

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) :

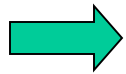
- la génétique des populations
- l'environnement (données écologiques)
- la biologie structurale
- la biologie moléculaire et la génétique
- l'évolution

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 :

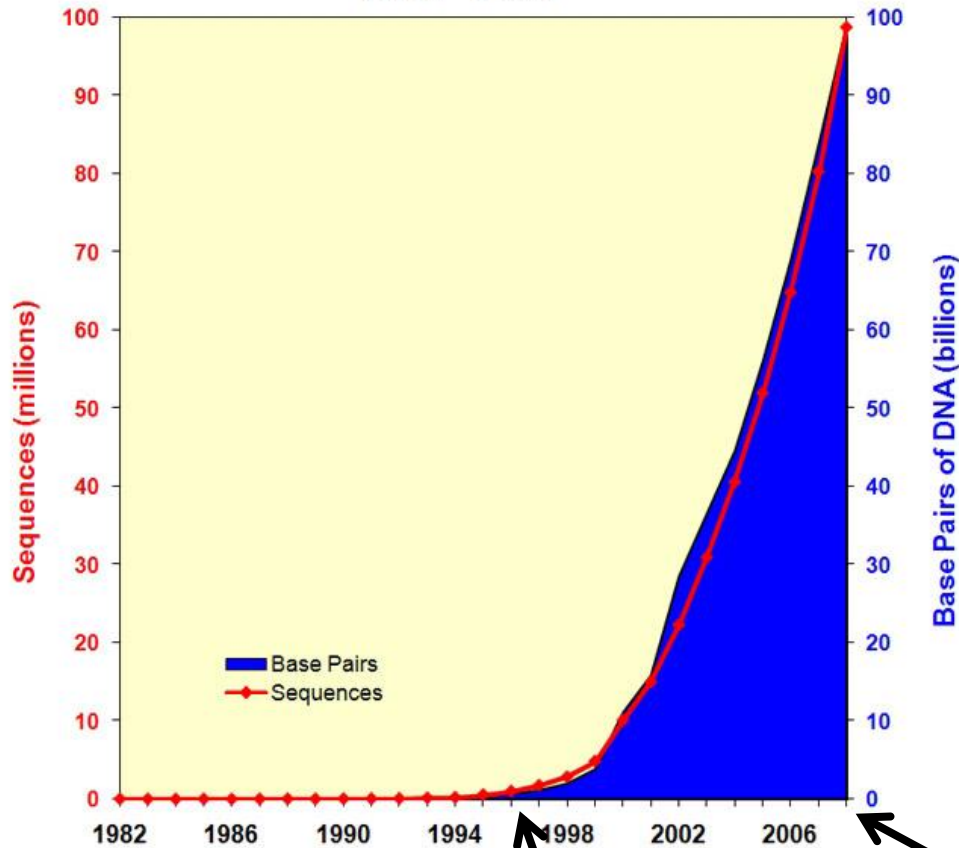
- d'effectuer la synthèse des données disponibles (à l'aide de modèles et de théories)
- d'énoncer des hypothèses généralisatrices (ex: comment les protéines se replient ou comment les espèces évoluent)
- de formuler des prédictions, à partir d'une approche par modélisation appliquée à des objets formalisés.

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 métagénomiques (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)



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

1982: 606 seq
680,338 bp

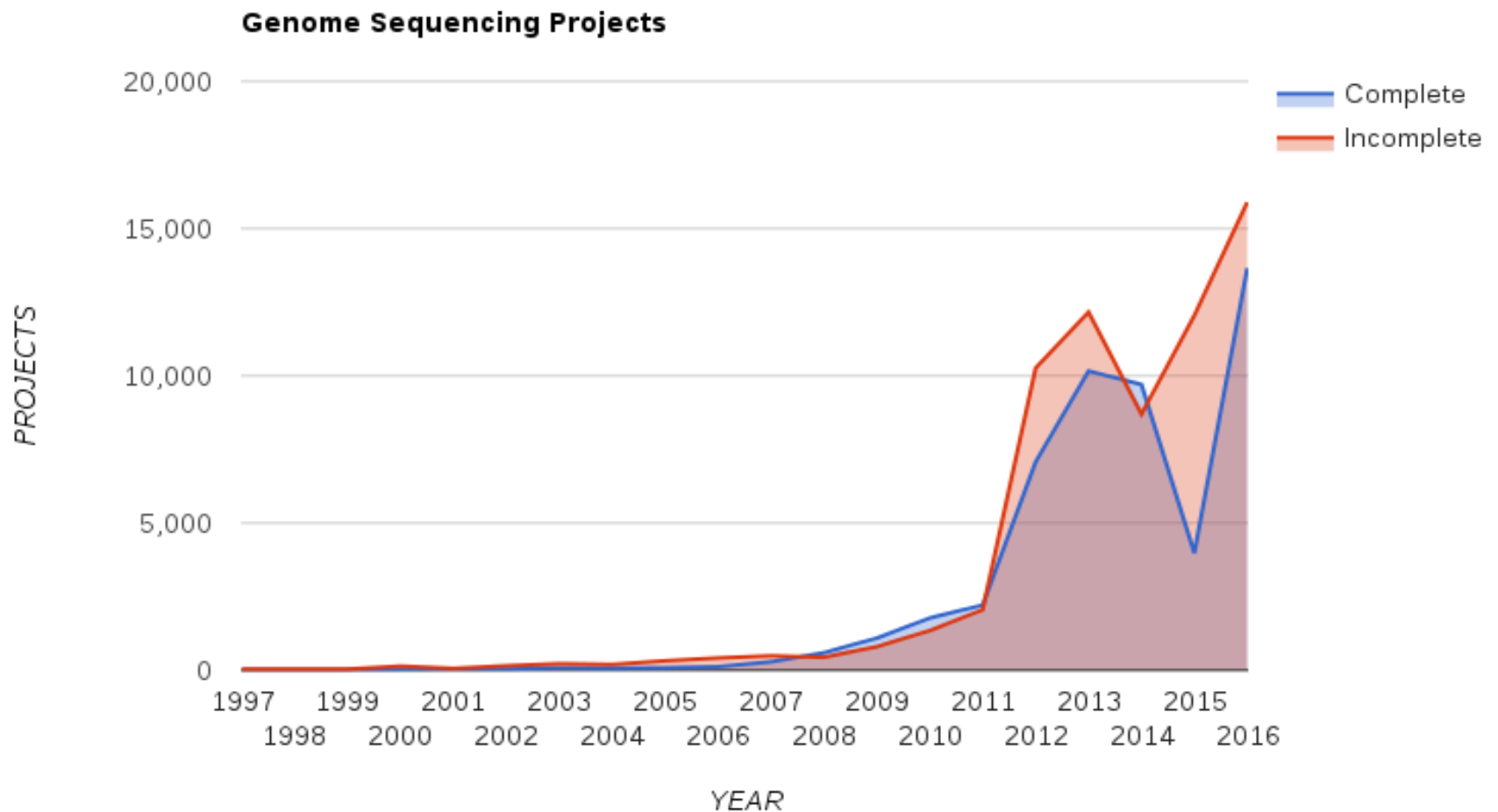
1996: 1,021,211 seq
651,972,984 bp

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)



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).

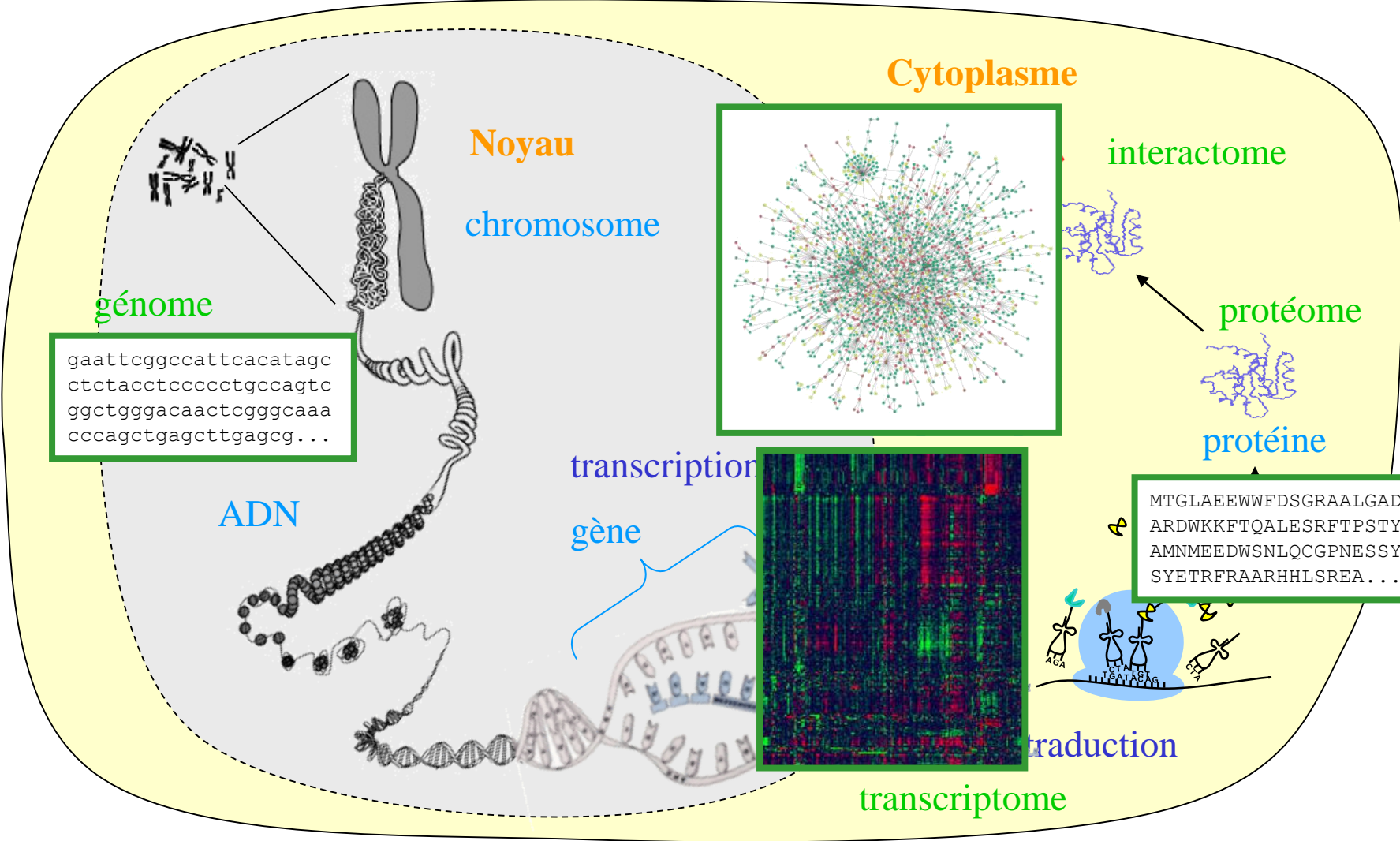
Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE): Le catalogue des éléments fonctionnels du génome humain : 15 terabytes de données brutes (1 terabytes = 1000 gigabytes).

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 microbiennes sur la terre : 340 gigabytes (1,7 10⁹ séquences, ~ 20,000 échantillons, 42 biomes). 15 terabytes attendus.

