Génomique comparative

Nadia El- Mabrouk

I. Introduction

Les génomes évoluent par:

- Mutations locales: Au niveau de la séquence; substitutions, insertions, suppressions de nuc.

- Mutations globales: Au niveau du génome; insertions, suppressions, duplications, déplacements de gènes ou de fragments de chromosomes

Pour étudier les mutations globales:

- Exploiter l'information contenue dans tout le génome.
- Considérer la structure générale du génome (linéaire/circulaire, uni-chromosomique/multi-chromosomique).
- Représenter un chromosome par un ordre de gènes (ou autres éléments constitutifs, ou blocs conservés).
- Comparer deux génomes revient à comparer des ordres de gènes (ou des ordres de blocs).

Mutations globales

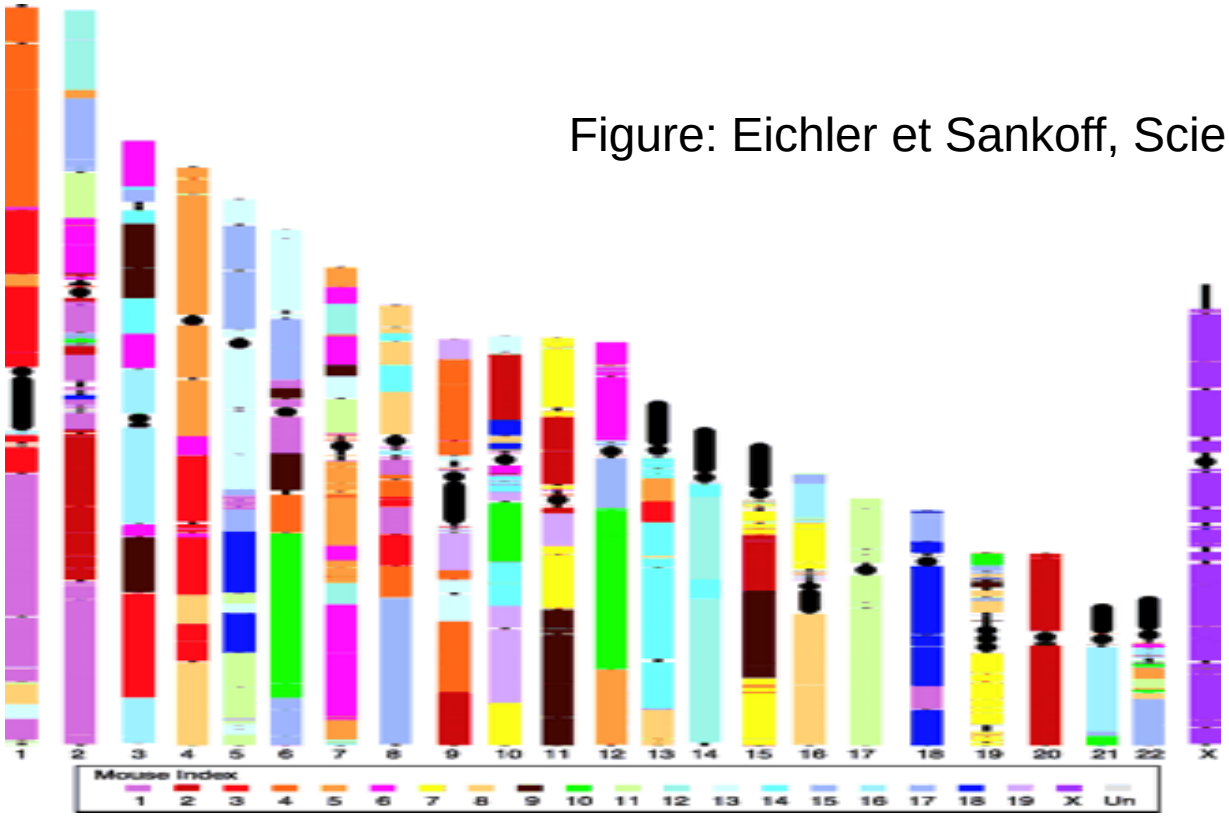


Figure: Eichler et Sankoff, Science (2003)

Conserved synteny blocks from the mouse genome (MGSCv. 3.0) are overlaid on human chromosomes (April 2003, assembly). All conserved sytenic blocks >10 kb are shown.

