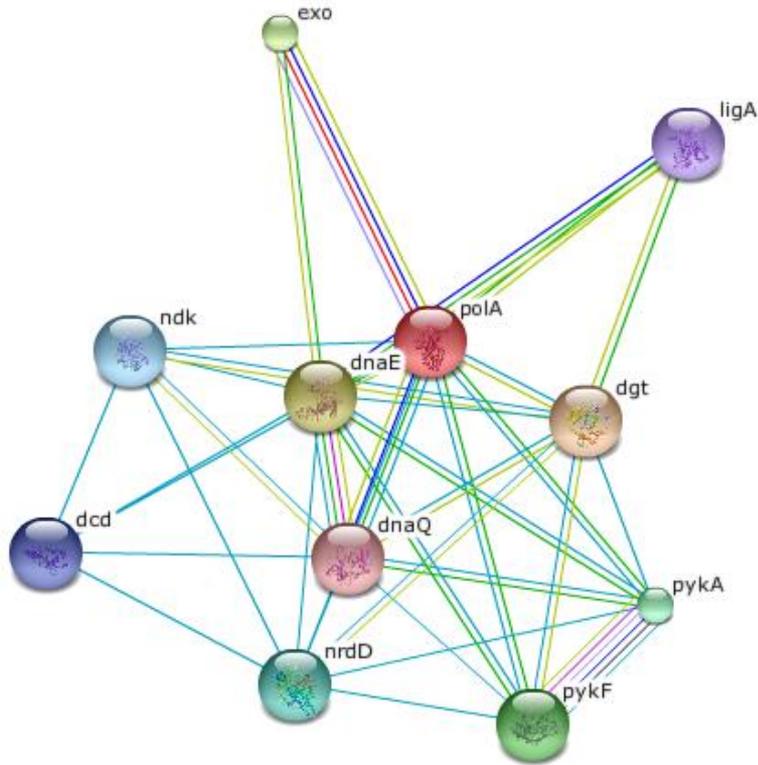
Recherche des protéines correspondant au profil observé



Réseaux de gènes, de protéines

Réseaux :

- d'interactions protéine - protéine



Exemple de réseau extrait de la base de données STRING

Edges:

Edges represent protein-protein associations

associations are meant to be specific and meaningful, i.e. proteins jointly contribute to a shared function; this does not necessarily mean they are physically binding each other.