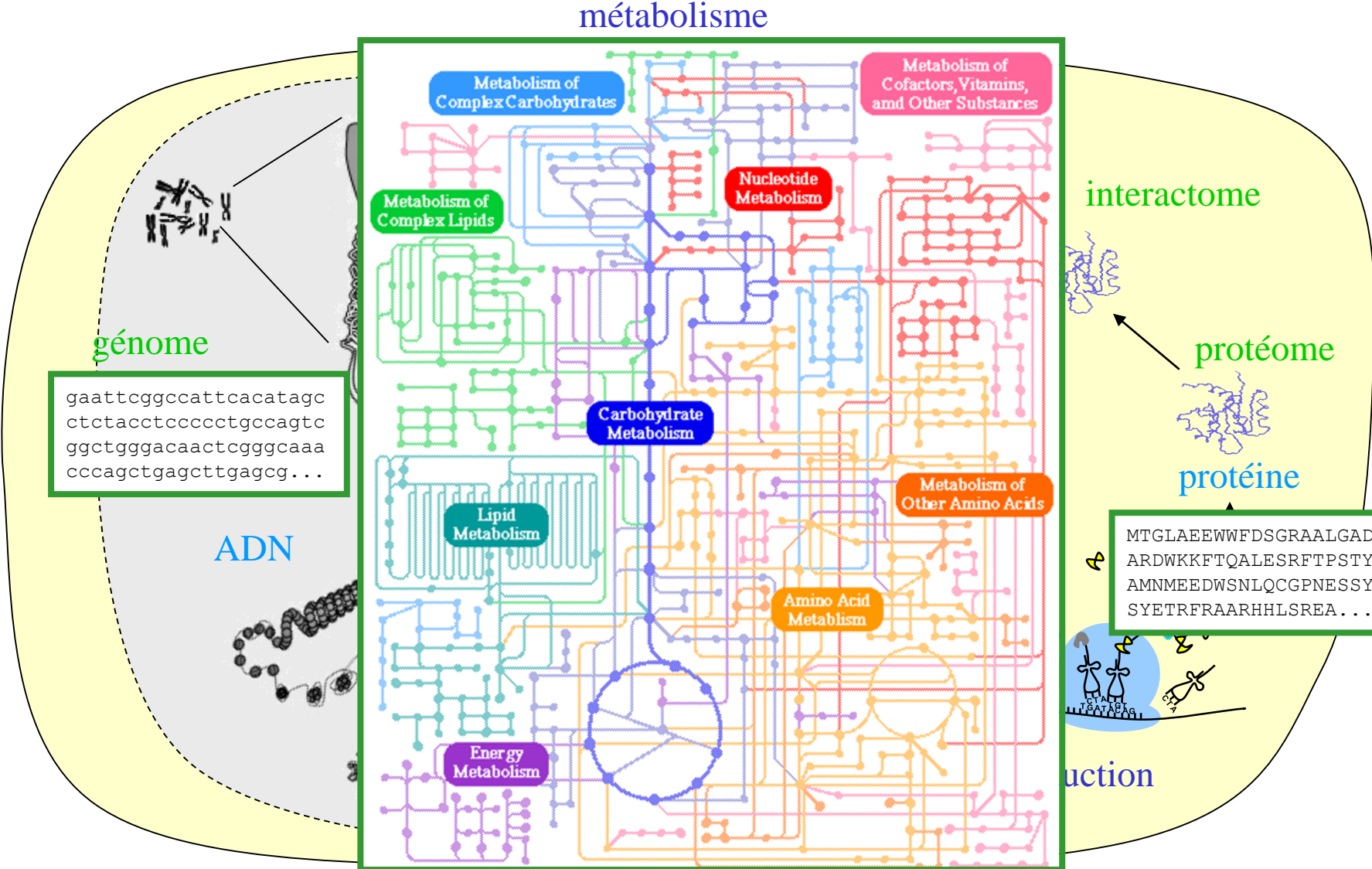
Genome 10K: Volume de données brutes pour le projet de séquençage de 10,000 espèces de vertébrés devrait atteindre 1 petabyte.

(Quelques) données et connaissances disponibles



Cellule eucaryote

(Quelques) données et connaissances disponibles



génom

```
gaattcggccattcacatagc
ctctacctccccctgccagtc
ggctgggacaactcgggcaa
cccagctgagcttgagcg...
```

ADN

interactome

protéome

protéine

```
MTGLAEWWFDSGRAALGAD
ARDWKFTQALESRFTPSTY
AMNMEEDWSNLQCGPNESY
SYETRFRAARHLSREA...
```

action

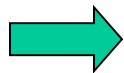
métabolisme

métabolome

Cellule eucaryote

Transcriptome

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



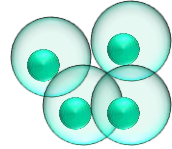
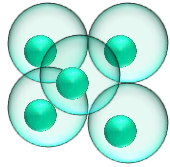
**Accès au niveau d'expression de milliers de gènes simultanément (potentiellement l'ensemble des gènes d'un organisme)
= *instantané* de l'état d'une cellule ou d'une population de cellules**

Données d'expression des gènes obtenues par :

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

Acquisition des données

Échantillon test Échantillon référence



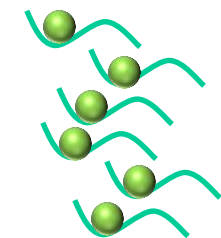
extraction

ARNm

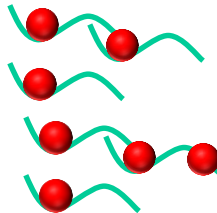
réverse transcription et amplification

ADNc

marquage



+



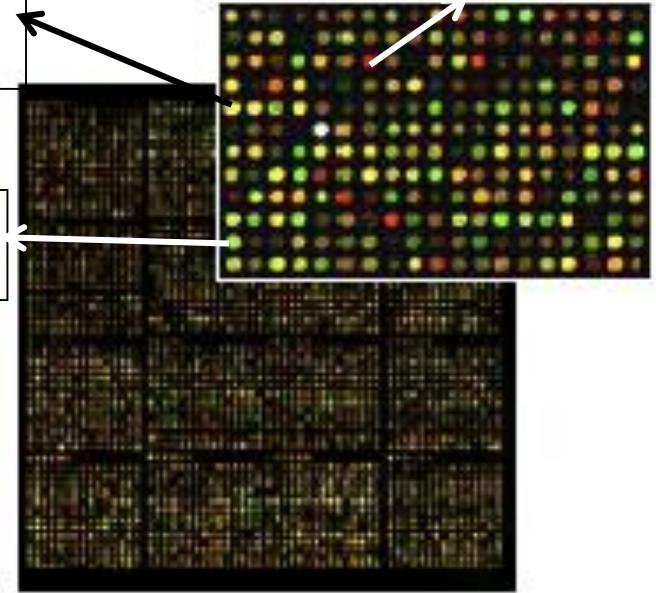
hybridation

puis lavage

Jaune : signal similaire des deux échantillons

Vert: signal fort échantillon test

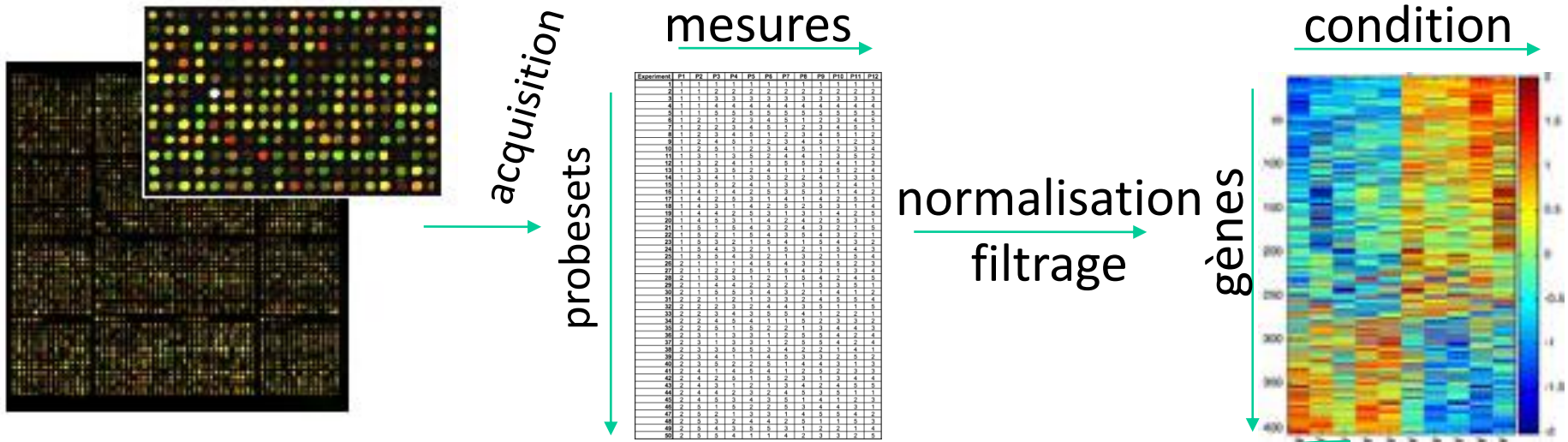
Rouge : signal fort échantillon de référence



↑ scan



Analyse et interprétation des données



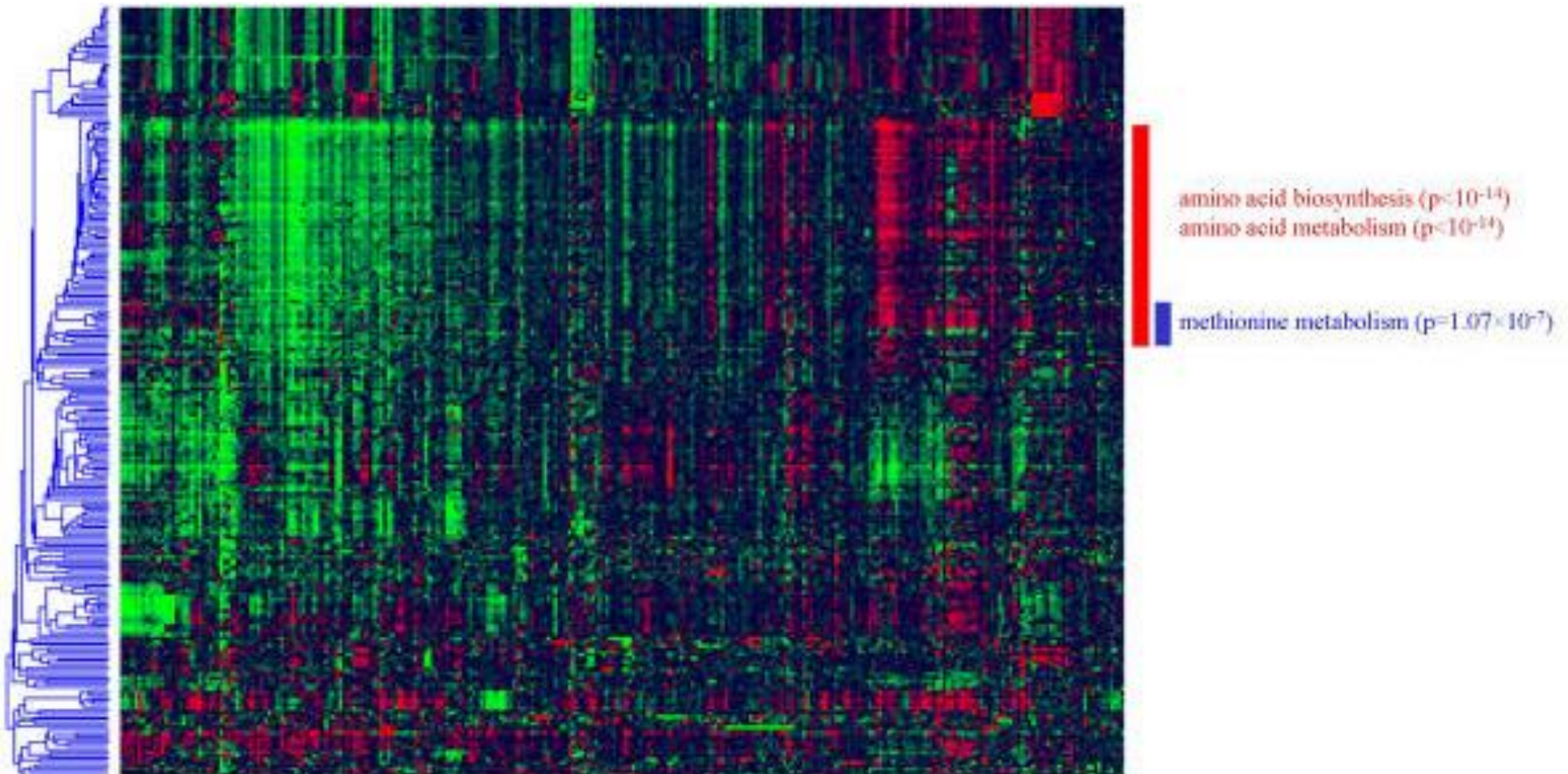
Identification des **gènes différentiellement exprimés**

Identification des **ensembles de gènes co-exprimés**

Caractérisation d'un ensemble de gènes

Gènes co-exprimés

- Motivation : les gènes ayant des profils d'expression similaires sont potentiellement co-régulés et participent à un même processus biologique
- But : regrouper les gènes impliqués dans un même processus biologique