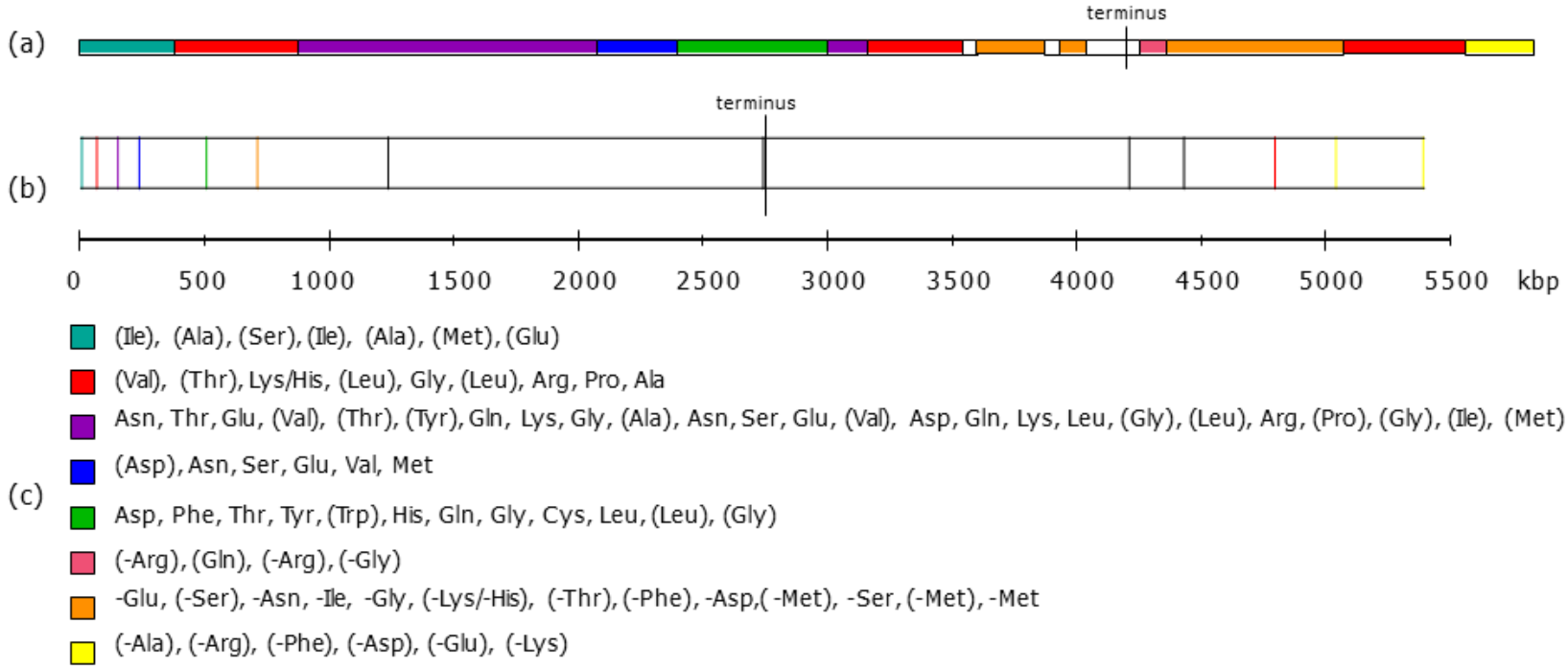
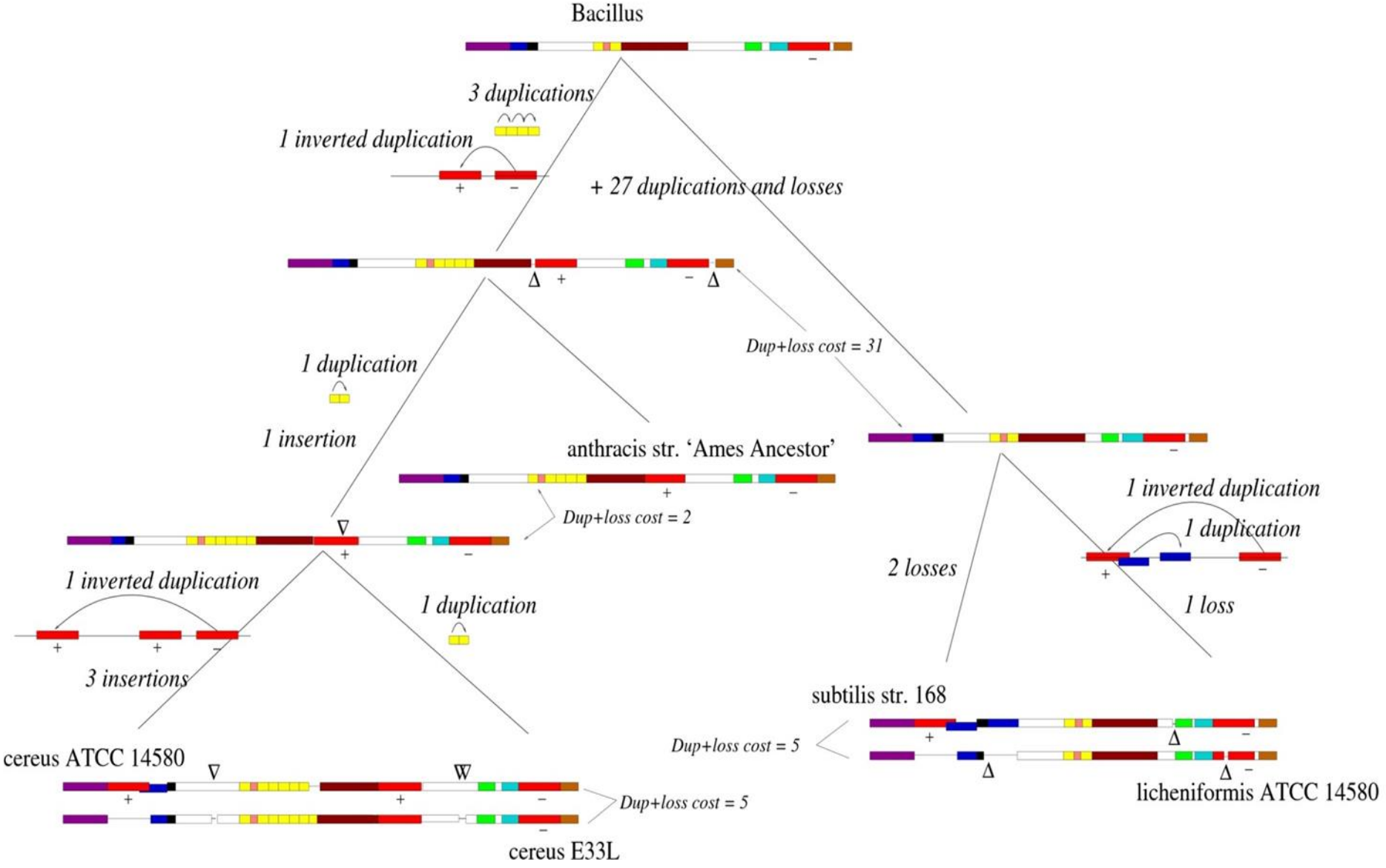
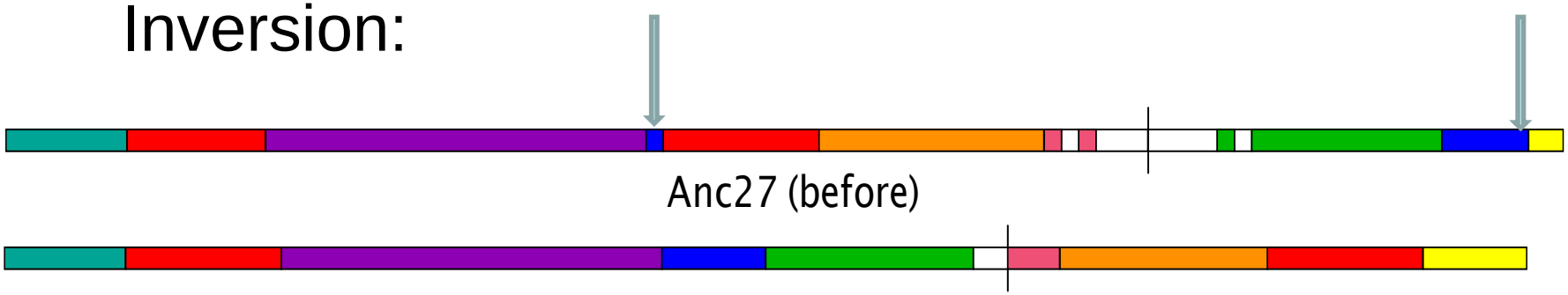