Known Interactions

- from curated databases
- experimentally determined

Predicted Interactions

- gene neighborhood
- gene fusions
- gene co-occurrence

Others

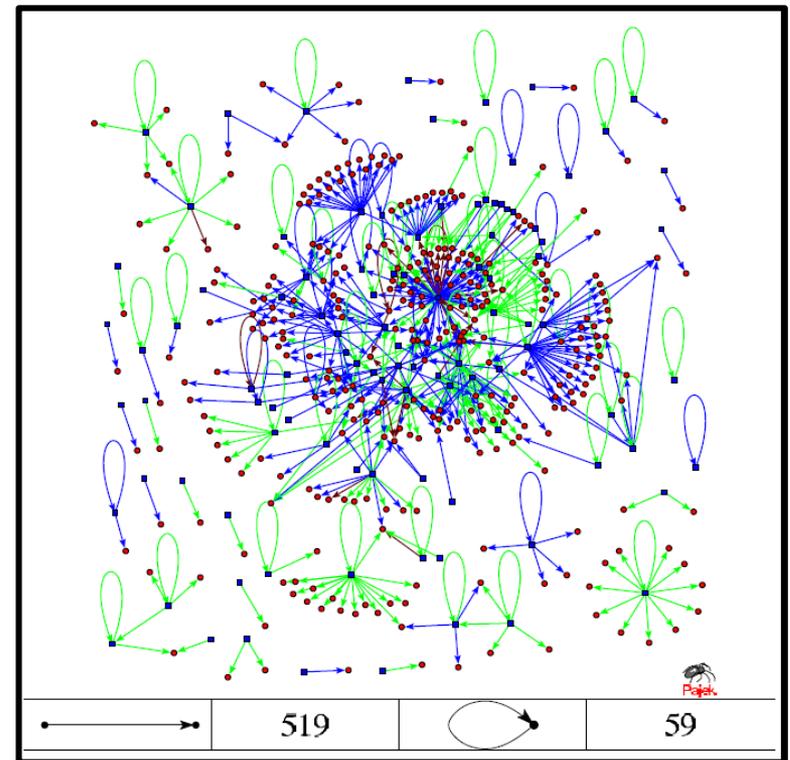
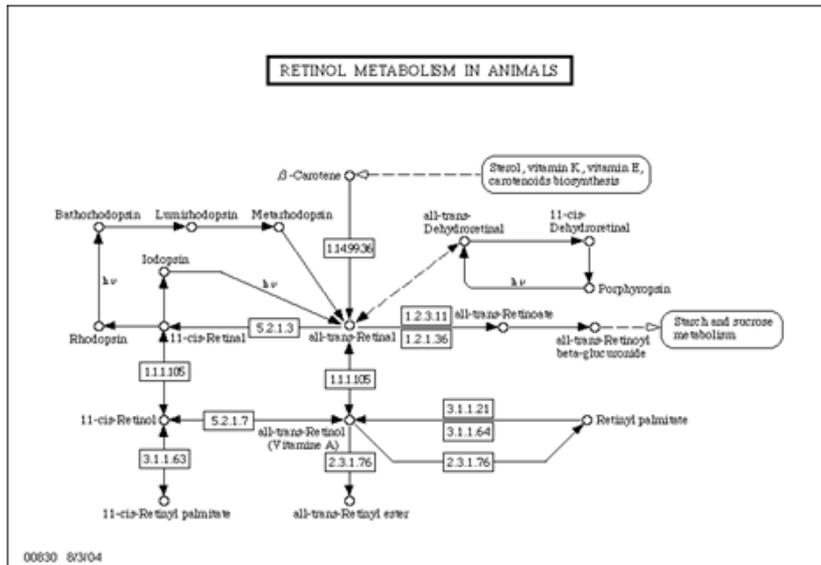
- textmining
- co-expression
- protein homology

Réseaux de gènes, de protéines

Réseaux :

- d'interactions protéine - protéine
- de régulation des gènes
- métabolisme (enzymes – substrats)
- transduction du signal

