Bioinformatique

Emploi du temps, groupes de TP, supports de cours et de TP disponibles sur http://silico.biotoul.fr sur la page Enseignement

Contrôle avec report : 30% Contrôle terminal : 70%

2 mars 13h30 30 avril 13h30

Objectifs pédagogiques :

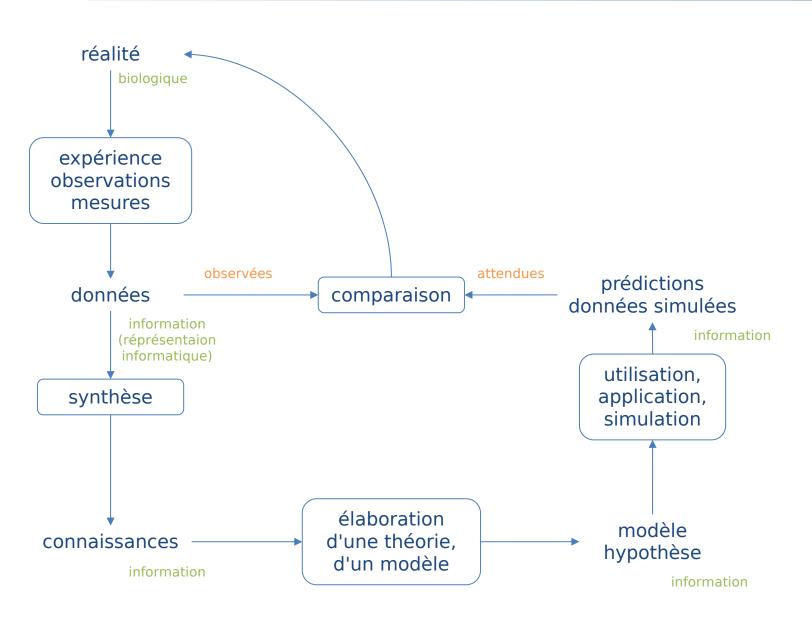
- Apperçu de quelques domaines d'application de la bioinformatique
 - traitement d'image : mesures phénotypiques
 - gestion des données
 - statistiques : corrélation phénotype génotype
 - banques de données et sites Web publiques
 - modélisation de systèmes biologiques et simulations

Intervenant·e·s

- Roland Barriot (intro, bases de données, ...), Maxime Bonhomme et Raphaël Mourad (génétique, statistiques), Franck Delavoie et Silvia Kocanova (imagerie), Gwennaele Fichant (biologie des systèmes), Elodie Gaulin (bioanalyse)
- contact : barriot@biotoul.fr mais de préférence de vive voix après un cours ou un TD/TP

- Qu'est-ce que la bioinformatique ?
- Plusieurs réponses :
 - pas de l'informatique bio
 - traitement de l'information biologique
 - domaine spécialisé de la biologie
 - domaine de recherche multidisciplinaire : biologie, santé, mathématique, statistique, informatique, physique, éthique
- Une définition : modélisation et traitement des informations biologiques par des méthodes informatiques et/ou mathématiques et/ou statistiques.
- Les données et connaissances biologiques posent de nouveaux défis spécifiques pour leur gestion, représentation, et leur analyse/traitement.