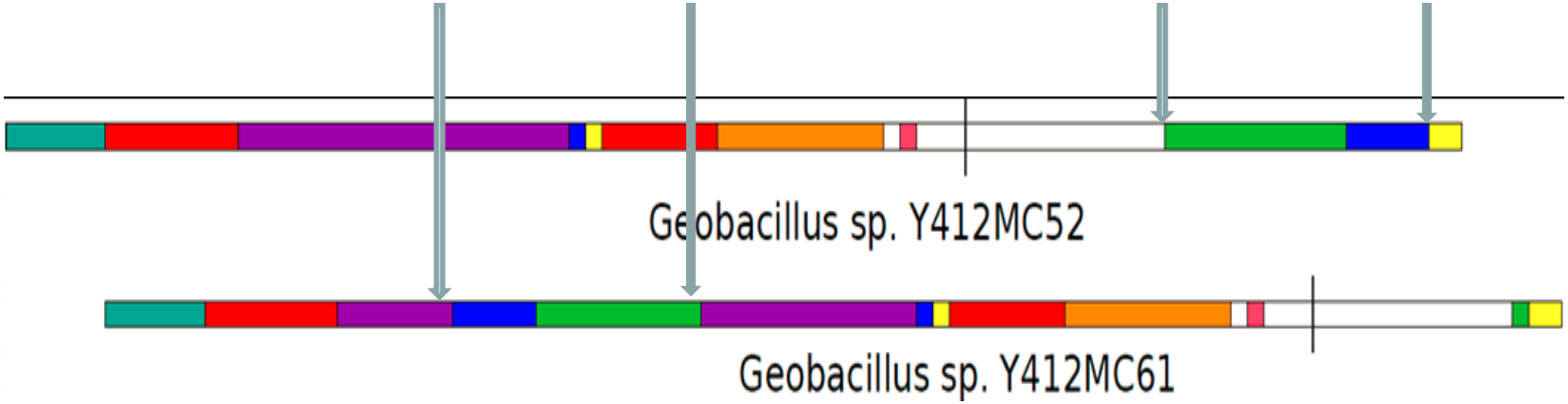
Figure 3: (a) Representation of the *Bacillus cereus* ATCC 14579 genome. (b) Locations of the tRNA gene blocks on the whole genome of *Bacillus cereus* ATCC 14579. Black bars represent the white variable blocks. (c) Description of the consensus sequence of tRNA genes contained in each syntenic block. A slash (/) between two tRNA genes indicates that one or the other can be found at that position. The tRNA genes inside parentheses can be absent from the block in some strains.


Bacillus
3 duplications
1 inverted duplication
+ 27 duplications and losses
Dup+loss cost = 31
1 duplication
1 insertion
anthracis str. 'Ames Ancestor'
Dup+loss cost = 2
1 inverted duplication
1 duplication
3 insertions
cereus ATCC 14580
Dup+loss cost = 5
cereus E33L
1 inverted duplication
1 duplication
2 losses
1 loss
subtilis str. 168
Dup+loss cost = 5
licheniformis ATCC 14580

Inversion:

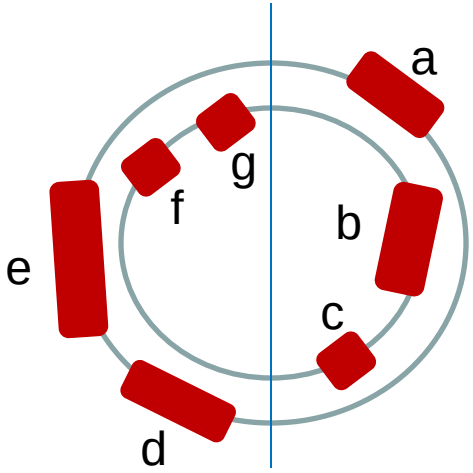


Transposition inversée:

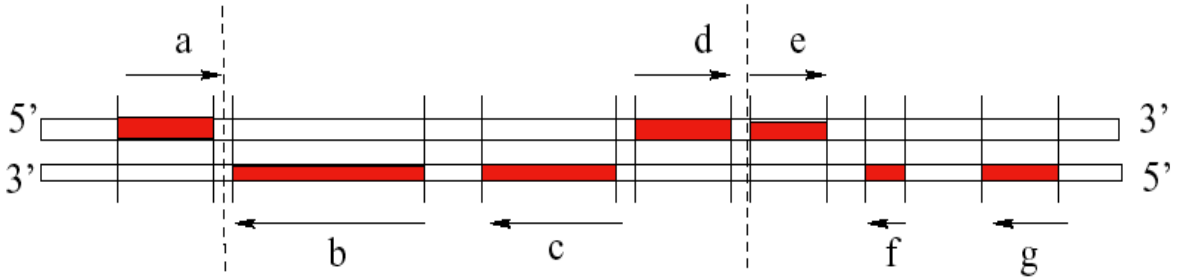


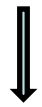
Types de génomes

1. Génome circulaire
   1. Ordre des gènes signé
   2. Non signé



2. Génome linéaire
   1. 1 ou plusieurs chromosomes
   2. Signé
   3. Non signé





+a -b -c +d +e -f -g

Types de mutations génomiques

- Réarrangements Intra-chromosomiques:

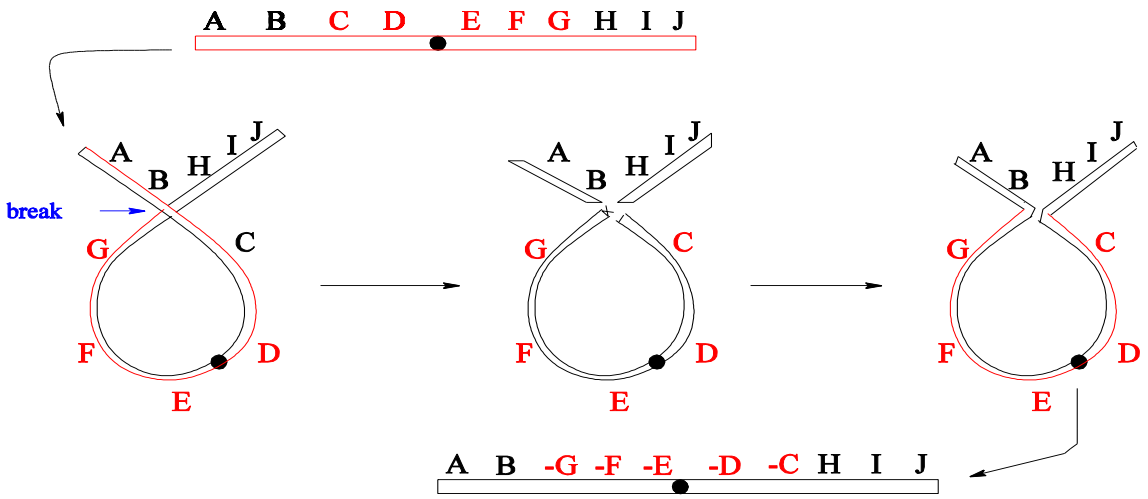
  - Inversion:

a b c d e f g h i j

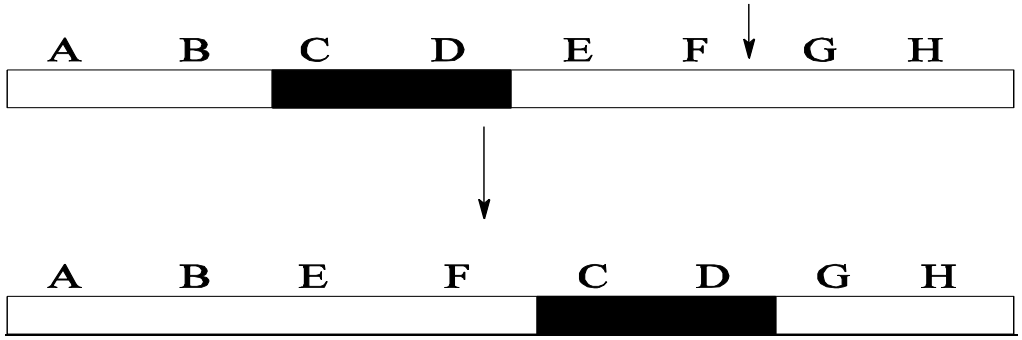
↓

a b -e -d -c f g h i j

Origine possible:
Erreur de réplication



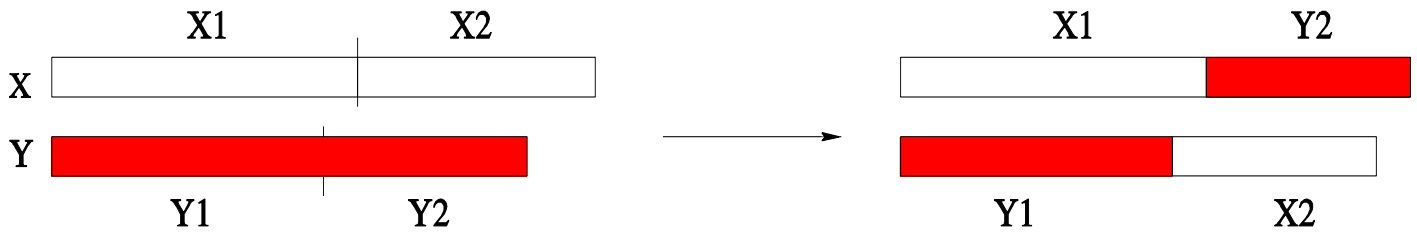
- Transposition: Segment supprimé et réinséré à un autre endroit dans le génome



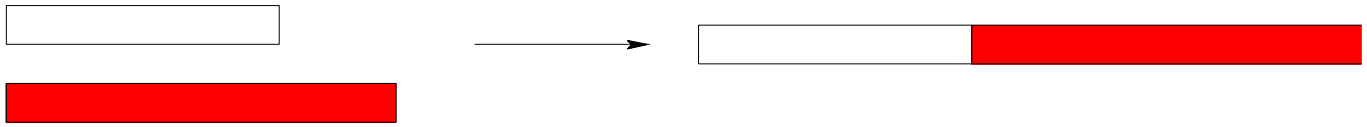
Réarrangements inter-chromosomiques:

- Translocation, fusion, fission

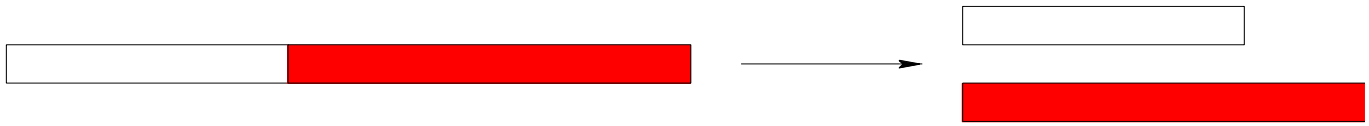
Translocation réciproque:



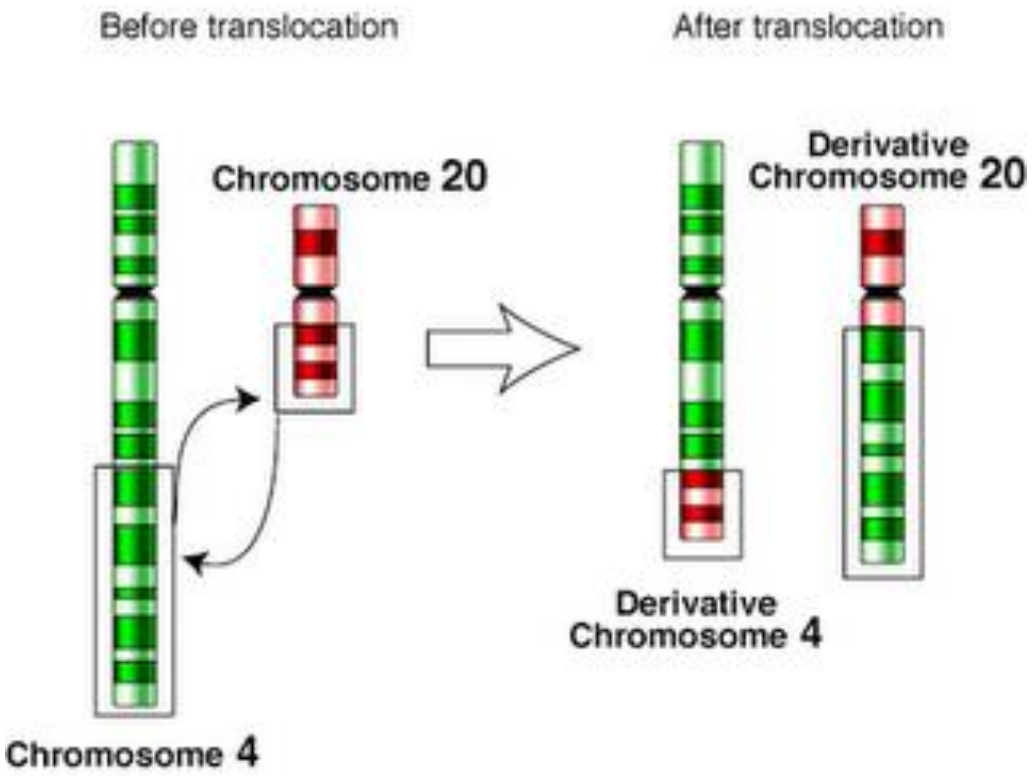
Fusion:



Fission:



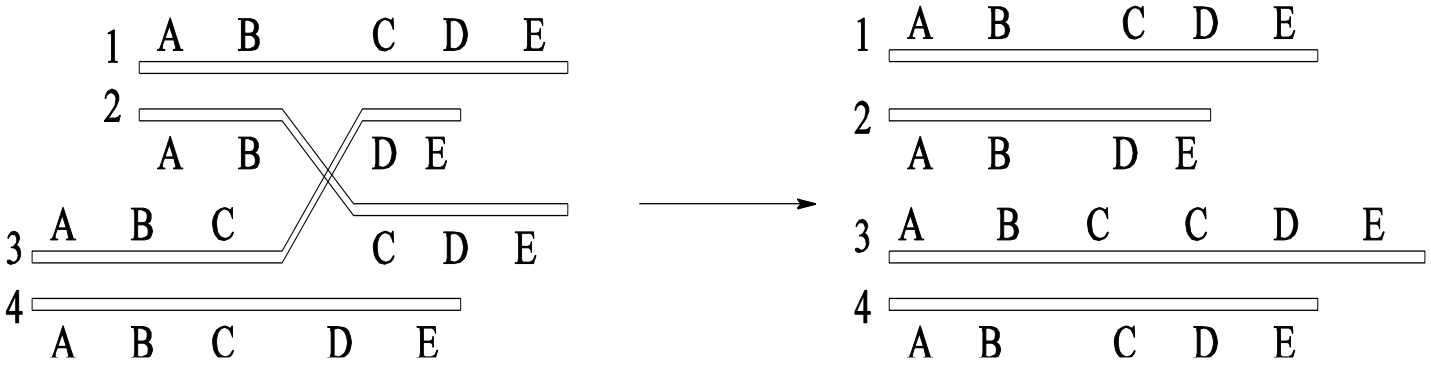
Translocation



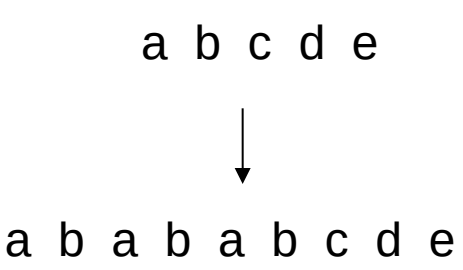
http://smabiology.blogspot.com/

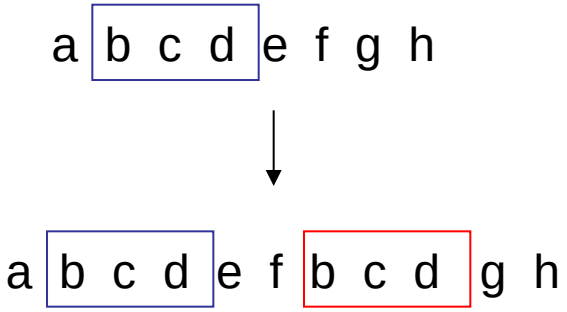
Opérations modifiant le contenu

- Pertes (inactivation, dégradation, élimination). Origine possible: cross-over inégal –> duplication locale et suppression