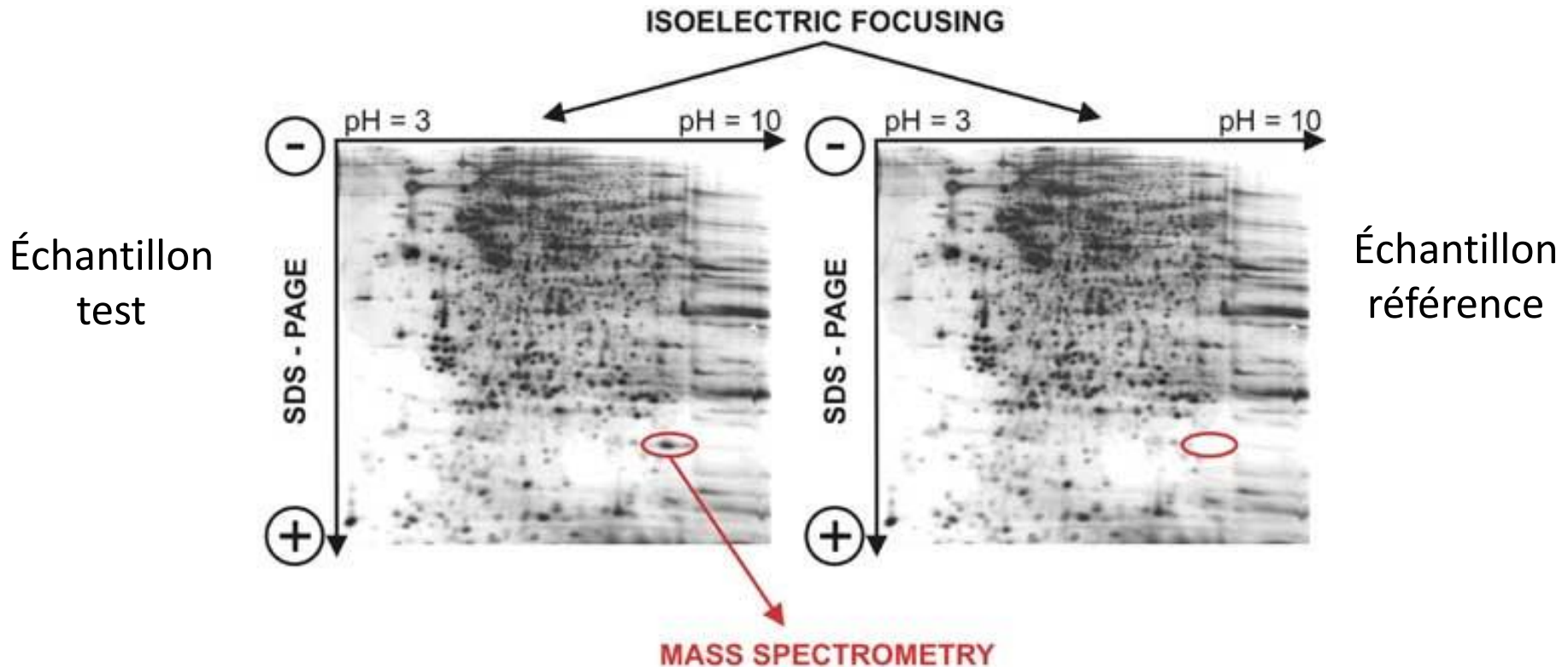


Protéomique

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

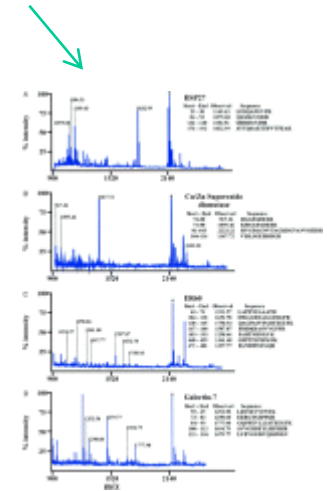
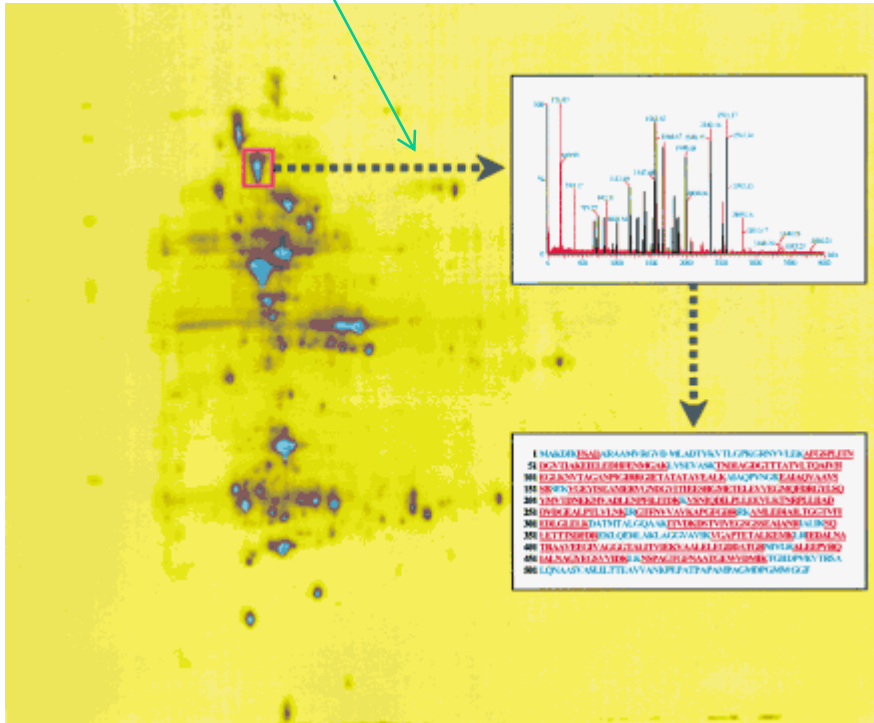


Identification des protéines

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

Digestion *in silico* du protéome

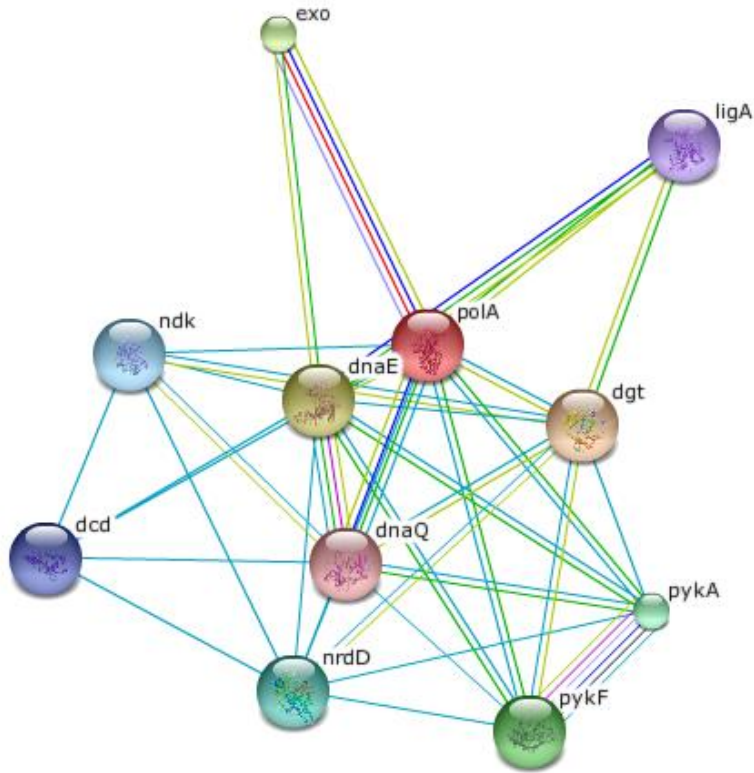
Recherche des
protéines
correspondant au
profil observé



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

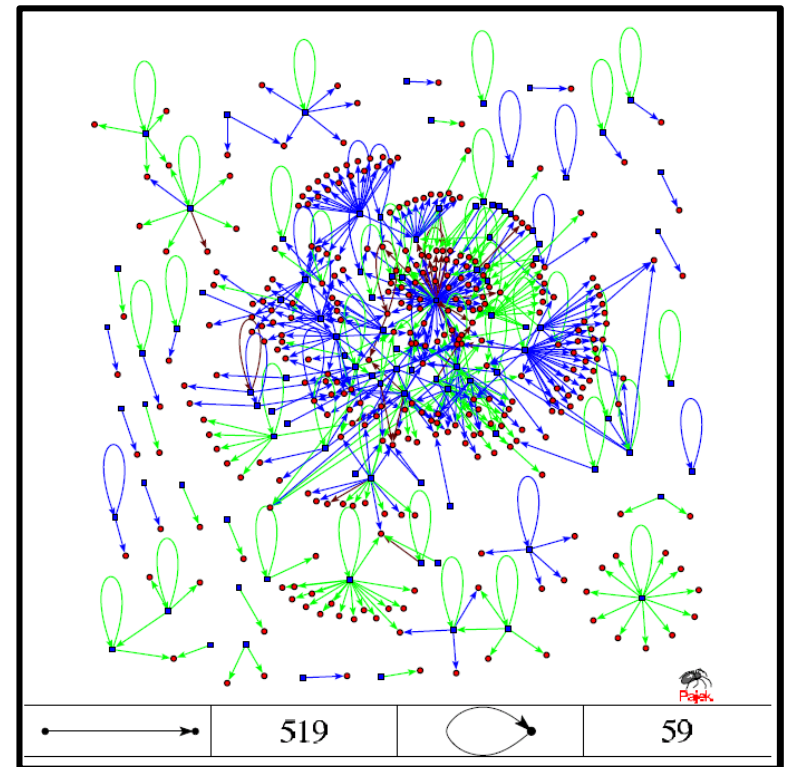
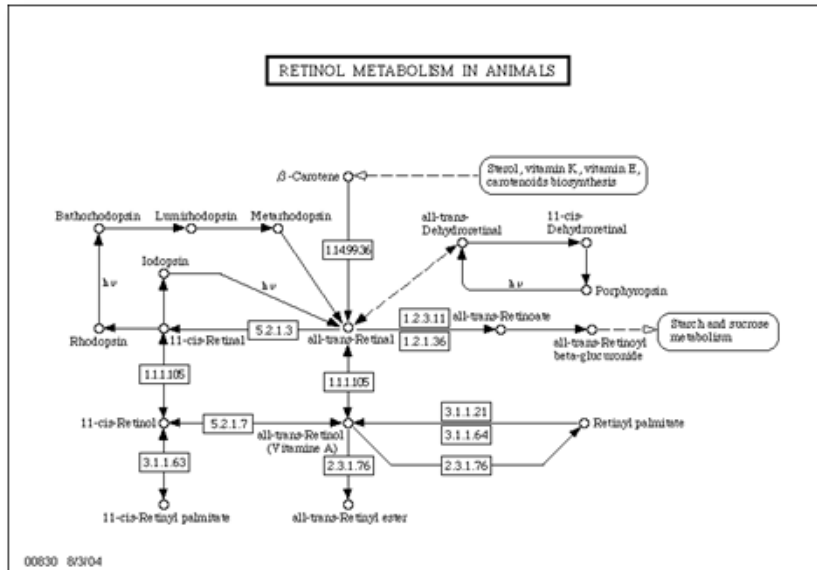
- textmining
- co-expression
- protein homology

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*



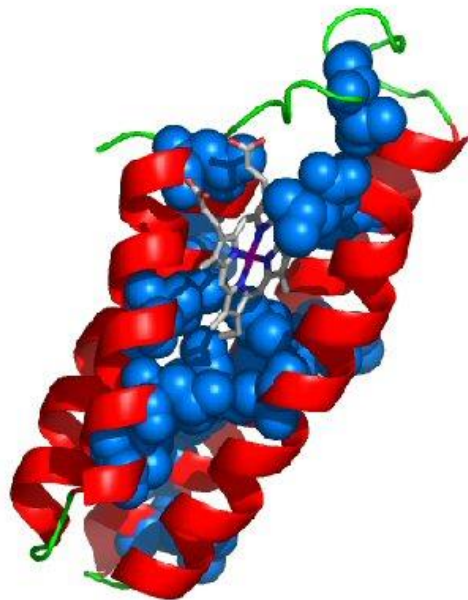
Biologie structurale

Séquence protéique

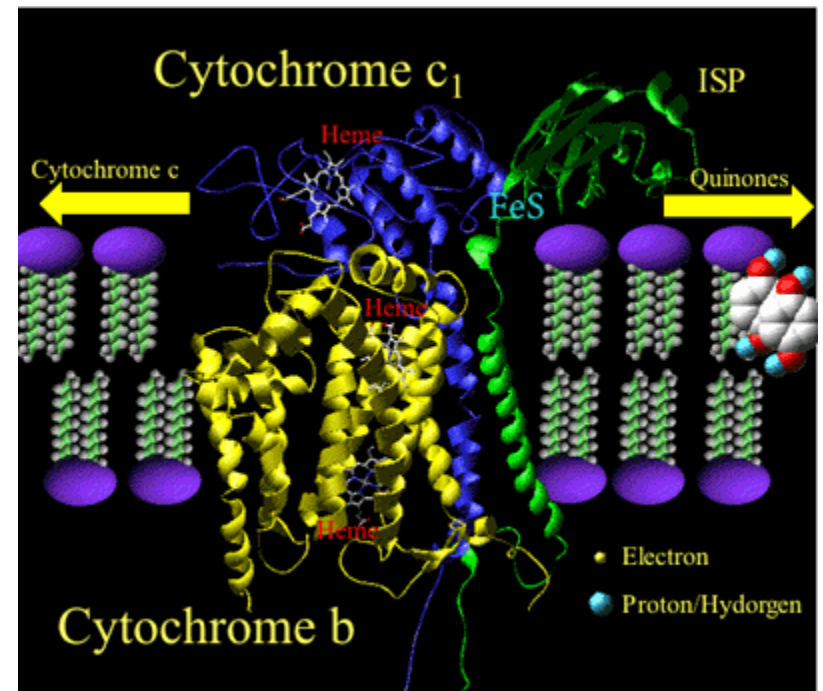
>gi|5524211|gb|AAD44166.1| cytochrome b
LCLYTHIGRNIYYGSYLSETWNTGIMLLITMATAFMGYVLPWGQMSFWGATVITNLFSAIPYIGTNLV
EWIWGGFSVDKATLNRFFAFHFILPFTMVALAGVHLTFLHETGSNNPLGLTSDSDKIPFHPYYTIKDFLG
LLILLLLLLLLALLSPDMLGDPDNHMPADPLNTPHLIKPEWYFLFAYAILRSVFNKLGGLVLAFLSIVL
GLMPFLHTSKHRSMMLRPLSQALFWTLTMDLLTLTWIGSQPVEYPYTIIGQMASILYFSIILAFPLPIAGX
IENY



Prédiction ou résolution
de la structure tridimensionnelle



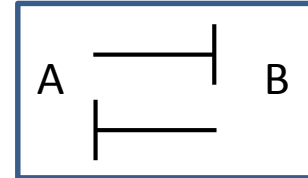
Prédiction des interactions
protéine - protéine ou
protéine - ligand



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.