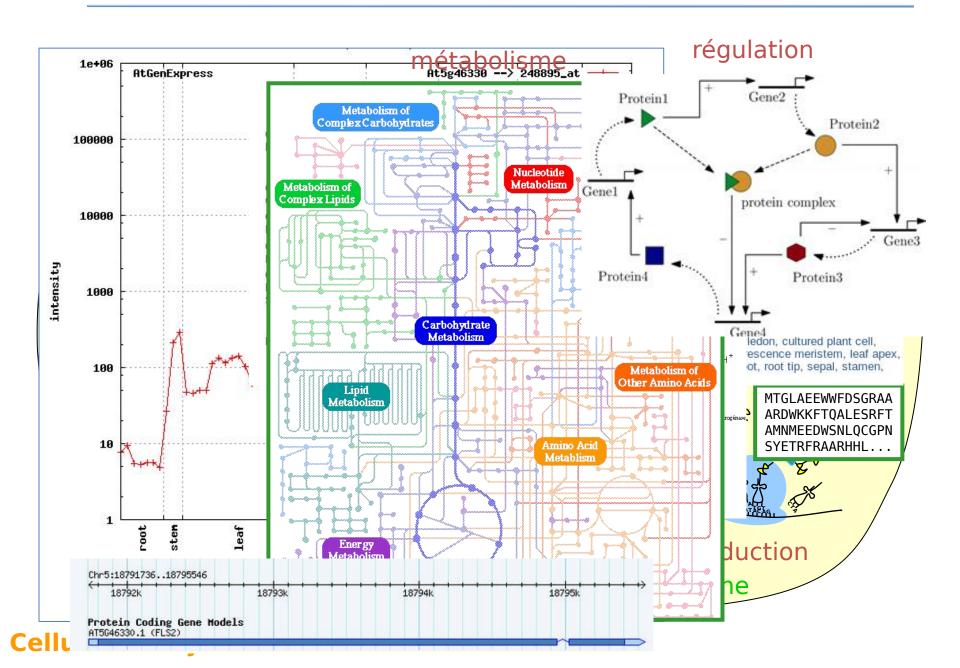
Méthode scientifique



Historique et domaines d'application liés à la bioinformatique

1970 Apparition du terme bioinformatique Disponibilité de séquences de gènes (et du 1er génome complet en 1977, bactériophage phi X174) Comparaison de séquences 1980 Alignement de séguences et recherche de séguences similaires Analyse phylogénétique (basée sur l'alignement de séquences) Prédiction de fonction (par similarité de séquence) Banques de données (de séquences) Débuts de la génomique et génomique comparative ; analyse du contenu d'un génome 1990 (1er génome complet d'organisme vivant à réplication autonome *Haemophilus influenzae*, 1995) Débuts des analyses globales de l'expression des gènes et des protéines Famille de gènes, de protéines, de domaines Prédiction de la structure 3D des protéines Généralisation des approches globales 2000 Traitement de graphes : interactions protéine-protéine, réseau de régulation de l'expression des gènes, réseau métabolique Apprentissage automatique (data mining) Fouille de texte (text mining) Biologie des systèmes : modélisation de systèmes biologiques Intégration de données hétérogènes, visualisation Médecine personnalisée NGS/Séquençage très haut débit Traitement d'images liées à la microscopie 2010 Ethique, confidentialité des données, manipulation du génome Modélisation d'une cellule, d'un organisme, d'une population, d'un écosystème Biologie synthétique

(Quelques) données (mesures et prédictions) et connaissances disponibles

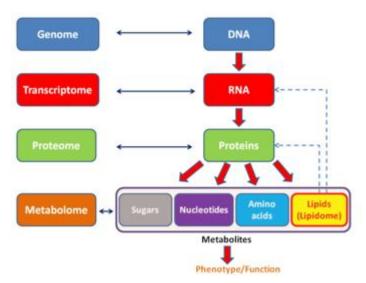


Génome

- séquence(s) nucléique(s) de l'ensemble des chromosomes d'un organisme
- ensemble des gènes d'un organisme

Transcriptome

 ensemble des ARNm ou transcrits présents dans une cellule ou une population de cellules dans des conditions données



source : Wikipedia

Protéome

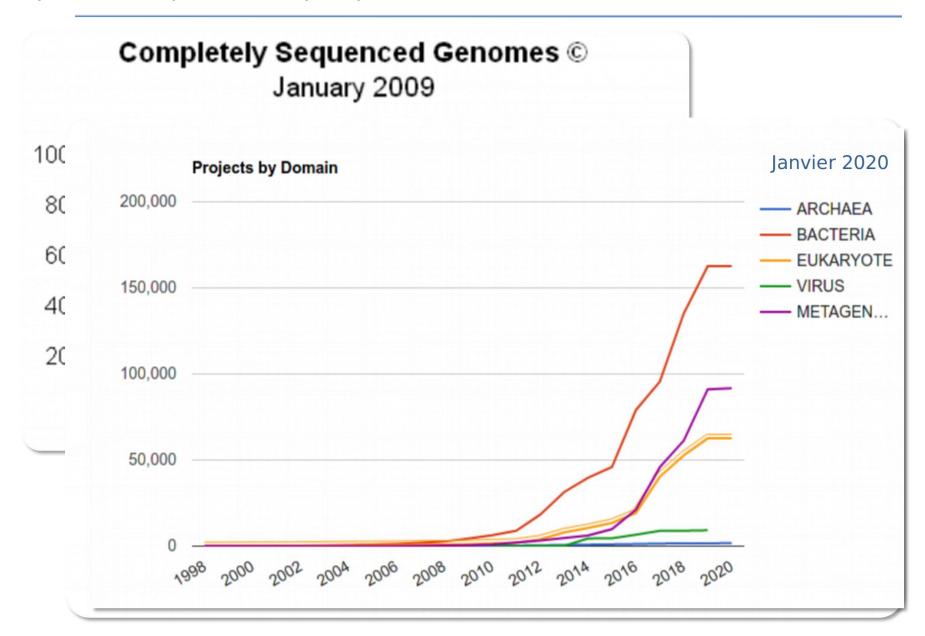
 ensemble des protéines présentes dans une cellule ou une population de cellules dans des conditions données

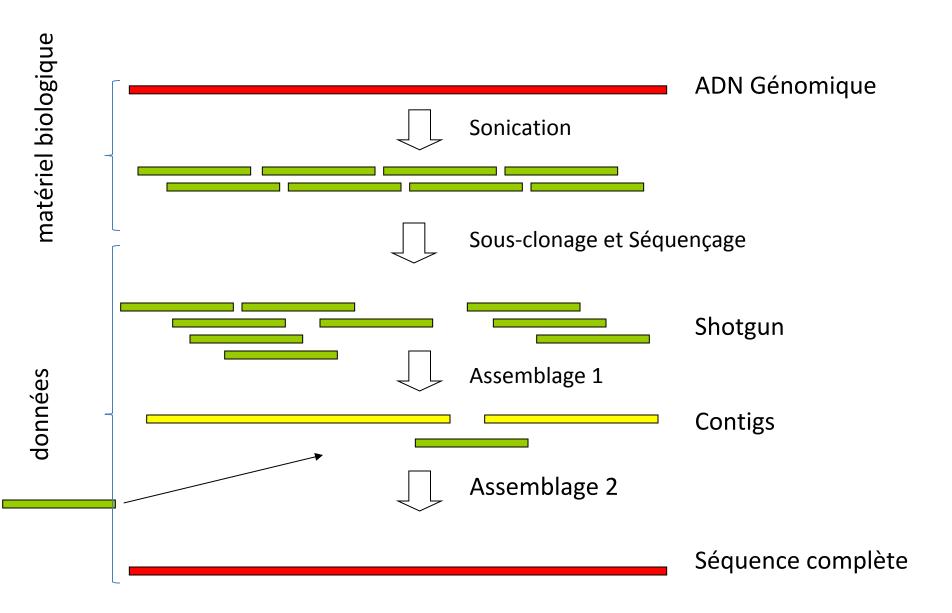
Interactome

- ensemble des intéractions moléculaires pouvant survenir in vivo
- ensemble des intéractions moléculaires dans des conditions données
- ensemble des intéractions au sein d'un organisme : moléculaires, physiques, génétiques, fonctionnelles, ...