Exemple des réseaux de transcription chez *E. coli*



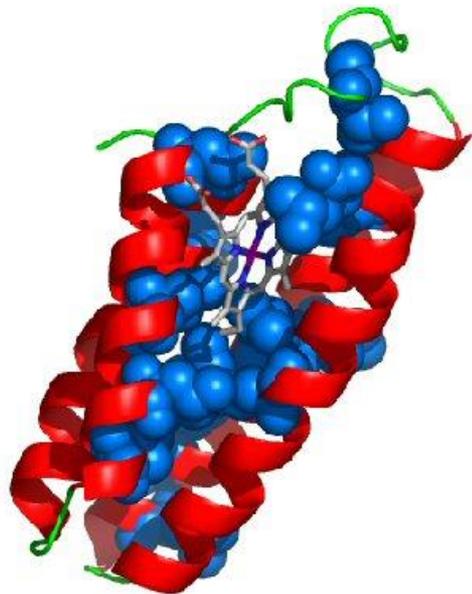
Biologie structurale

Séquence protéique

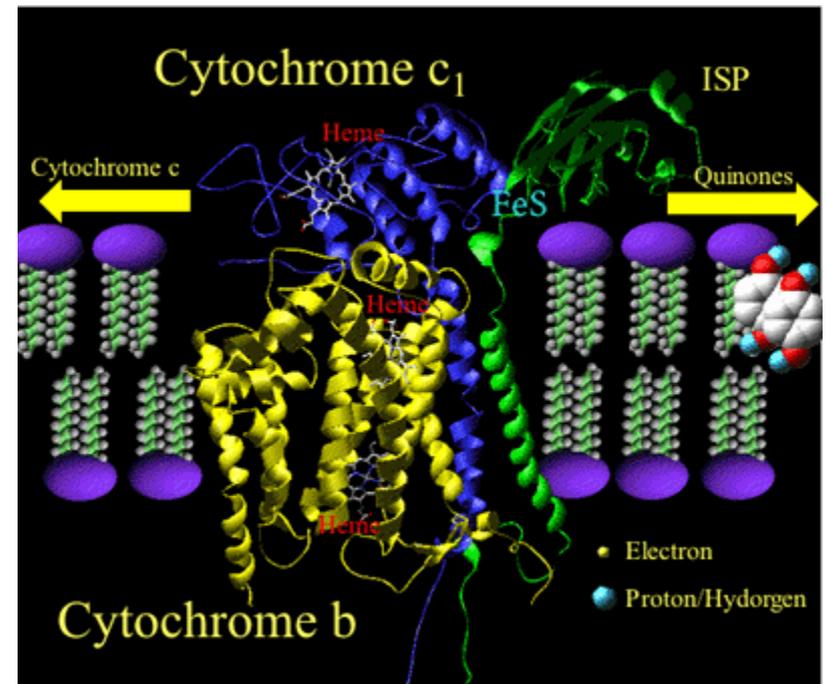
>gi|5524211|gb|AAD44166.1| cytochrome b
LCLYTHIGRNIYGSYLYSETWNTGIMLLITMATAFMGYVLPWQMSFWGATVITNLFSAIPYIGTNLV
EWIWGGFSVDKATLNRFFAFHFILPFTMVALAGVHLTFLHETGSNNPLGLTSDSDKIPFHPYYTIKDFLG
LLILLLLLLLLALLSPDMLGDPDNHMPADPLNTPLHIKPEWYFLFAYAILRSVPNKLGGVLALFLSIVL
GLMPFLHTSKHRSMMLRPLSQALFWTLTMDLLTLTWIGSQPVEYPYTIIGQMASILYFSIILAFPLIAGX
IENY



Prédiction ou résolution
de la structure tridimensionnelle



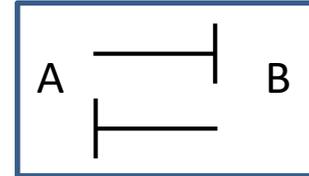
Prédiction des interactions
protéine – protéine ou
protéine - ligand



Biologie des systèmes

But : comprendre comment les réseaux d'interactions complexes contrôlent le comportement de la cellule.

Un exemple d'une répression mutuelle :



Ici le taux de synthèse de A (B) va dépendre de la concentration de B (A) qui a une action d'inhibition. Ceci peut être approximé par une fonction de Hill. On considérera que la dégradation n'est pas régulée et dépend d'une constante de dégradation

Ecriture d'équations différentielles ordinaires permettant d'exprimer la taux de synthèse d'un composé donné en fonction de la concentration des autres composés du système.

Forme générale de l'équation : $\frac{dx}{dt} = \text{synthesis}(x) - \text{degradation}(x)$

$$\frac{d[A]}{dt} = \beta_{\max} \frac{K_d^n}{[B]^n + K_d^n} - \gamma[A]$$

Avec :

β_{\max} : taux maximal de synthèse de A (B) donc en absence de répression

K_d : concentration de B (A) nécessaire pour atteindre la moitié de la répression maximale de A (B) = coefficient de répression.

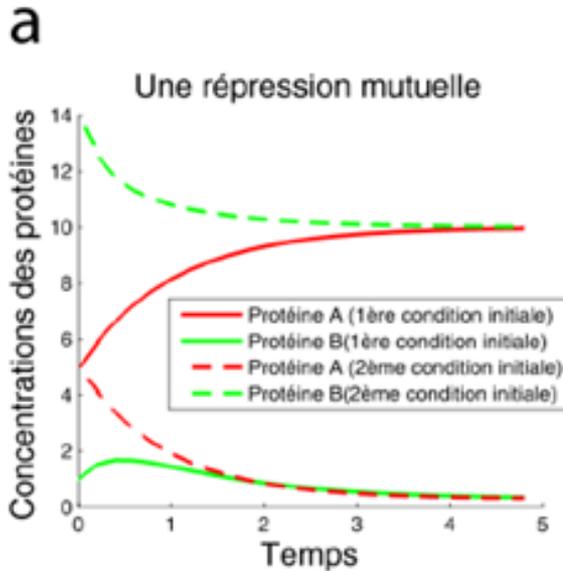
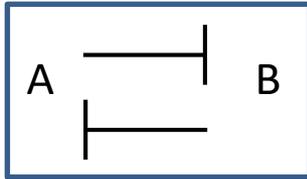
n : coefficient de Hill