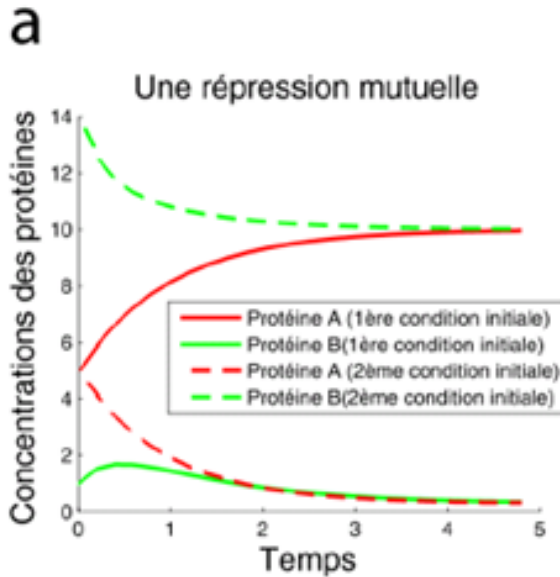
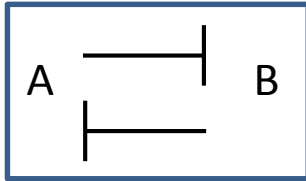
n : coefficient de Hill

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) :

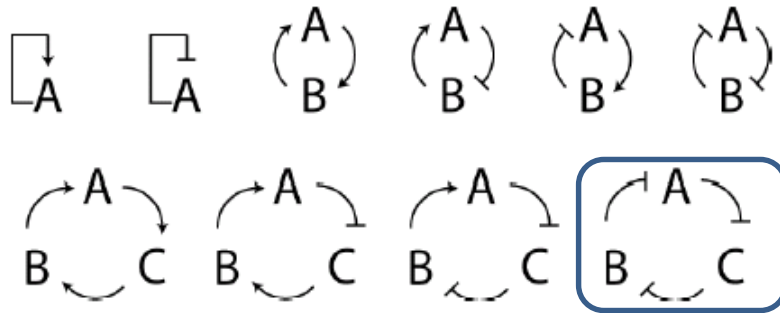


Concentrations initiales des protéines A et B et devenir de l'état du système :

- 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

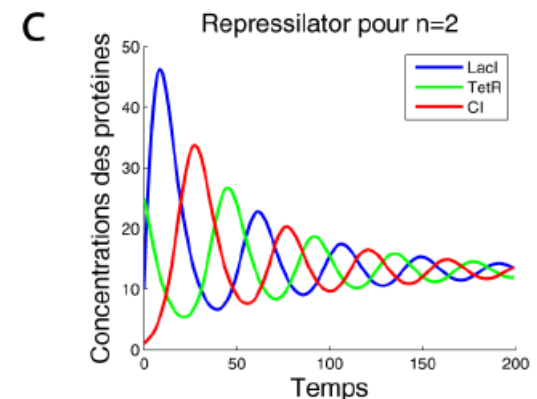
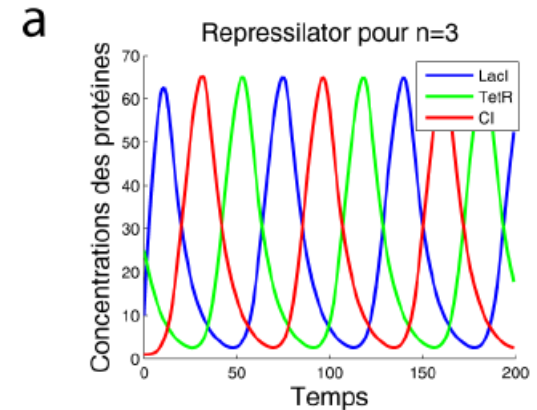
Parmi les réseaux simples ci-dessous lesquels permettent de générer des oscillations des concentrations de protéines ? Pas si facile !



Au moins un, le dernier appelé le « repressilator ».

On observe bien des oscillations des trois protéines en fonction du temps. Cependant, la encore la valeur des paramètres est importante.

- paramètre de Hill $n = 3$, les oscillations perdurent et aucun état d'équilibre est atteint.
- paramètre de Hill $n = 2$, les oscillations s'atténuent et le système atteint un état d'équilibre stationnaire

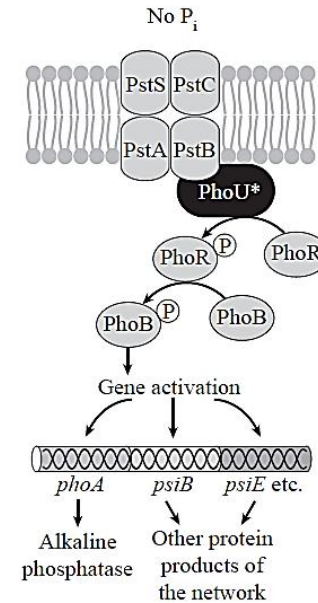


Biologie des systèmes

Intégration et synthèse des connaissances

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

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

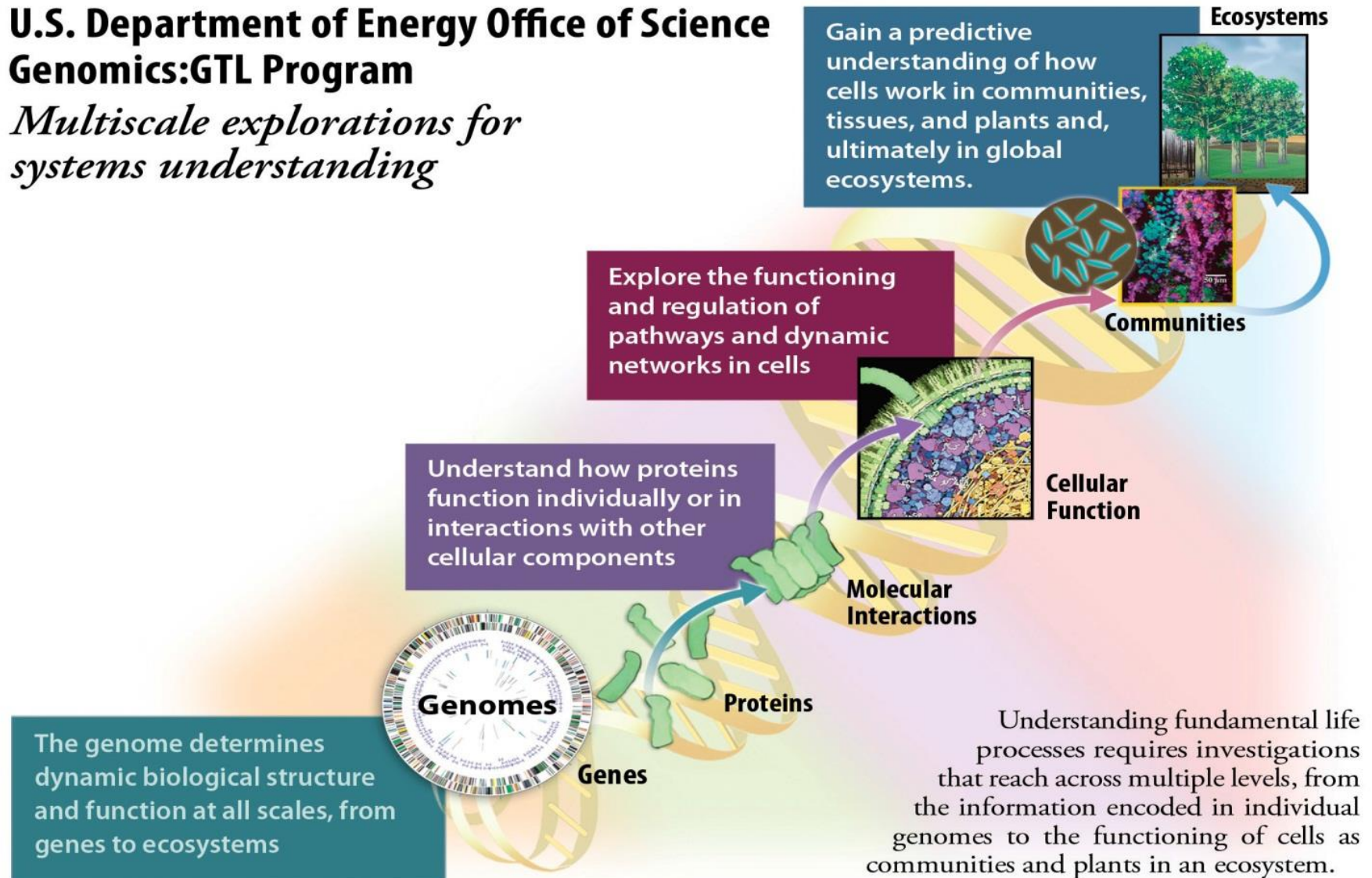


À terme : simulation d'une cellule virtuelle et prédiction de son comportement

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

Introduction à l'évolution moléculaire

Pourquoi comparer des séquences (nucléiques ou protéiques) ?

Hypothèse 1 : si deux ou plusieurs séquences possèdent des résidus conservés (bases ou acides aminés), cela signifie qu'elles ont une histoire évolutive commune. Elles ont évolué à partir d'une séquence ancêtre commune.

On dit qu'elles sont **homologues**.

Hypothèse 2 : si deux séquences sont homologues, alors elles doivent avoir des fonctions similaires.

Le pourcentage de similitude entre deux séquences est considéré comme reflétant la distance évolutive existant entre ces deux séquences. Les différences observées sont dues à l'accumulation de mutations au cours du temps. Les mutations prises en compte sont les substitutions et les insertions/délétions (indels).

Homologie - orthologie- paralogie

- Deux gènes sont **homologues** s'ils ont divergé à partir d'une séquence ancêtre commune.
- Deux gènes sont **orthologues** si leur divergence est due à la spéciation (le gène ancêtre commun se trouvait dans l'organisme ancêtre).
- Deux gènes sont **paralogues** si leur divergence est due à la duplication du gène ancêtre.

Donc deux séquences sont ou ne sont pas homologues.