Métabolome

- ensemble des métabolites présents dans une cellule ou une population de cellules dans des conditions données
- Exome, lipidome, phénome, régulome, sécrétome, épigénome, méthylome, ...





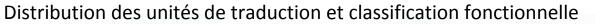
L'analyse manuelle d'une séquence peut s'avérer laborieuse

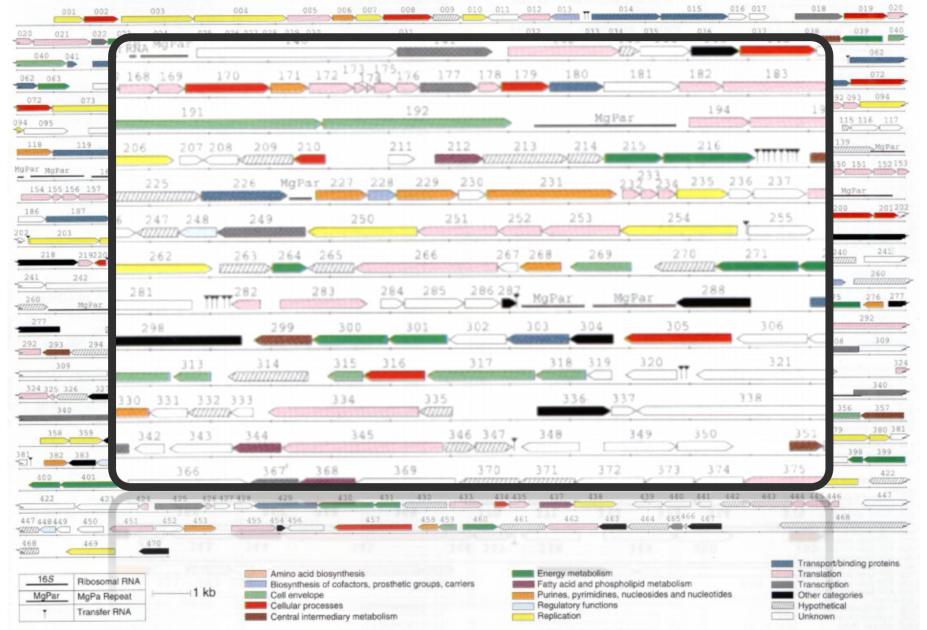
 ${ t TCCTGGCCTACATGTTCTTTGGCAAAGGATCTTCAAAATCAACGGCTCCCGGTGCGGCGATCATCCATTTCTTCGGAGGGATTCACGAGATTT$ ACTTCCCGTACATTCTGATGAAACCTGGCCCTGATTCTCGCAGCCATTGCCGGCGGAGCAAGCGGACTCTTAACATTACGATCTTTAATGCCG GACTTGTCGCGGCAGCGTCACCGGGAAGCATTATCGCATTGATGGCAATGACGCCAAGAGGAGGCTATTTCGGCGTATTGGCGGGTGTATTGG ${\tt TCGCTGCAGCTGTATCGTTCATCGTTTCAGCAGTGATCCTGAAATCCTCTAAAGCTAGTGAAGAAGACCTGGCTGCCGCAACAGAAAAATGC$ ${\sf AGTCCATGAAGGGGAAGAAAAGCCAAGCAGCTGCTTTAGAGGCGGAACAAGCCAAAGCAGAAGCGTCTGAGCTGTCTCCTGAAAGCGC$ TCAGTGTGACCAACACGGCCATTAACAATCTGCCAAGCGATGCGGATATTGTCATCACCCACAAAGATTTAACAGACCGCGCGAAAGCAAAGC TGCCGAACGCGACGCACATATCAGTGGATAACTTCTTAAACAGCCCGAAATACGACGAGCTGATTGAAAAGCTGAAAAGTAATCTTATAGAAA ${\tt CGCTGATTGACAACGGCTACGTGACAGAGGATTACATTAGCAAAATGTTTGACCGTGAAGAAACGTCTTCTACGTTTATGGGGAATTTCATTG$ ${\tt CCATTCCACACGGCACAGAGAGAGCGAAAAGCGAGGTGCTTCACTCAGGAATTTCAATCATACAGATTCCAGAGGGCGTTGAGTACGGAGAGG$ GCAACACGGCAAAAGTGGTATTCGGCATTGCGGGTAAAAATAATGAGCATTTAGACATTTTGTCTAACATCGCCATTATCTGTTCAGAAGAAG ${\tt AAACATTGAACGCCTGATCTCCGCTAAAGCGAAGAAGATTTGATCGCCATTTCAACGAGGTGAACTGACATGATCGCCTTACATTTCGGTGCG$ GGAAATATCGGGAGAGGATTTATCGGCGCGCTGCTTCACCACTCCGGCTATGATGTGGTGTTTTGCGGATGTGAACGAAACGATGGTCAGCCTC ${\tt CAGACCGAGGAGCTGTACCGGCTGATGAATGAGGCGGCGCTCATCACAACAGCTGTCGGCCCGAATGTCCTGAAGCTGATTGCCCCGTCTATC}$ ATATACAGCCATTTAACGGAAGCAGAGCAGAAATCCGTCAGTGAAACGTTAGGTTTTCCGAATTCTGCCGTTGACCGGATCGTCCCGATTCAG $\texttt{CATCATGAAGACCCGCTGAAAGTATCGGTTGAACCATTTTTCGAATGGGTCATTGATGAATCAGGCTTTAAAGGGAAAACACCAGTCATAAAC$ $\operatorname{\mathsf{GGCGCACTGTTTGTTGATGATTTAACGCCGTACATCGAACGGAAGCTGTTTACGGTCAATACCGGACACGCGGTCACAGCGTATGTCGGCTAT$ ${\tt CAGCGCGGACTCAAACGGTCAAAGAAGCAATTGATCATCCGGAAATCCGCCGTGTTGTTCATTCGGCGCTGCTTGAAACTGGTGACTATCTC}$ GTCAAATCGTATGGCTTTAAGCAAACTGAACACGAACAATATATTAAAAATCAGCGGTCGCTTTTAAAATCCTTTCATTTCGGACGATGTGAC ${\tt CCGCGTAGCGAGGTCACCTCTCAGAAAACTGGGAGAAAATGTAGACTTGTAGGCCCGGCAAAGAAAATAAAAGAACCGAATGCACTGGCTGAA$ GGAATTGCCGCAGCACTGCGCTTCGATTTCACCGGTGACCCTGAAGCGGTTGAACTGCAAGCGCTGATCGAAGAAAAGGATACAGCGGCGTAC ${\tt TTCAAGAGGTGTGCGGCATTCAGTCCCATGAACCGTTGCACGCCATCATTTTAAAGAAACTTAATCAATAACCGACCACCCGTGACACAATGT$ CACGGGCTTTTTACTATCTCGCAATCTAGTATAATAGAAAGCGCTTACGATAACAGGGGAAGGAGAATGACGATGAAACAATTTGAGATTGCG ${\sf GCAATACCGGGAGACGGAGTAGGAAAGAGGTTGTAGCGGCTGCTGAGAAAGTGCTTCATACAGCGGCTGAGGTACACGGAGGTTTGTCATTCT}$ ${\tt CCATTAATATGAGACCCGCCAAACAAATGGCAGGCATTACGTCGCCGCTTCTGCATCCAAATGATTTTTGACTTCGTGGTGATTCGCGAGAAC$ AGTGAAGGTGAATACAGTGAAGTTGTCGGGCGCATTCACAGAGGGCGATGATGAAAATCGCCATCCAGAATGCCGTGTTTACGAGAAAAGCGACA GAACGTGTCATGCGCTTTGCCTTCGAATT