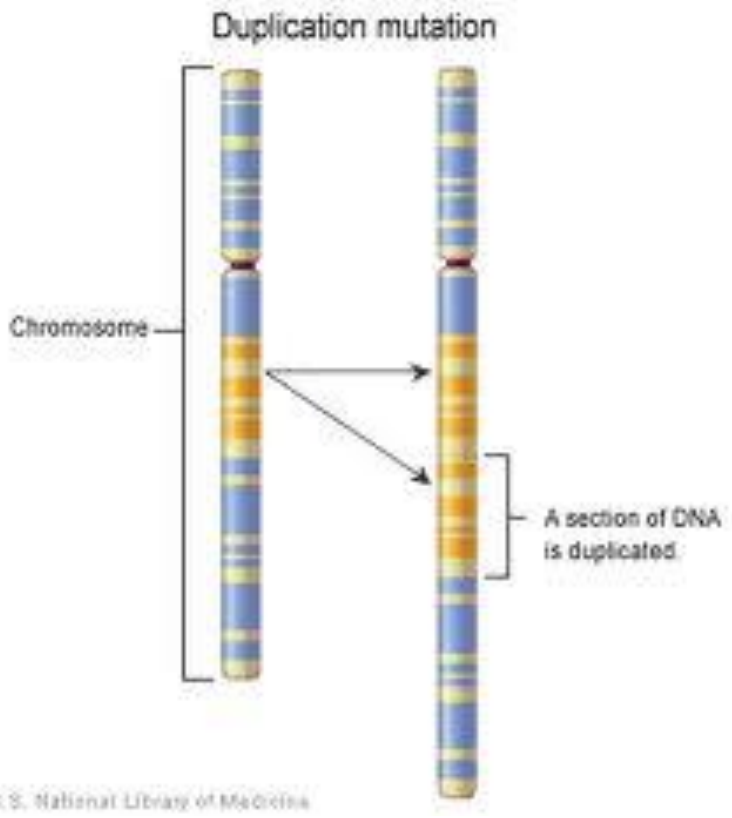


- Duplications (en tandem ou transposées)