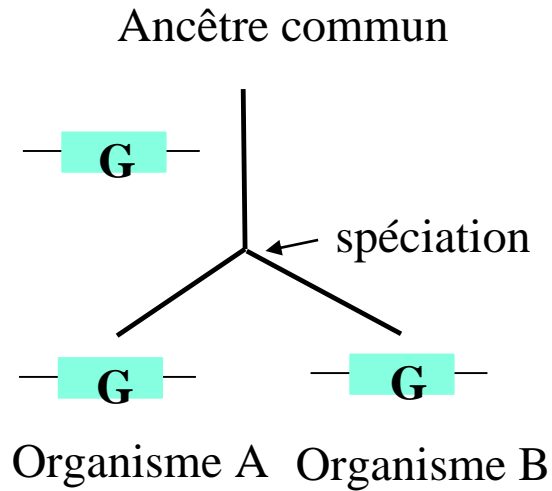
Dire que la protéine X a 80% d'homologie avec la protéine Y est donc

incorrect:

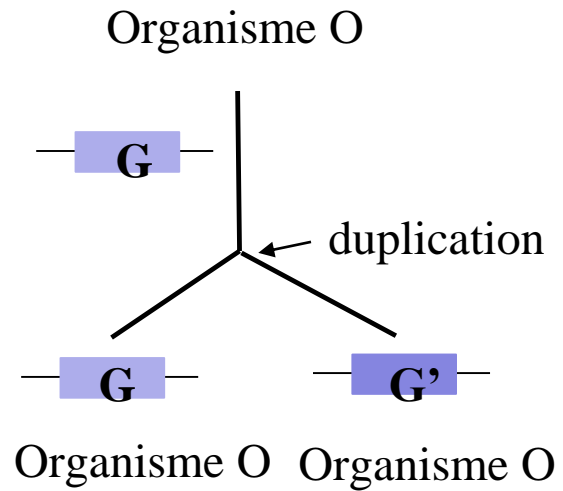
soit:

- les deux protéines présentent 80% d'identité (résidus identiques)
- les deux protéines présentent 80% de similarité (résidus similaires)

Homologie - orthologie- paralogie

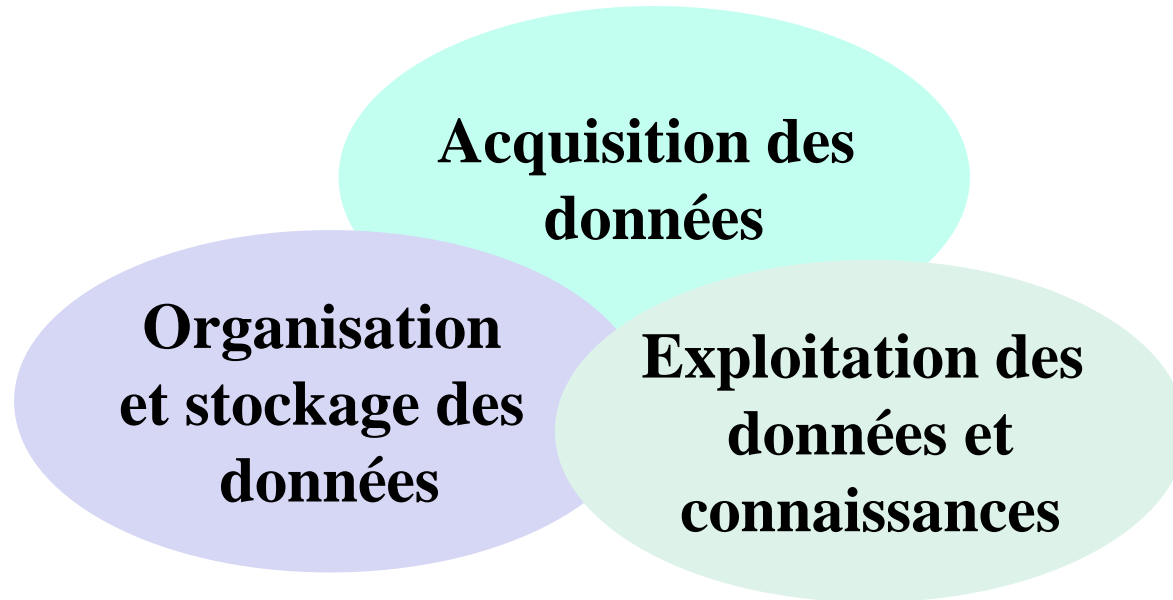


Gènes orthologues



Gènes paralogues

Trois grands domaines où intervient la bioinformatique



Exemple d'acquisition de
données : l'annotation d'un
génom

TCCTGGCCTACATGTTCTTTGGCAAAGGATCTTCAAAATCAACGGCTCCCGGTGCGGCGATCATCCATTTCTTCGGAGGGATTACAGAGATT
TACTTCCCGTACATTCTGATGAAACCTGGCCCTGATTCTCGCAGCCATTGCCGGCGGAGCAAGCGGACTCTTAACATTACGATCTTTAATGC
CGGACTTGTTCGCGGAGCGTACCAGGGAAGCATTATCGCATTGATGGCAATGACGCCAAGAGGAGGCTATTTTCGGCGTATTGGCGGGTGTAT
TGGTCGCTGCAGCTGTATCGTTCATCGTTTTAGCAGTGATCCTGAAATCCTCTAAAGCTAGTGAAGAAGACCTGGCTGCCGCAACAGAAAA
ATGCAGTCCATGAAGGGGAAGAAAAGCCAAGCAGCAGCTGCTTTAGAGGCGGAACAAGCCAAAGCAGAGAAGCGTCTGAGCTGTCTCCTGAA
AGCGCGAACAAAATTATCTTTTCGTGTGATCCGGGATGGGATCAAGTGCCATGGGGGCATCCATCTTAAGAAAACAAAGTAAAAAGCGGAGC
TTGACATCAGTGTGACCAACACGGCCATTAACAATCTGCCAAGCGATGCGGATATTGTCATCACCCACAAAGATTTAACAGACCGCGCGAAA
GCAAAGCTGCCGAACGCGACGCACATATCAGTGGATAACTTCTTAACAGCCCCGAAATACGACGAGCTGATTGAAAAGCTGAAAAGTAATCT
TATAGAAAGAGAGTATTGTCATGCAAGTACTCGCAAAGGAAACATTAAGTCAATCAAACGGTATCATCAAAGAAGAGGCTATCAAATTGG
CAGGCCAGACGCTGATTGACAACGGCTACGTGACAGAGGATTACATTAGCAAAATGTTTGACCGTGAAGAAACGTCTTCTACGTTTATGGGG
AATTTCAATTGCCATTCCACACGGCACAGAAGAAGCGAAAAGCGAGGTGCTTCACTCAGGAATTTCAATCATAACAGATTCCAGAGGGCGTTGA
GTACGGAGAAGGCAACACGGCAAAGTGGTATTCGGCATTGCGGGTAAAAATAATGAGCATTTAGACATTTTGTCTAACATCGCCATTATCT
GTTCAGAAGAAGAAACATTGAACGCCTGATCTCCGCTAAAGCGAAGAAGATTTGATCGCCATTTCAACGAGGTGAACTGACATGATCGCCTT
ACATTTTCGGTTCGGGAAATATCGGGAGAGGATTTATCGGCGCGCTGCTTCACTCAGGCTATGATGTGGTGTTCGGGATGTGAACGAAA
CGATGGTCAGCCTCCTCAATGAAAAAAGAATACACAGTGGAACTGGCGGAAGAGGGACGTTTCATCGGAGATCATTGGCCCGGTGAGCGCT
ATTAACAGCGGCAGTCAGACCGAGGAGCTGTACCGGCTGATGAATGAGGCGGCGCTCATCACAACAGCTGTCGGCCCCGAATGTCTGAAGCT
GATTGCCCGTCTATCGCAGAAGGTTTTAAGACGAAGAAATACTGCAAACACACTGAATATCATTGCCTGCGAAAATATGATTGGCGGAAGCA
GCTTCTTAAAGAAAGAAATATACAGCCATTTAACGGAAGCAGAGCAGAAATCCGTCAGTGAAACGTTAGGTTTTCCGAATTCTGCCGTTGAC
CGGATCGTCCCGATTACGATCATGAAGACCCGCTGAAAGTATCGGTTGAACCATTTTTTCGAATGGGTCATTGATGAATCAGGCTTTAAAGG
GAAAACACCAGTCATAAACGGCGCACTGTTTGTGATGATTTAACGCCGTACATCGAACGGAAGCTGTTTACGGTCAATACCGGACACGCGG
TCACAGCGTATGTCGGCTATCAGCGCGGACTCAAACGGTCAAAGAAGCAATTGATCATCCGGAAATCCGCCGTGTTGTTTCATTCGGCGCTG
CTTGAACCTGGTGACTATCTCGTCAAATCGTATGGCTTTAAGCAAACCTGAACACGAACAATATATTAAAAATCAGCGGTCGCTTTTAAATC
CTTTCAATTTTCGGACGATGTGACCCGCGTAGCGAGGTCACCTCTCAGAAAATGAGACTTGTAGGCCCCGGCAAAGAAAATAA
AAGAACCGAATGCACTGGCTGAAGGAATTGCCGCAGCACTGCGCTTCGATTTACCGGTGACCCTGAAGCGGTTGAACTGCAAGCGCTGATC
GAAGAAAAGGATACAGCGGCGTACTTCAAGAGGTGTGCGGCATTCAGTCCCATGAACCGTTGCACGCCATCATTTTAAAGAACTTAATCAA
TAACCGACCACCCGTGACACAATGTCACGGGCTTTTTACTATCTCGCAATCTAGTATAATAGAAAGCGCTTACGATAACAGGGGAAGGAGAA
TGACGATGAAACAATTTGAGATTGCGGCAATACCGGGAGACGGAGTAGGAAAGAGGTTGTAGCGGCTGCTGAGAAAGTGCTTCATACAGCGG
CTGAGGTACACGGAGGTTTTGTCATTCTCATTACAGCTTTTCCATGGAGCTGTGATTATTACTTGGAGCACGGCAAAAATGATGCCCGAAGA
TGGAATACATACGCTTACTCAATTTGAAGCAGTTTTTGGGAGCTGTCGGAAATCCGAAGCTGGTTCCCGATCATATATCGTTATGGGGCTGC
TGCTGAAATCCGGAGGGAGCTTGAGCTTTCCATTAATATGAGACCCGCCAAACAAATGGCAGGCATTACGTCGCCGCTTCTGCATCCAAATG
ATTTTTGACTTCGTGGTGAATTCGCGAGAACAGTGAAGGTGAATACAGTGAAGTTGTCGGGCGCATTACAGAGGCGATGATGAAATCGCCAT
CCAGAATGCCGTGTTTACGAGAAAAGCGACAGAACGTGTCATGCGCTTTGCCTTCGAATT

Annotation d'un génome

Identification des gènes codant pour :

- les ARNr
- les ARNt
- les protéines

Identification des unités de traduction

Identification des unités de transcription (promoteur et terminateur)

Pour les gènes codant pour les protéines, prédiction fonctionnelle par recherche de similarité de séquences (Blast) et classification en grandes classes fonctionnelles (ex: biosynthèse des acides aminés, métabolisme énergétique....)

Exemple d'acquisition de données : l'annotation d'un génome *Mycoplasma genitalium*

Distribution des unités de traduction et classification fonctionnelle



Stockage et gestion des données : Développement de banques et bases de données

Exemple d'une entrée protéique dans la banque de données SwissProt

```
ID Q8DPI7_STRR6 PRELIMINARY; PRT; 286 AA.
AC Q8DPI7;
DT 01-MAR-2003, integrated into UniProtKB/TrEMBL.
DT 01-MAR-2003, sequence version 1.
DT 02-MAY-2006, entry version 10.
DE DNA processing Smf protein.
GN Name=smf; OrderedLocusNames=spr1144;
OS Streptococcus pneumoniae (strain ATCC BAA-255 / R6).
OC Bacteria; Firmicutes; Lactobacillales; Streptococcaceae;
OC Streptococcus.
OX NCBI_TaxID=171101;
RN [1]
RP NUCLEOTIDE SEQUENCE [LARGE SCALE GENOMIC DNA].
RX MEDLINE=21429245; PubMed=11544234;
RX DOI=10.1128/JB.183.19.5709-5717.2001;
RA Hoskins J., Alborn W.E. Jr., Arnold J., Blaszczyk L.C., Burgett S.,
RA DeHoff B.S., Estrem S.T., Fritz L., Fu D.-J., Fuller W., Geringer C.,
RA Gilmour R., Glass J.S., Khoja H., Kraft A.R., Lagace R.E.,
RA LeBlanc D.J., Lee L.N., Lefkowitz E.J., Lu J., Matsushima P.,
RA McAhren S.M., McHenney M., McLeaster K., Mundy C.W., Nicas T.I.,
RA Norris F.H., O'Gara M., Peery R.B., Robertson G.T., Rockey P.,
RA Sun P.-M., Winkler M.E., Yang Y., Young-Bellido M., Zhao G.,
RA Zook C.A., Baltz R.H., Jaskunas S.R., Rosteck P.R. Jr., Skatrud P.L.,
RA Glass J.I.;
RT "Genome of the bacterium Streptococcus pneumoniae strain R6.";
RL J. Bacteriol. 183:5709-5717 (2001).
CC -----
CC Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC -----
DR EMBL; AE008487; AAK99947.1; -; Genomic_DNA.
DR PIR; A95147; A95147.
DR PIR; G98014; G98014.
DR GenomeReviews; AE007317_GR; spr1144.
DR BioCyc; SPNE1313:SPR1144-MONOMER; -.
DR GO; GO:0009294; P:DNA mediated transformation; IEA.
DR InterPro; IPR003488; SMF.
DR Pfam; PF02481; SMF; 1.
DR TIGRFAMS; TIGR00732; dprA; 1.
KW Complete proteome.
SQ SEQUENCE 286 AA; 31583 MW; CF12DB83AE3663A2 CRC64;
MELEFMKITNY EIIYKLLKKSGL TNOQILKVL EYGENVDQELL LGDIADISGC RNPVAVFMERY
FQIDDAHL SK EFQKFP SFSI LDDCYPWDLS EIYDAPVLLF YKGNL DLLKF PKVAVVGSRA
CSKQGA KSVE KVIQGLENEL VIVSGLAKGI DTAAHMAALQ NGGKTIAVIG TGLDVFYPKA
NKRLQDYIGN DHLVLS EYGP GEQPLKFHFP ARNR IAGLC RGVIVAEAKM RSGSLITCER
AMEEGRDVFA IPGSILDGLS DGCHHLIQEG AKLVTSGQDV LAEEFF
```

//

Exploitation des données : une illustration d'une démarche bioinformatique

Independent evolution of competence regulatory cascades in streptococci?