γ : constante de dégradation

$$\frac{d[B]}{dt} = \beta_{\max} \frac{K_d^n}{[A]^n + K_d^n} - \gamma[B]$$

Etude du comportement dynamique du réseau (système) : modélisation mathématique

Intégration numérique des équations différentielles et obtention des valeurs simulées des concentrations de protéines au cours du temps (profil dynamique) :



Concentrations initiales des protéines A et B et devenir de l'état du système :

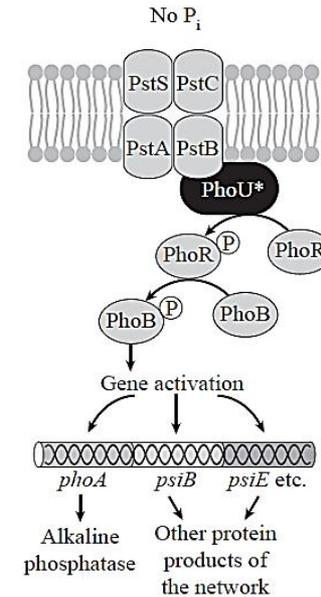
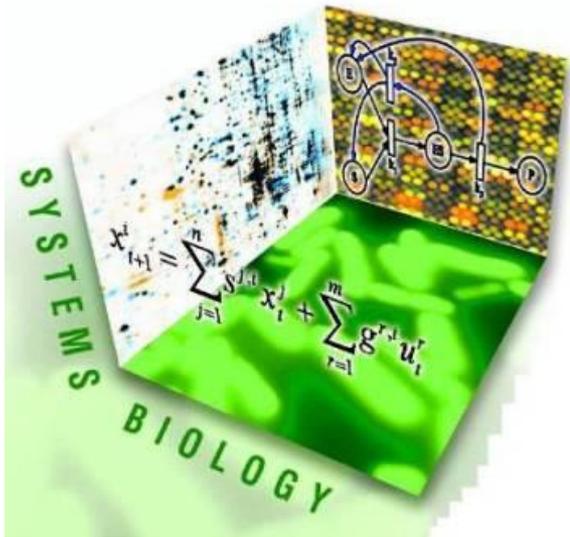
- Si A est présente à haute concentration au début et B à faible concentration, le système atteint un état d'équilibre avec beaucoup de protéines A (courbe rouge trait plein) et peu de protéines B (courbe verte trait plein)
- Si B est présente à une concentration plus élevée que celle de A au début, le système atteint un état d'équilibre inverse avec peu de protéines A (courbe rouge en pointillés) et beaucoup de protéines B (courbe verte en pointillés)
- On dit que le système est **bistable**
- Ce type de motif est appelé un interrupteur (toggle switch) car en perturbant/changeant suffisamment la concentration initiale d'une protéine, on peut faire basculer le système vers un état d'équilibre ou vers l'autre

Biologie des systèmes

Intégration et synthèse des connaissances

- modélisation d'un système
 - circuit de régulation des gènes ou réseaux
 - processus biologique (respiration)
 - organeite (mitochondrie)
 - cellule
 - population
 - écosystème

Représentation d'une cascade de régulation :
La régulation du phosphate chez les entérobactéries