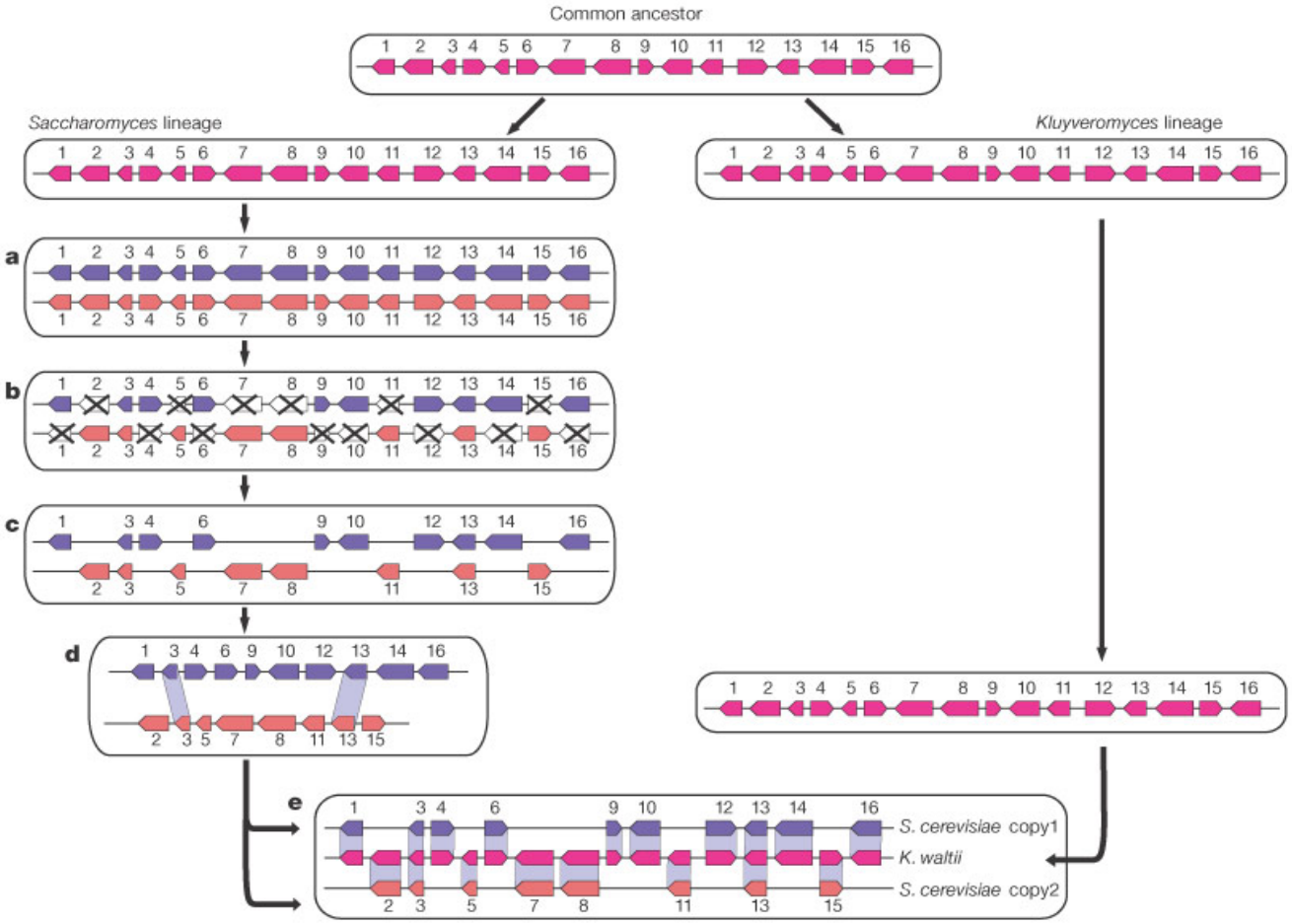


Duplication, Délétion



http://www.daviddarling.info/encyclopedia/D/duplication.html

Duplication de génome

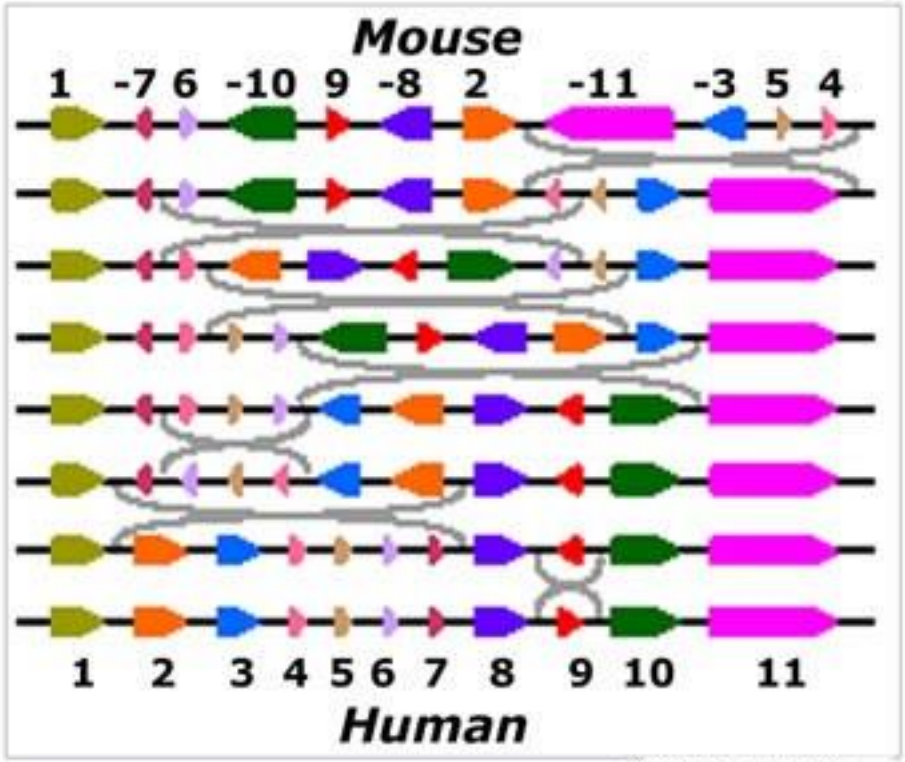


Model of WGD followed by massive gene loss predicts gene interleaving in sister regions. From Manolis Kellis, Bruce W. Birren and Eric S. Lander; *Nature* **428**, 617-624, 2004

II. Distance d'inversion

Deux génomes G et H contenant les mêmes gènes mais dans un ordre différent.

Distance d'inversion entre G et H: Nombre minimal d'inversions pour passer de G à H.



Biologists have found that the related genes in man and mouse are not chaotically distributed over the genomes, but form ''conserved blocks' instead. These conserved blocks reveal the genetic organization of the common ancestor of human and mouse, allowing Pevzner and Tesler to reconstruct a rearrangement scenario of man-mouse evolution. Genomic sequences reveal at least 11 synteny blocks (where human and mouse genes are in the same order) of one million DNA letters or longer on the X chromosome. They provide evidence of at least 7 inversions (a type of rearrangement) which emanate from a common ancestor in the middle. Two of the 11 blocks show evidence of extensive micro-rearrangements. (Graphic by Glenn Tesler, UCSD)

8 7 6 5 4 3 2 1 11 10 9

8 7 1 2 3 4 5 6 11 10 9

4 3 2 1 7 8 5 6 11 10 9

4 3 2 8 7 1 5 6 11 10 9

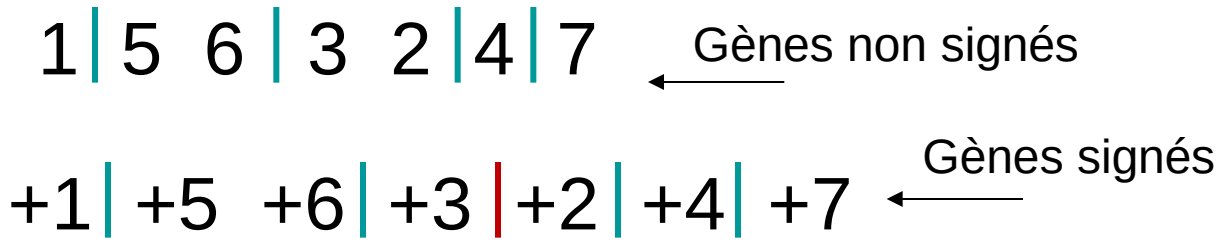
Réduction: Comment transformer une permutation en l'identité?

Bibliographie:

- *Kececioglu et Sankoff, 1993:* Première heuristique, gènes non signés
- *Caprara 1997:* Problème NP-difficile pour les gènes non signés
- *Hannenhalli et Pevzner, 1995*: Algo polynomial pour les gènes signés
- *Kaplan, Shamir, Tarjan,1999; Bader, Moret, Yan, 2001:* optimisations, algo linéaire pour calculer la distance et quadratique pour trouver un scénario d'inv.
- *Bergeron 2001; Bergeron, Mixtacki, Stoye 2005:* Représentations plus simples du problème
- …

Points de cassure

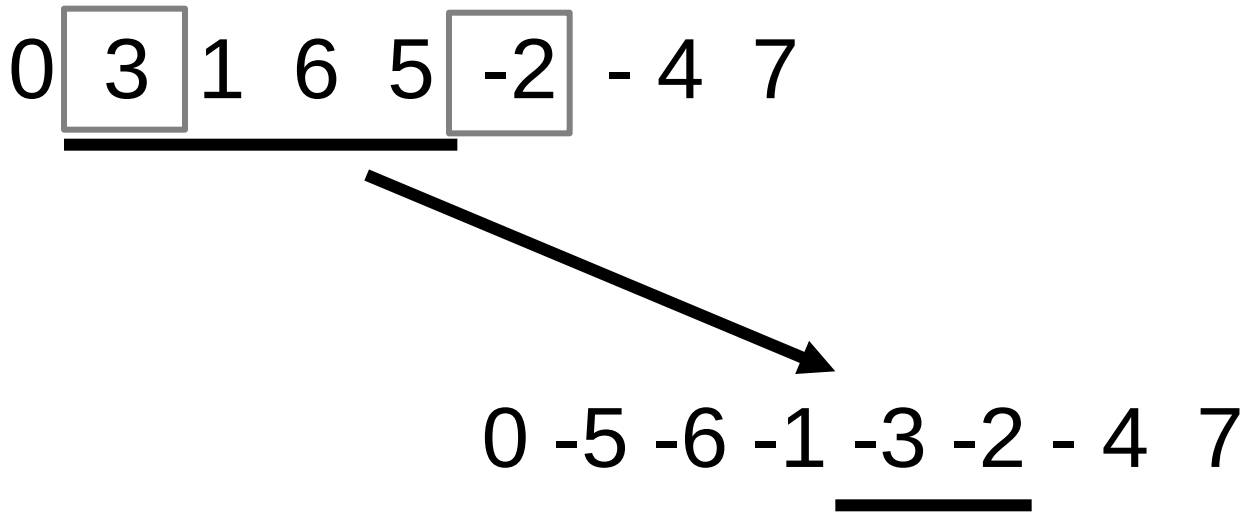
- Distance de points de cassures (Breakpoints)