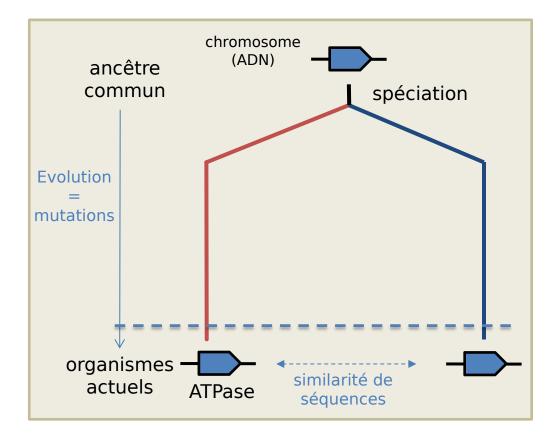
- Annotation
 - régions codantes, régions régulatrice, ...
 - prédiction fonctionnelle
- Reconstruction du réseau métabolique
- Analyse des relations génotype/phénotype
- Analyses évolutives
- Conception de puces d'expression
- Identification de protéine
- Prédiction de structure

- Identification des gènes codant pour :
 - . les ARNr
 - . les ARNt
 - les protéines
- Identification des unités de transcription (promoteur et terminateur)
- Identification des unités de traduction
- Pour les gènes codant pour les protéines, prédiction fonctionnelle par recherche de similarité de séquences (BLAST) et prédiction de fonction ou classification en grandes classes fonctionnelles (ex: biosynthèse des acides aminés, métabolisme énergétique, ...)