Bernard Martin, Yves Quentin, Gwennaele Fichant and Jean-Pierre Claverys

Trends in Microbiology, Volume 14, Issue 8 , August 2006, Pages 339-345

La transformation génétique naturelle

Étapes :

- capture d'ADN exogène
- internalisation
- intégration dans le génome

Processus **largement répandu** chez les bactéries

- > 80 espèces de bactéries, distribuées dans tous les groupes taxonomiques.

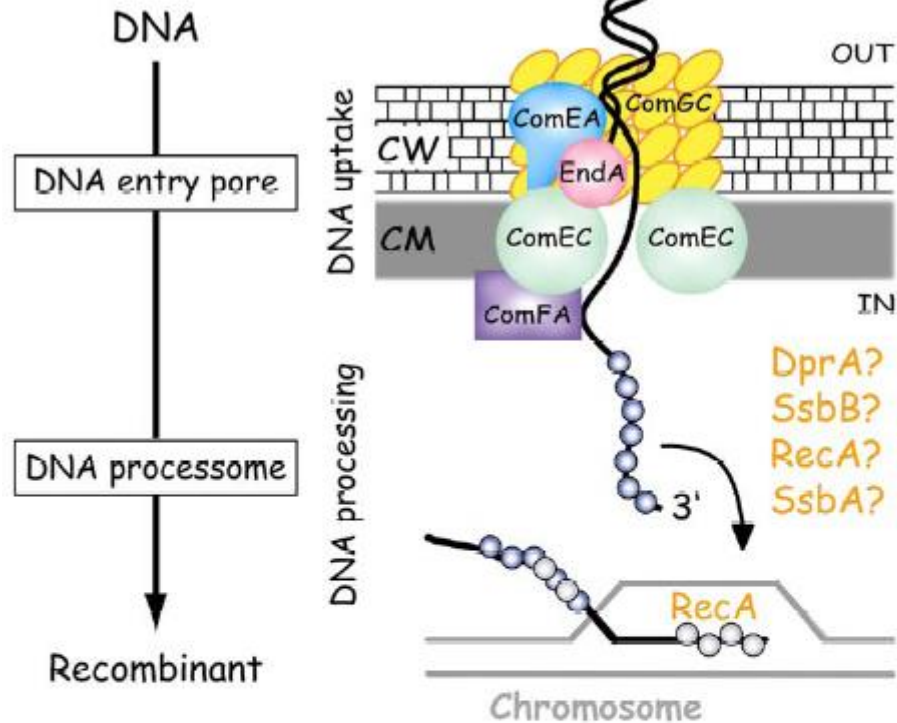
Rôles de la transformation

- échanges génétiques (sexualité bactérienne)
- réparation de l'ADN
- nutriments

La compétence : état physiologique permettant la transformation, génétiquement programmé et transitoire

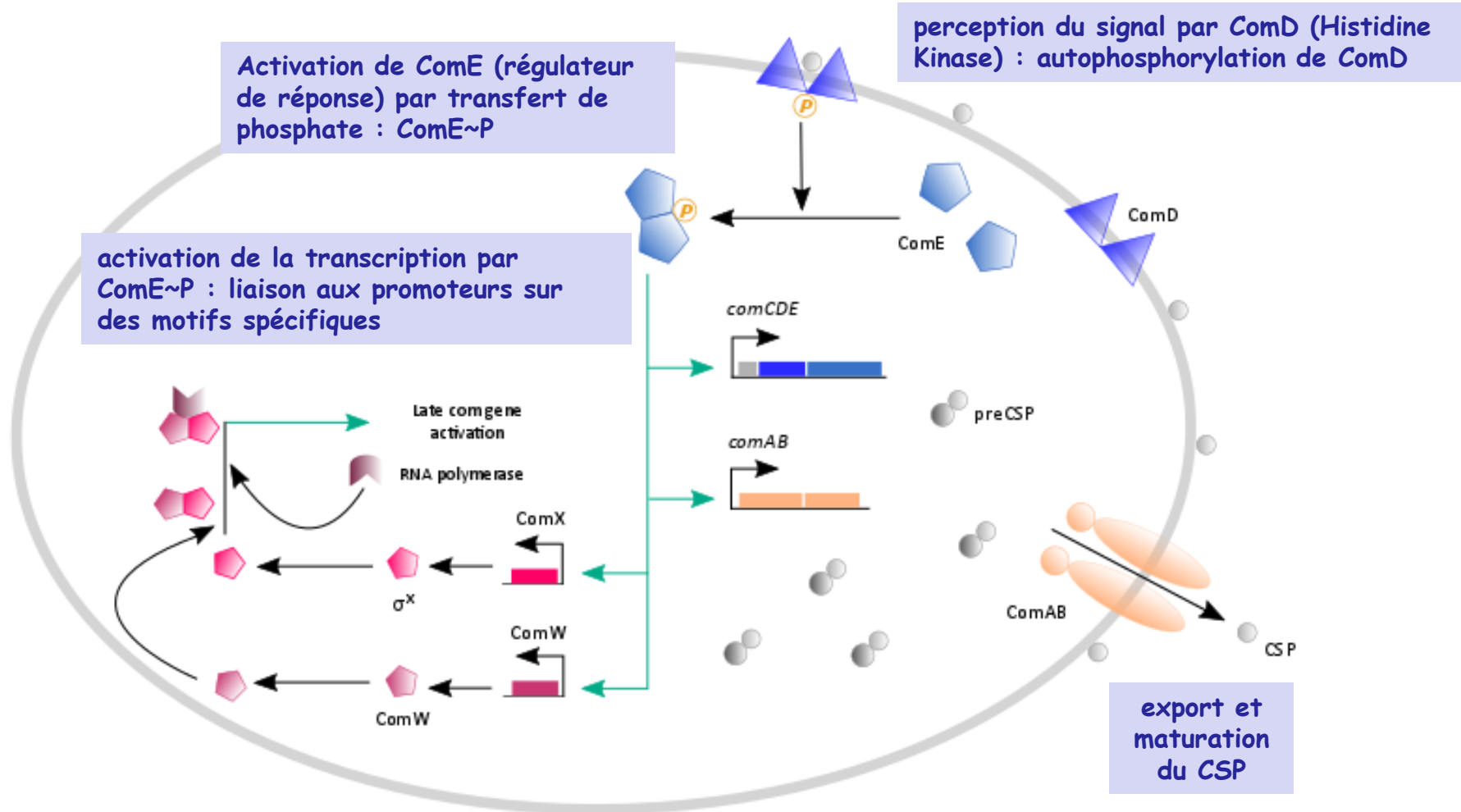
Le transformasome

DNA transformasome:



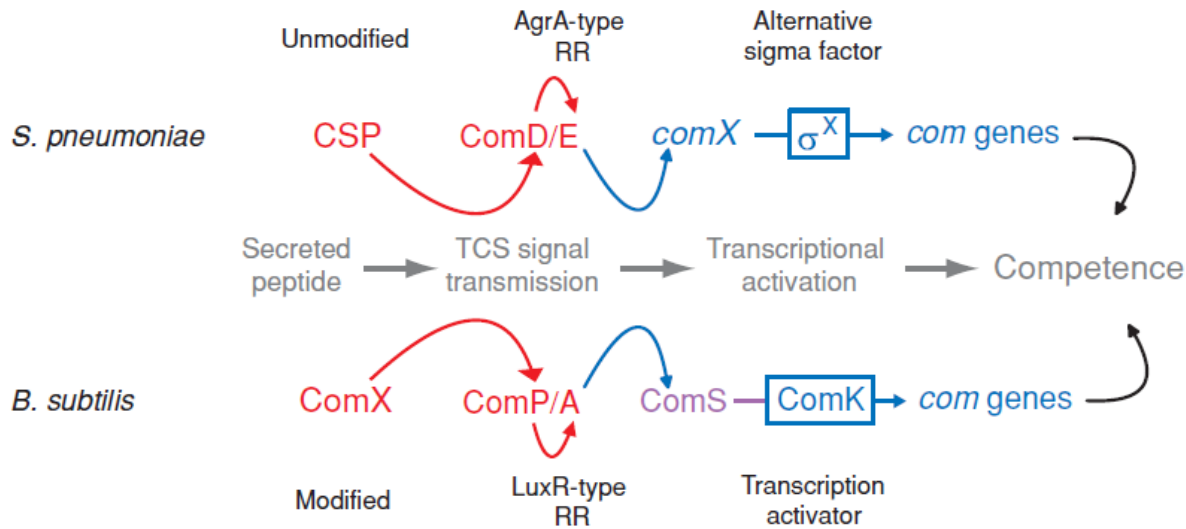
Régulation de l'état de compétence : modèle *S. pneumoniae*

CSP : Competence Signal Peptide



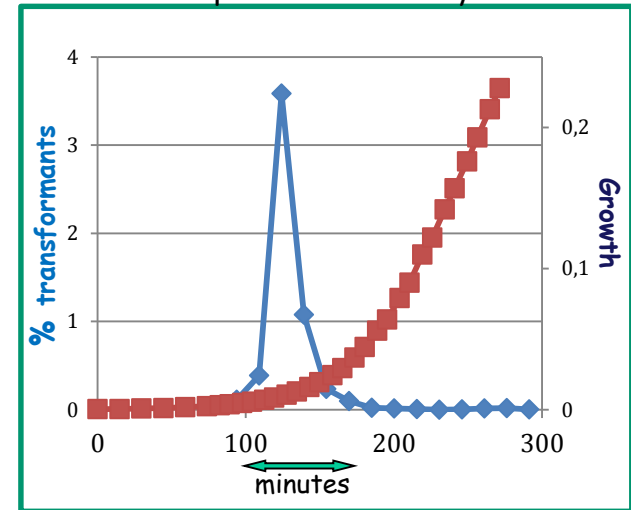
La cascade de régulation

Exemple : cascades similaires mais acteurs différents chez *Streptococcus pneumoniae* et *Bacillus subtilis* : deux bactéries avec des styles de vie différents



Claverys et al. (2006) *Annu. Rev. Microbiol.* 60: 451-75

Etat de compétence chez *S. pneumoniae*



a) *S. pneumoniae*

CSP: peptide non-modifié
ComAB: export de CSP
ComD/E: TCS AgrA-type
ComX: facteur sigma

b) *B. subtilis*

ComX: peptide modifié
ComQ: export de ComX
ComP/A: TCS LuxA-type
ComS: accumulation de ComK
ComK: facteur de transcription

a) *S. pneumoniae*

Induite en phase exponentielle
Touche ensemble de la population
Induction rapide
Délimitée dans le temps

b) *B. subtilis*

Induite en phase stationnaire
Touche ~10% de la population
Induction lente
Période étendue (~2 heures)

Questions posées

Chez *S. pneumoniae* apparition du pic de compétence environ 10 minutes après l'ajout de CSP dans le milieu.