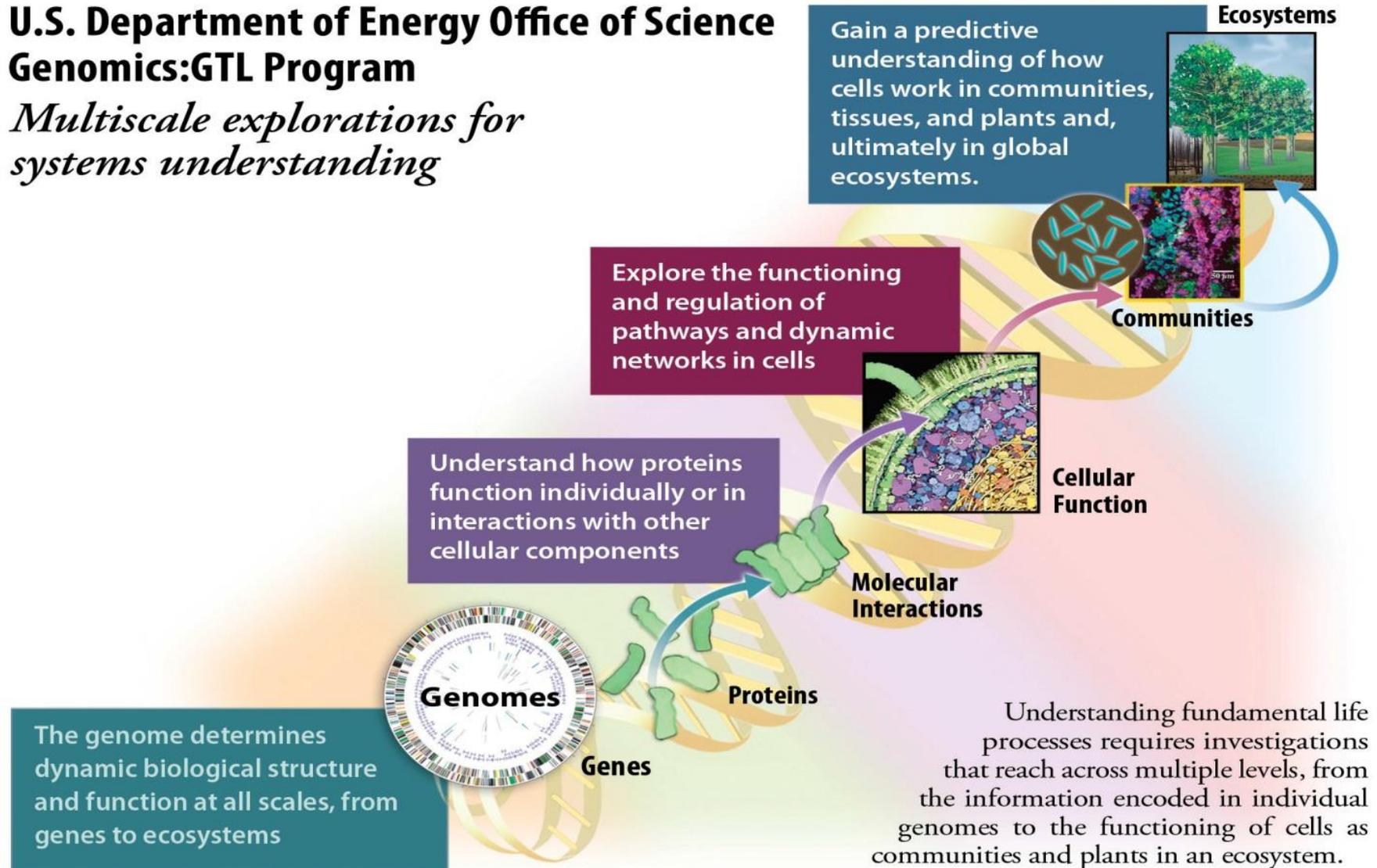


À terme : simulation d'une cellule virtuelle et prédiction de son comportement

Défis scientifiques

U.S. Department of Energy Office of Science Genomics:GTL Program

*Multiscale explorations for
systems understanding*



Bioinformatique des séquences

Programme et objectifs

Connaître les principales banques de données

- séquences nucléiques, peptidiques
- structure tridimensionnelle des protéines
- domaines et familles protéiques
- bibliographie

Comparaison de deux séquences

- identification de régions conservées, de répétitions, d'inversions, ...
- matrices de substitutions pour quantifier la similarité des acides aminés
- alignement de deux séquences

Analyse de séquences

- recherche (dans les banques) de séquences similaires à une séquence donnée
 - identification de famille
 - prédiction de fonction
- identification de régions conservées, de domaines
 - alignement multiple de séquences
 - recherche de domaines fonctionnels
 - définition et recherche de motifs/profils correspondant à des régions conservées
 - prédictions fonctionnelles

Trois grands domaines où intervient la bioinformatique