Génome de Mycoplasma genitalium







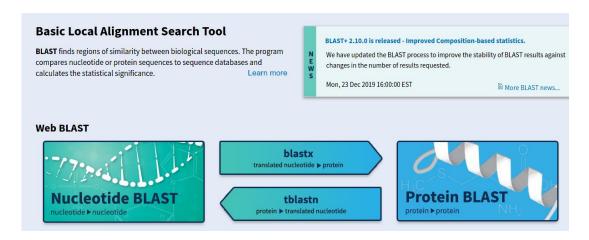
Du temps du séquençage des premiers gènes et génomes

- la conservation/similarité des séquences impliquait des fonctions similaires
- les annotations des gènes caractérisés expérimentalement étaient transférées aux nouveaux gènes/génomes séquencés

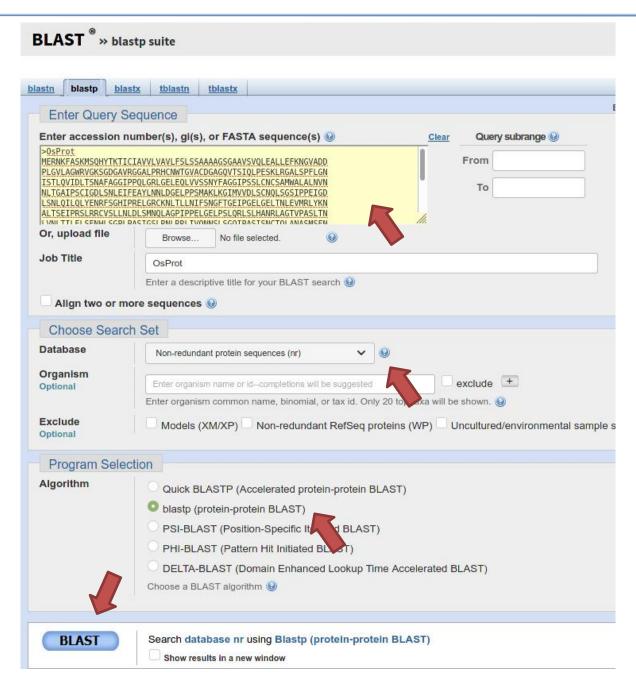
Séquence d'intérêt = Query

Quelles séquences sont proches (suffisamment similaires) et nous indiqueraient la fonction du gène ou de la protéine ?

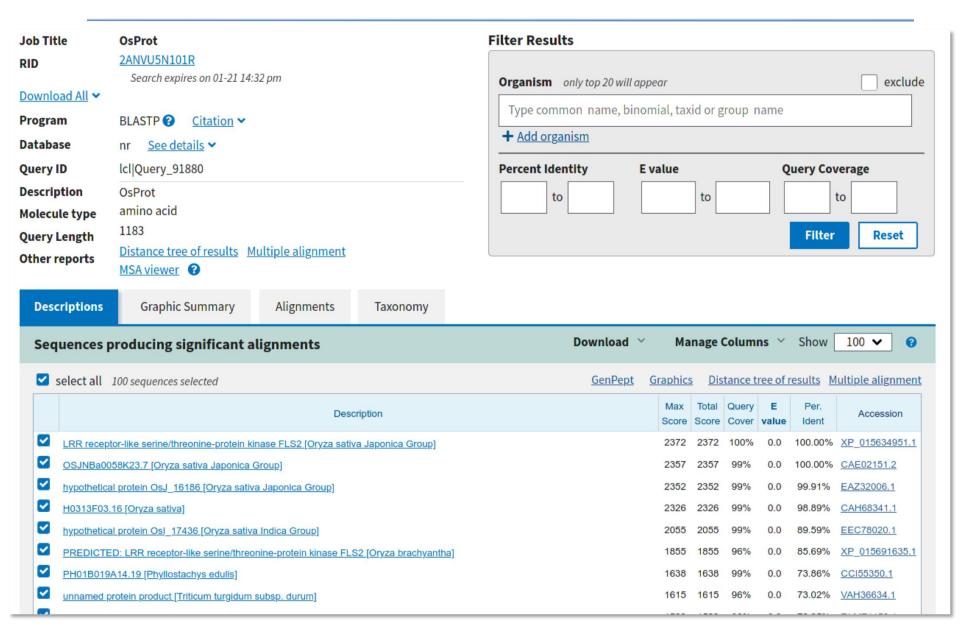
BLAST : recherche de séquences similaires (Hits) par alignement local de la séquence query avec les séquences d'une banque