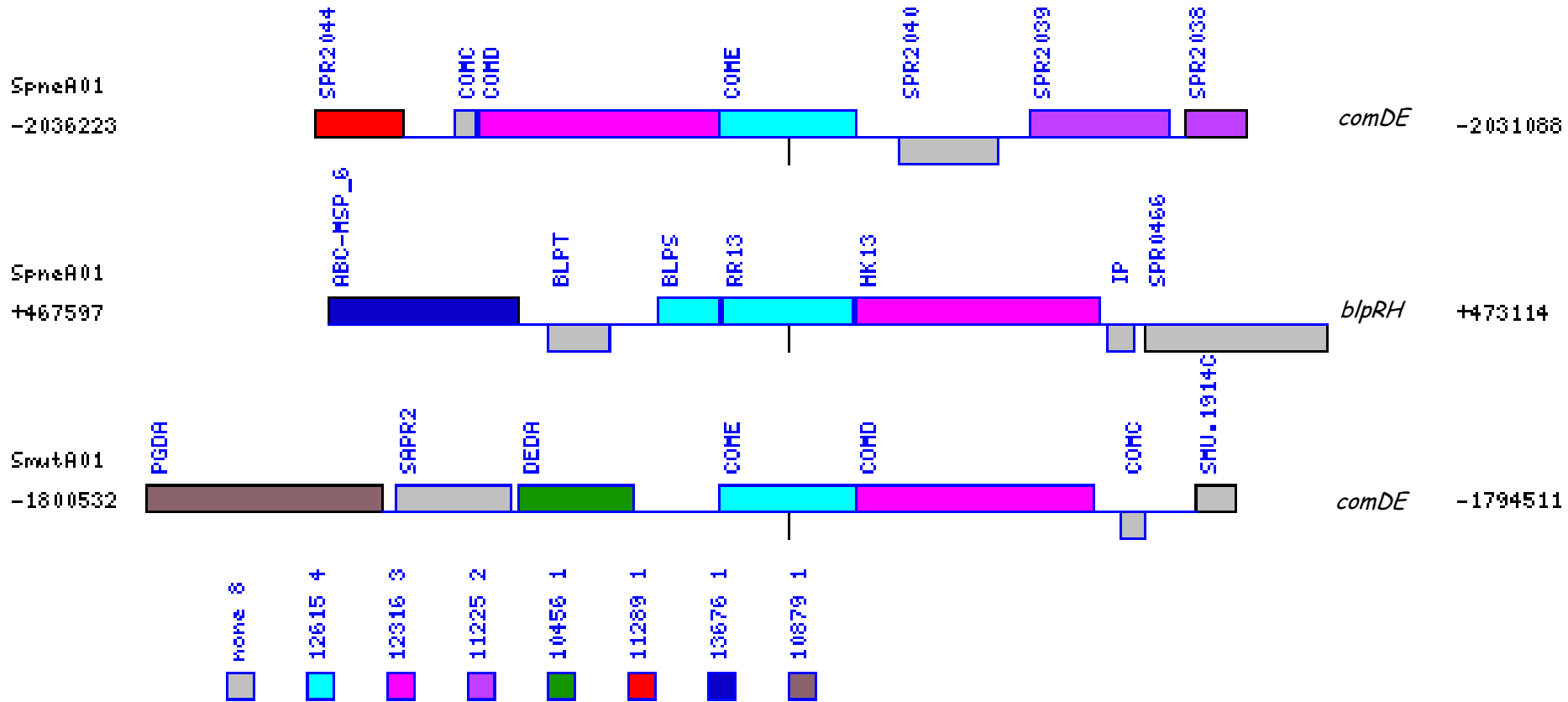
Chez *S. mutans*, ce temps de latence est d'au moins 2 heures.

- Peut-on trouver une explication à cette différence ?
- Peut-on définir qu'elles sont les espèces de Streptocoques pour lesquelles la régulation est du même type que celle de *S. pneumoniae* ?

Voisinage chromosomique

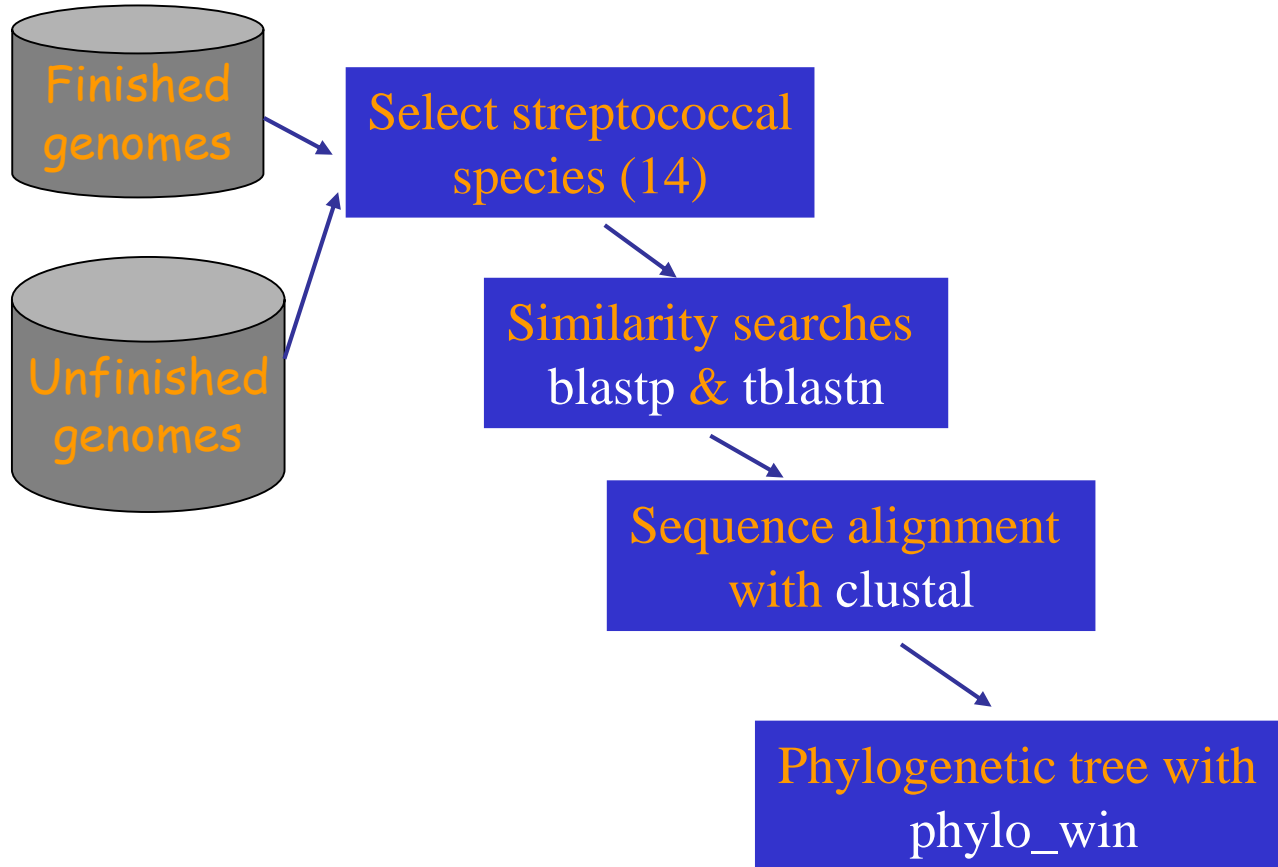
Le génome de *S. pneumoniae* code pour **deux** TCS paralogues ComDE, BlpRH. BlpR contrôle l'expression du régulon Blp impliqué dans la production de peptides de type bactériocines.

Le génome de *S. mutans* ne code que pour **un seul** système de ce type (« comDE »).



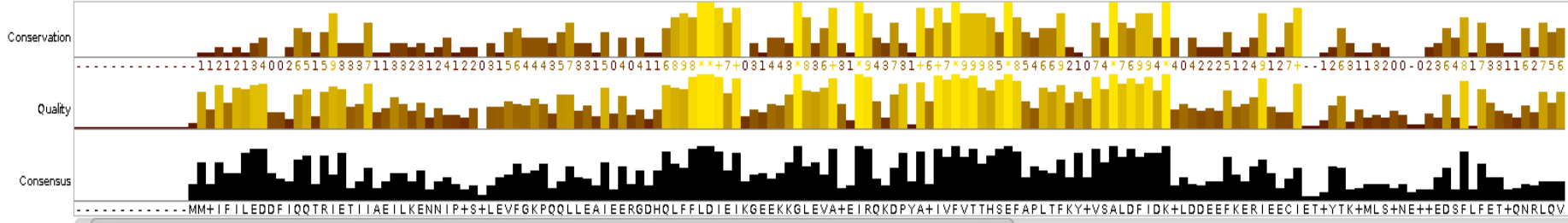
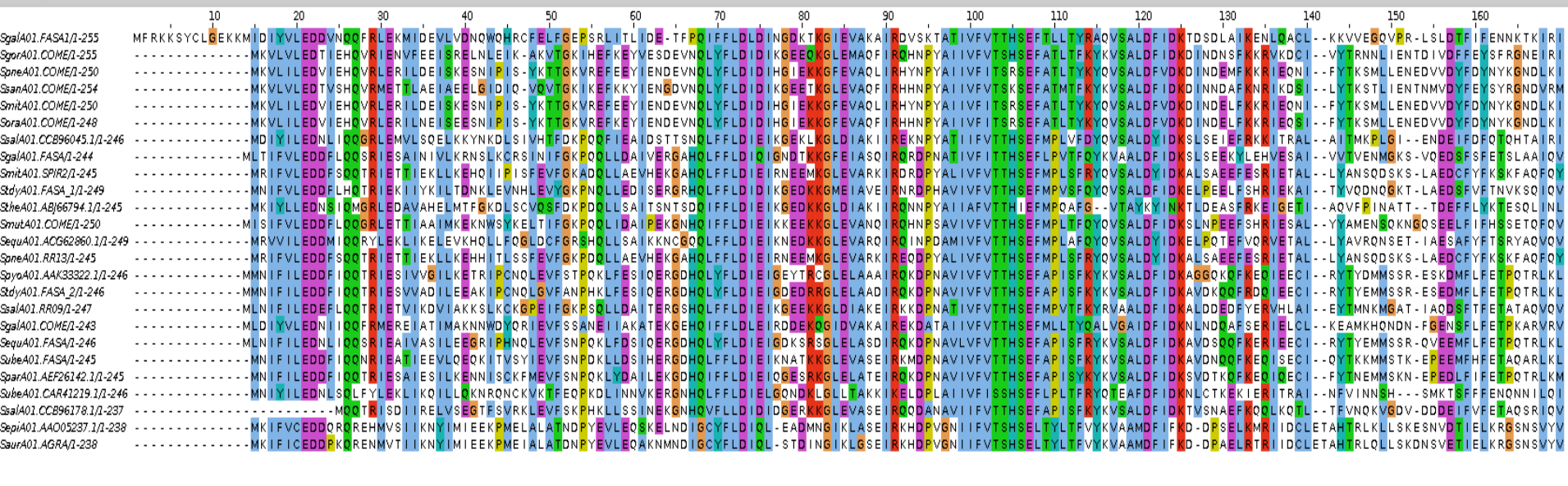
Distribution des gènes homologues à *comD* et *comE*