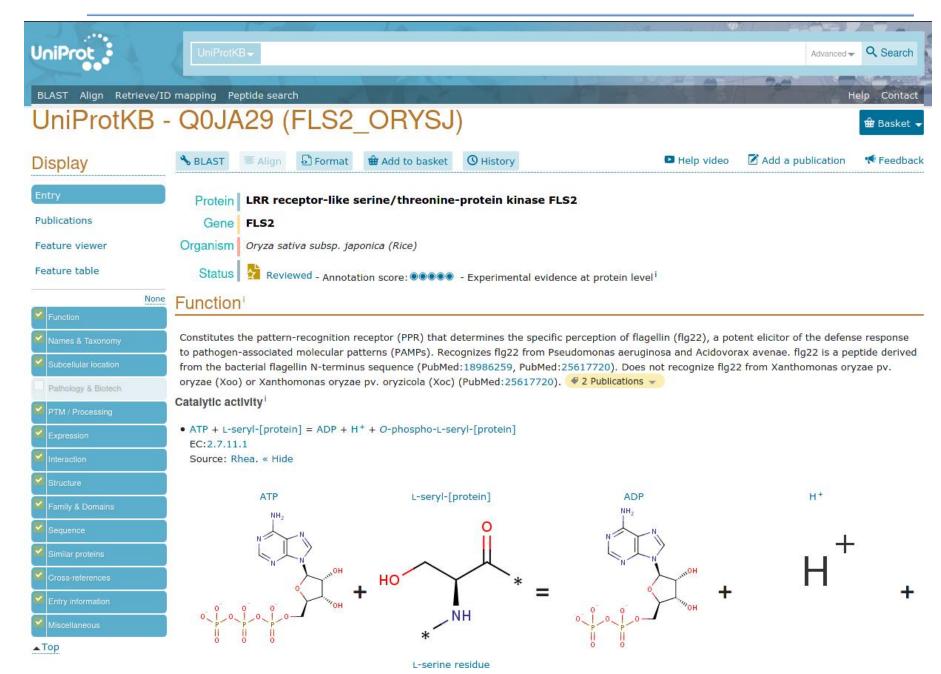
BLAST formulaire de requête



BLAST résultats



Banque de séquences protéiques : UniProt



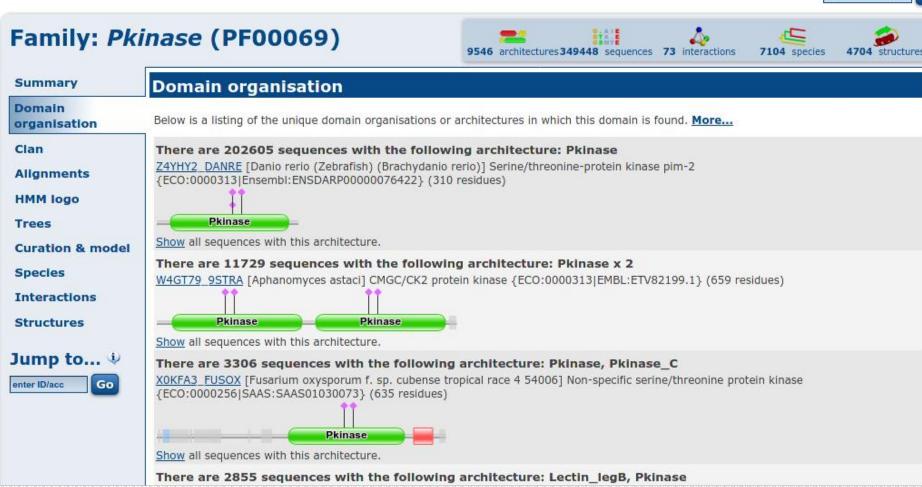
- Pression de sélection → conservation de séquence
- Totalité de la séquence mais plus souvent certaines régions → domaines proteiques
 - ex : domaine de liaison à l'ADN, domaine d'interaction avec une autre protéine
- Banques de domaines protéiques
- Méthode de détection des domaines présents sur une séquence donnée

Banques de domaines

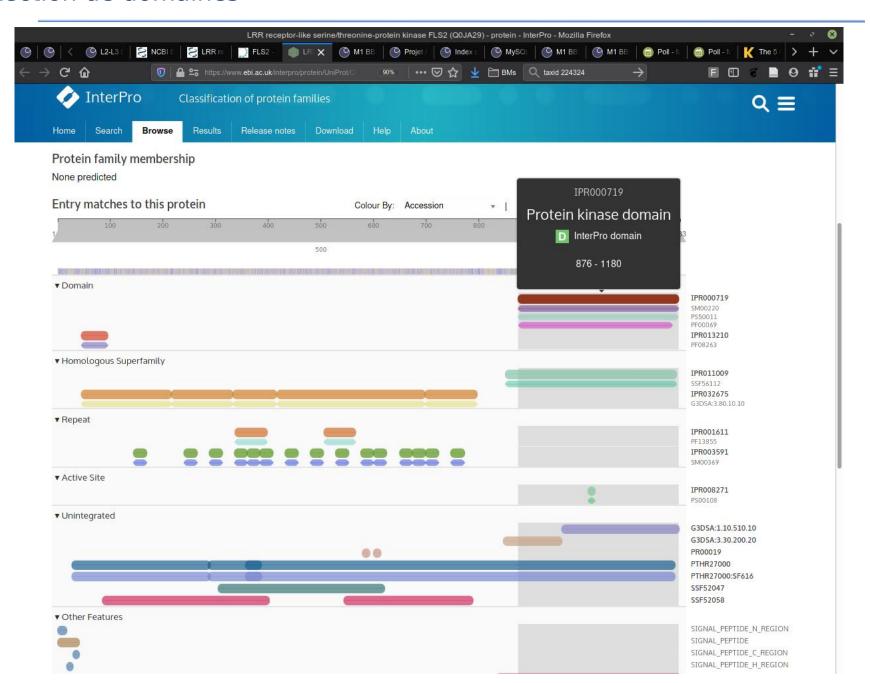


HOME | SEARCH | BROWSE | FTP | HELP | ABOUT





Détection de domaines



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



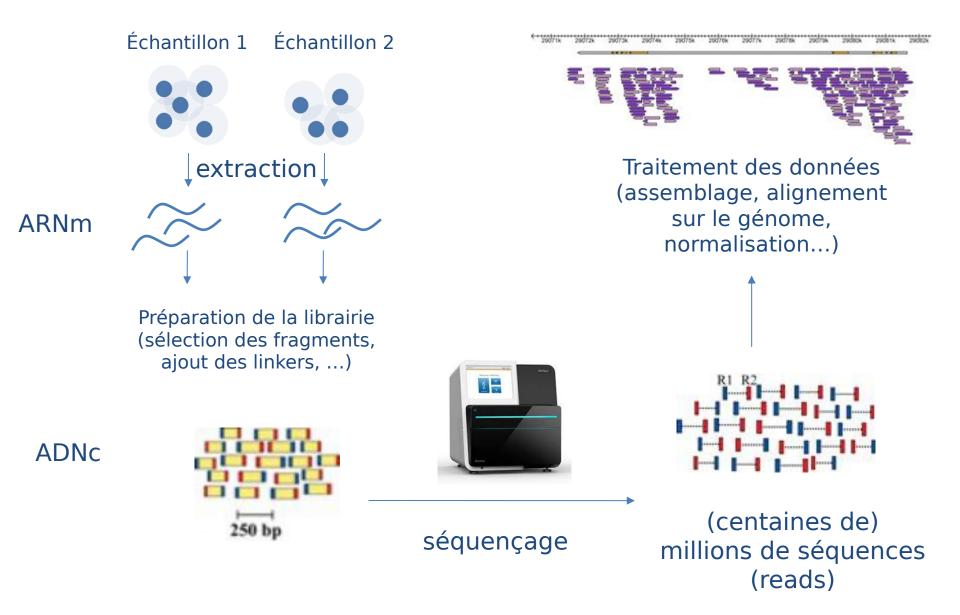
Accès au niveau d'expression de milliers de gènes simultanément (potentiellement l'ensemble des gènes d'un organisme)

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

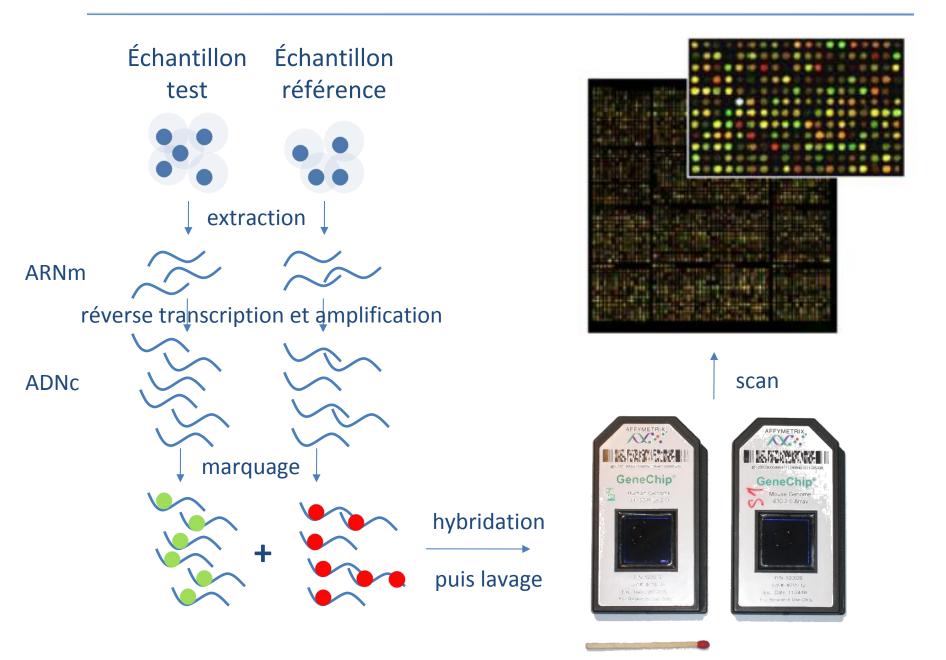
Données d'expression des gènes obtenues par :

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

Transcriptome : acquisition des données (RNAseq)

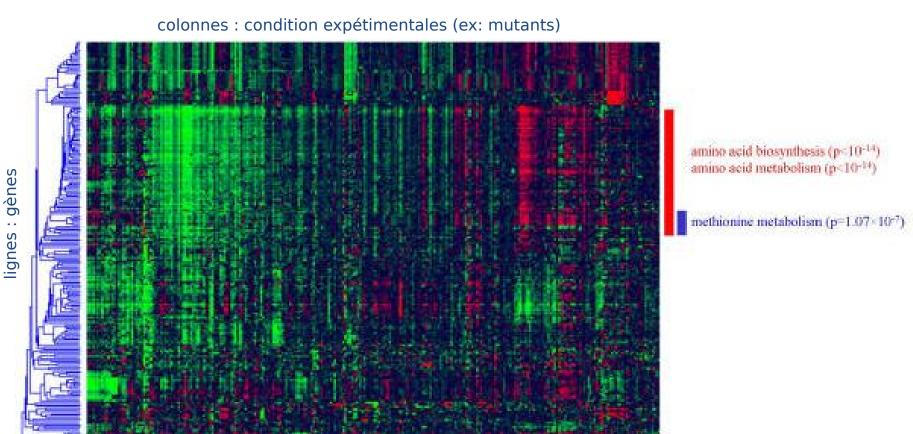


Transcriptome : acquisition des données (microarray)