Séquences de référence : protéines ComD et ComE de *S. pneumoniae*

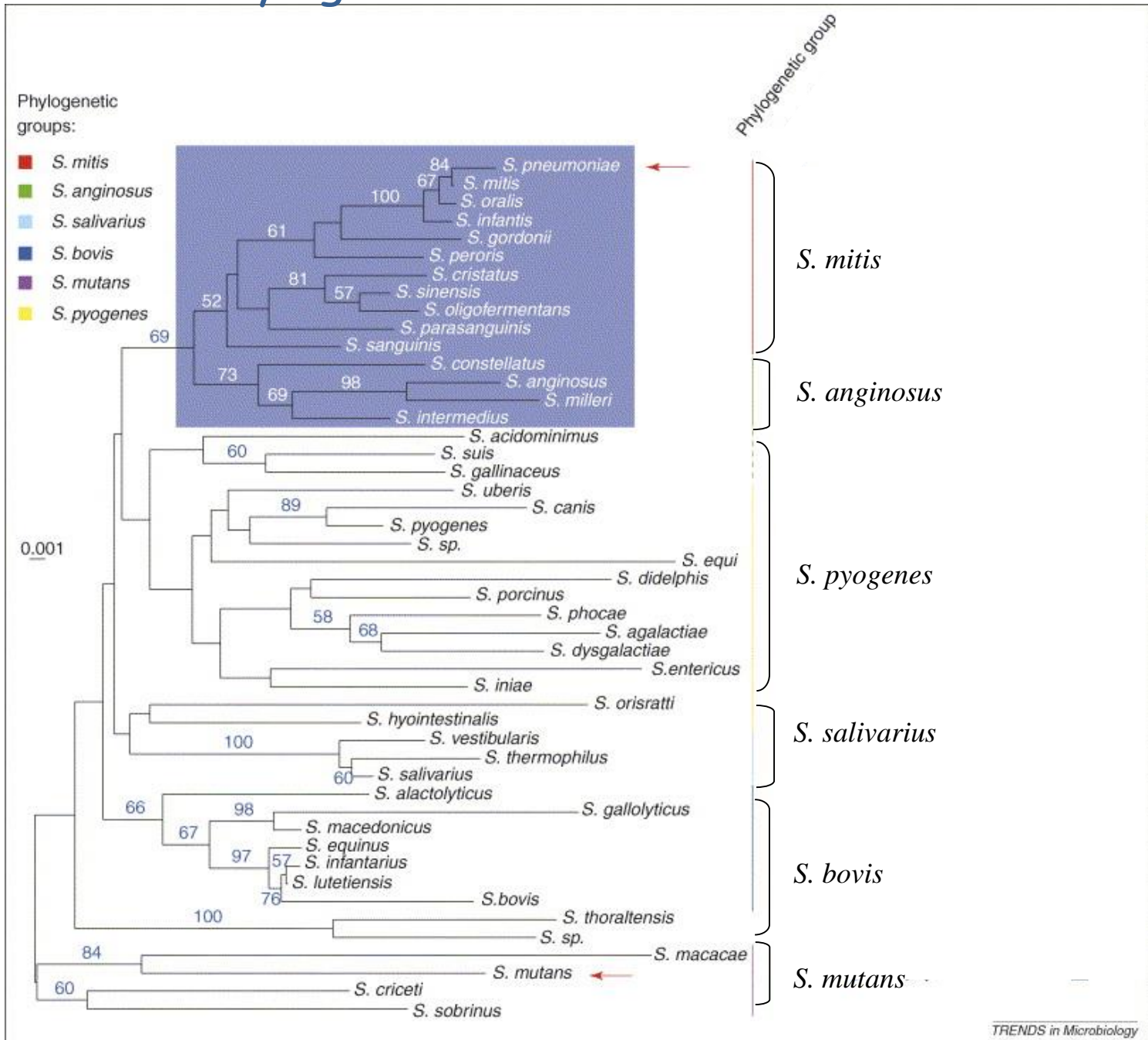


Exemple de l'alignement multiple des protéines homologues à ComE

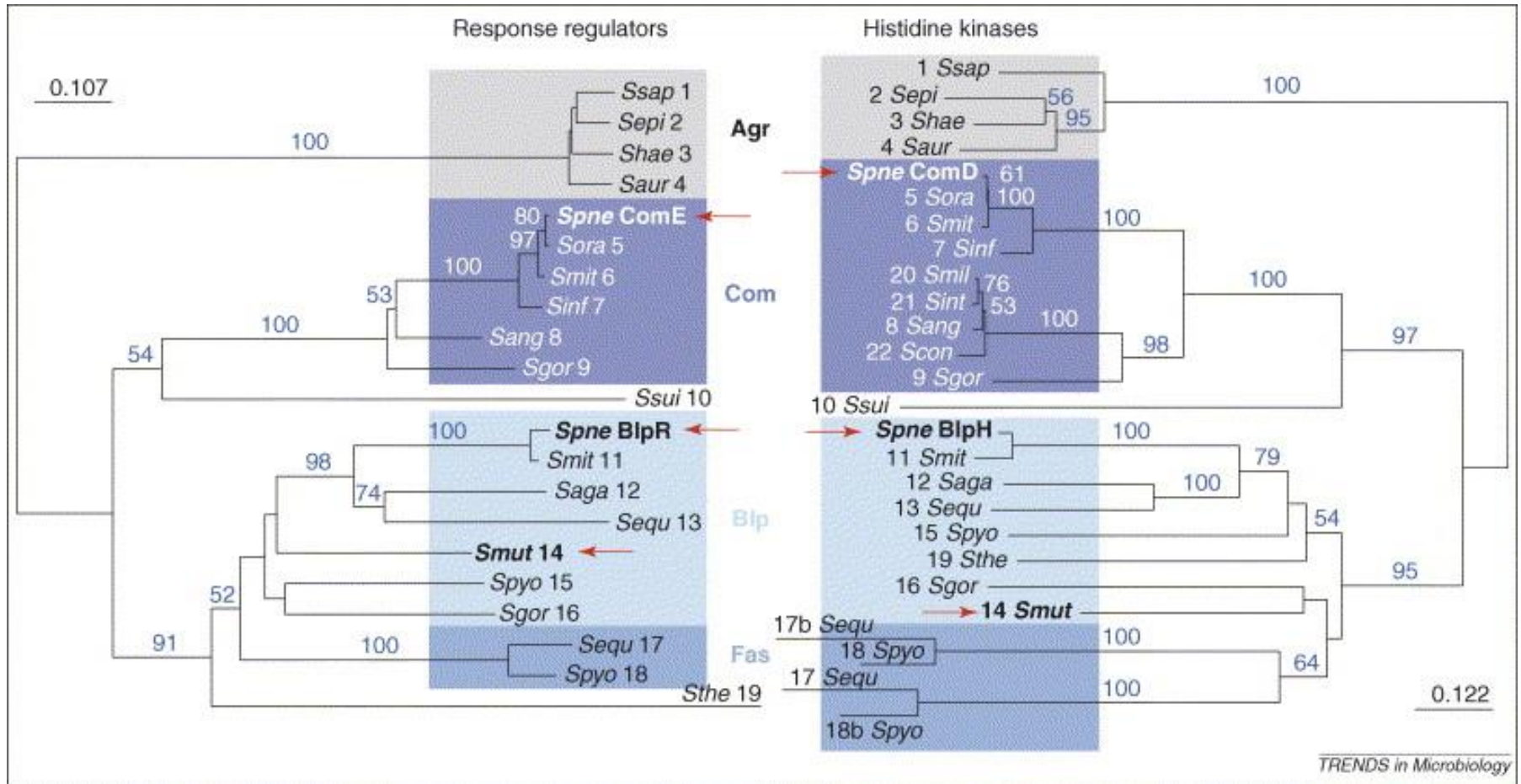
File Edit Select View Annotations Format Colour Calculate Web Service



Phylogénie basée sur l'ARNr 16S



Relations évolutives entre les protéines homologues à ComD et ComE



Arbre enraciné avec Agr.

Trois groupes : Com, Blp et Fas.

Topologies congruentes avec celle de l'arbre de l'ARNr 16S.

Trajectoires parallèles pour les paires (RR, HK).

Les gènes comE et comD orthologues uniquement dans les groupes mitis et anginosus.

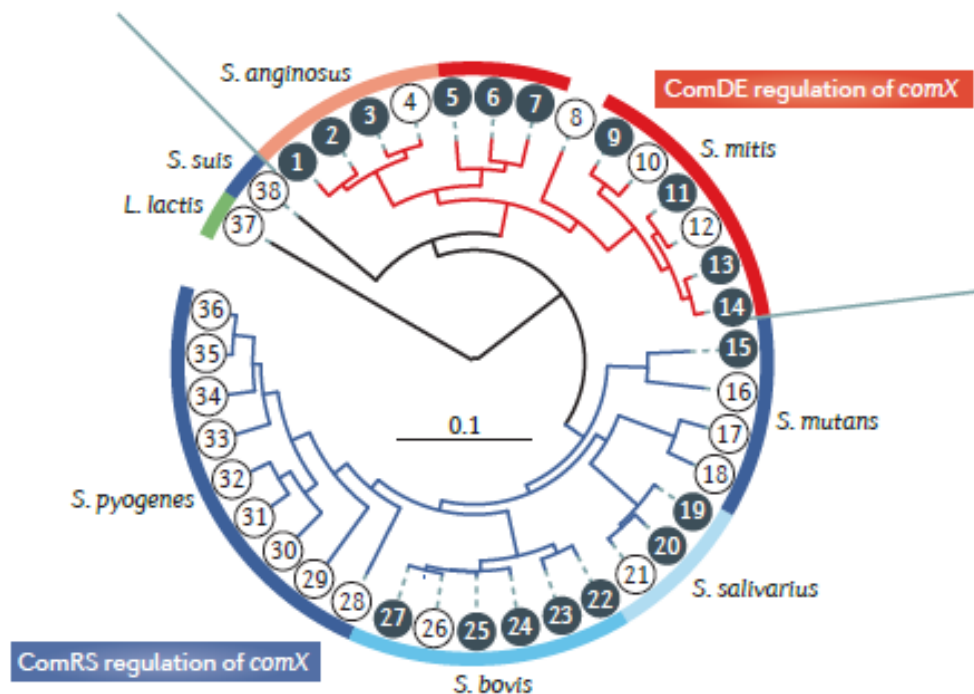
Origine des gènes

Observations

- ❑ Opéron *comCDE* présente un %G+C nettement inférieur à celui du génome.
- ❑ L'opéron est encadré par des gènes codant pour des ARNt Arg et Glu.
 - Acquisition de ce morceau d'ADN par **transfert latéral** de gène,
 - juste avant l'émergence du groupe (mitis, anginosus).
- ❑ Des gènes orthologues à *b/pRH* sont observés dans tous les streptocoques analysés.
 - l'ancêtre de *b/pRH* déjà présent chez l'ancêtre commun des streptocoques.

Deux types de régulation au sein des Streptocoques

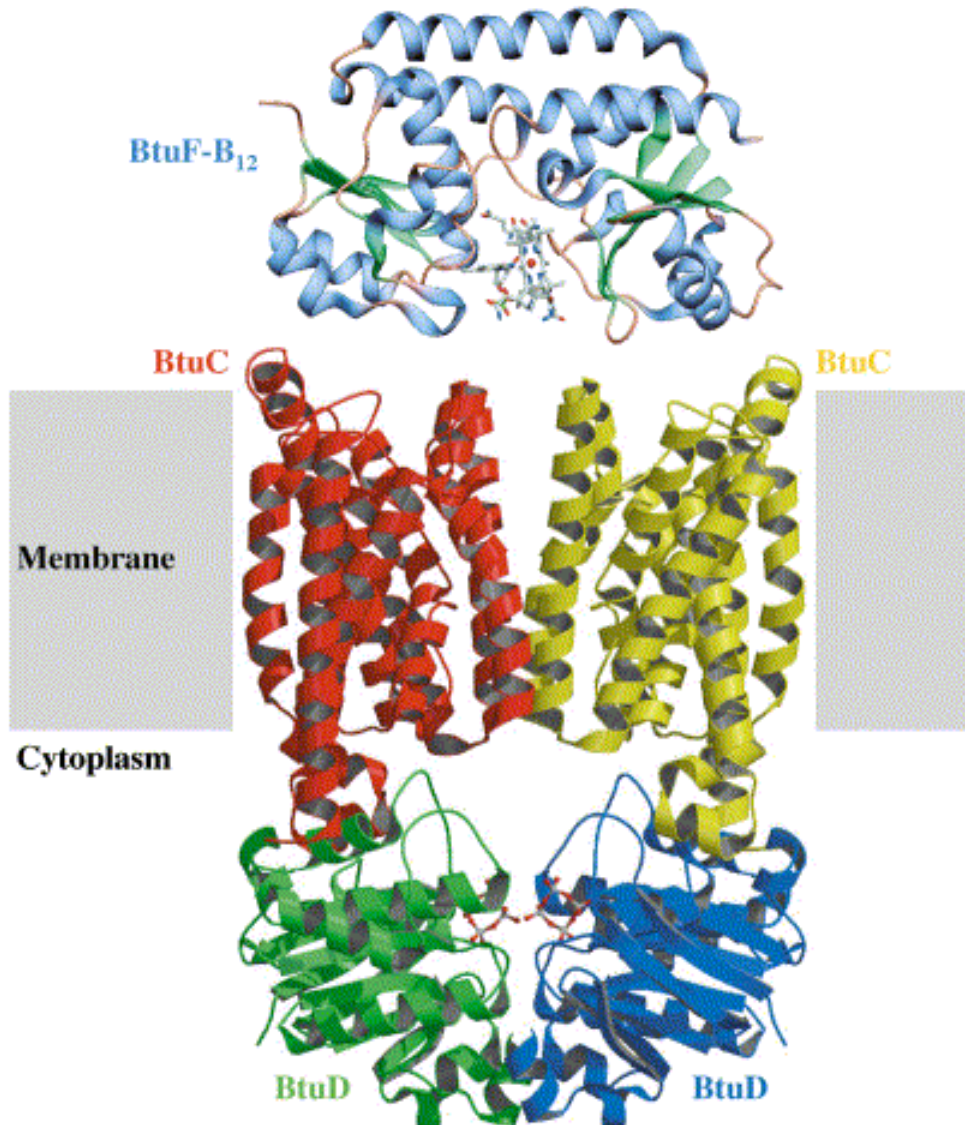
En 2010, un autre système de régulation ComRS a été identifié dans les espèces de Streptocoques en dehors du groupe mitis-anginosus



Martin *et al.* (2006) *Trends Microbiol.* 14(8):339-45; Gardann *et al.* (2009) *J Bacteriol* 191(14):4647-655; Fontaine *et al.* (2010) *J Bacteriol* 192(5):1444-54; Mashburn-Warren *et al.* (2010) *Mol Microbiol* 78(3):589-606.; Håvarstein (2010) *Mol Microbiol* 78(3):541-44; Mashburn-Warren *et al.* (2012) *J Bacteriol* 194(17):4589-600.

Analyse comparative du répertoire d'un système de transport dans plusieurs génomes

Les partenaires du système



1 SBP : Solute Binding Protein

- Spécificité pour le substrat
- Sens du transport

2 MSDs : Membrane Spanning Domains

- Pore dans la membrane

2 NBDs : Nucleotide Binding Domains

- Fixe et hydrolyse l'ATP
- Énergie nécessaire au transport

Analyse des correspondances sur les transporteurs ABC d'Archaea