Transcriptome : gènes co-exprimés

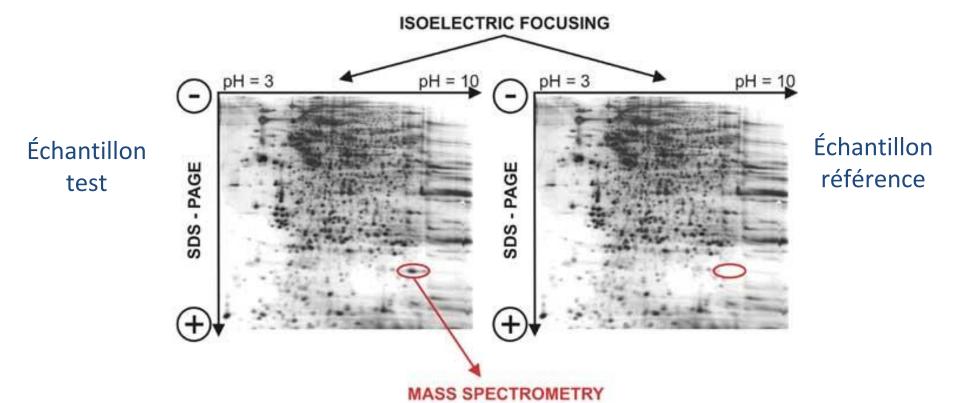
- Motivation : les gènes ayant des profils d'expression similaires sont potentiellement corégulés et participeraient donc à un même processus biologique
- But : regrouper les gènes impliqués dans un même processus biologique



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

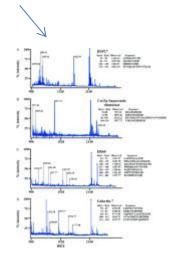


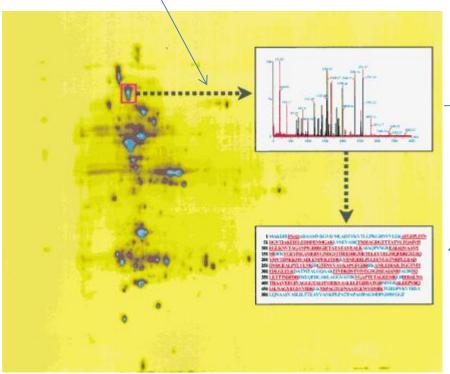
Protéomique : Identification de protéine

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

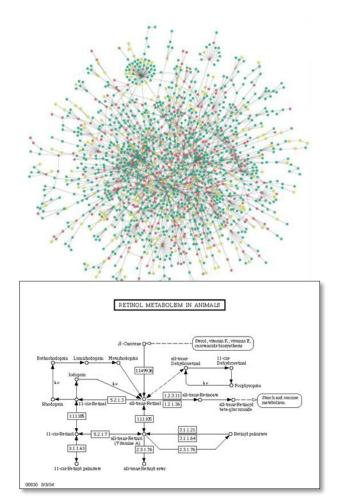


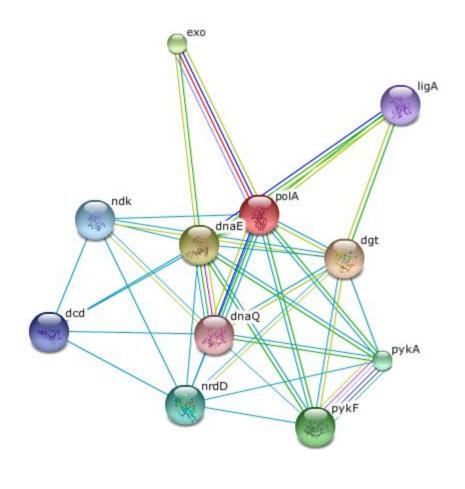


Réseaux de gènes et de protéines

Réseaux:

- d'interactions protéine protéine, génétiques, fonctionnelles, ...
- de régulation des gènes
- métabolisme (enzymes substrats)
- transduction du signal



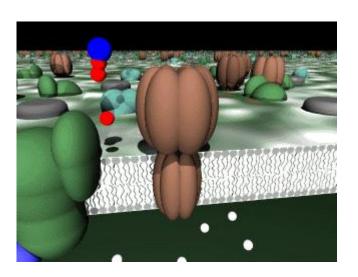


Biologie des systèmes

Intégration et synthèse des connaissances

- modélisation d'un système
 - processus biologique (respiration)
 - organite (mitochondrie)
 - cellule
 - population
 - écosystème





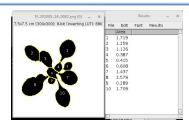
A terme : simulation d'une cellule/organisme/population/écosystème et prédiction de son comportement

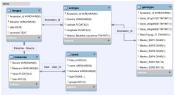
Des observations au modèle

- observations → mesures
- stockage → élaboration d'un schéma de base de données et création de la base de données
- analyses statistiques + recherche d'informations complémentaires (Web)
 - → interprétation
- modélisation → modèle mathématique (réseau de pétri)
- hypothèses et simulations

Concepts et méthodes abordés dans cette UE

- Traitement d'images
 - introduction au traitement d'images
 - segmentation
 - . macros
- Bases de données
 - introduction aux bases de données
 - conception d'un schéma de base de données
 - . utilisation (requêtes SQL)
- Traitement de données
 - des statistiques pour des questions biologiques
 - environnement R
 - graphiques corrélation tests statistiques
- Bioanalyse
 - apperçu de ressources disponibles
 - banques de données publiques (ex: UniProt)
 - + serveurs d'analyses (ex: BLAST)
 - annotations existantes, recherche de domaines sur une séquence, recherche de séquences similaires
 - synthèse des connaissances et observations → esprit critique
- Modélisation
 - introduction à la biologie des systèmes et à la modélisation
 - validation ou remise en question d'une hypothèse / prédictio
 - propriétés émergentes
 - réseau de pétri





association with Gene At5q46330