- *i* • *i+1* *ou* *–(i+1)* • *–i* : Adjacences
- Sinon: Breakpoint.

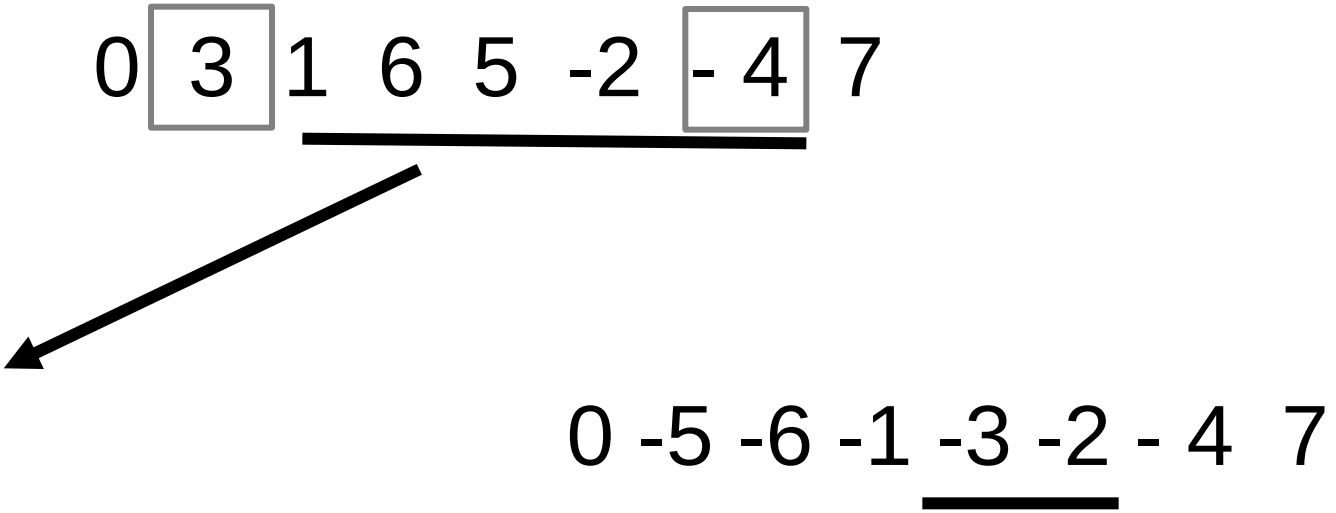
Inversion

- Une inversion d'un intervalle change l'ordre et le signe des gènes dans l'intervalle



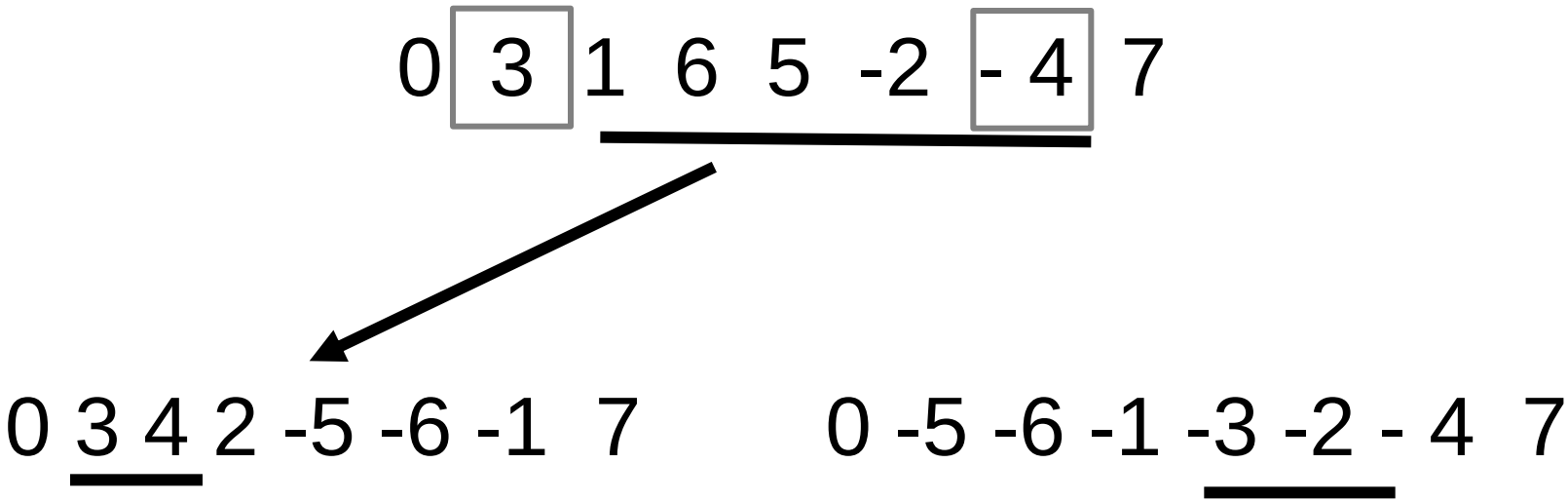
Inversion

- Une inversion d'un intervalle change l'ordre et le signe des gènes dans l'intervalle



Inversion

- Une inversion d'un intervalle change l'ordre et le signe des gènes dans l'intervalle

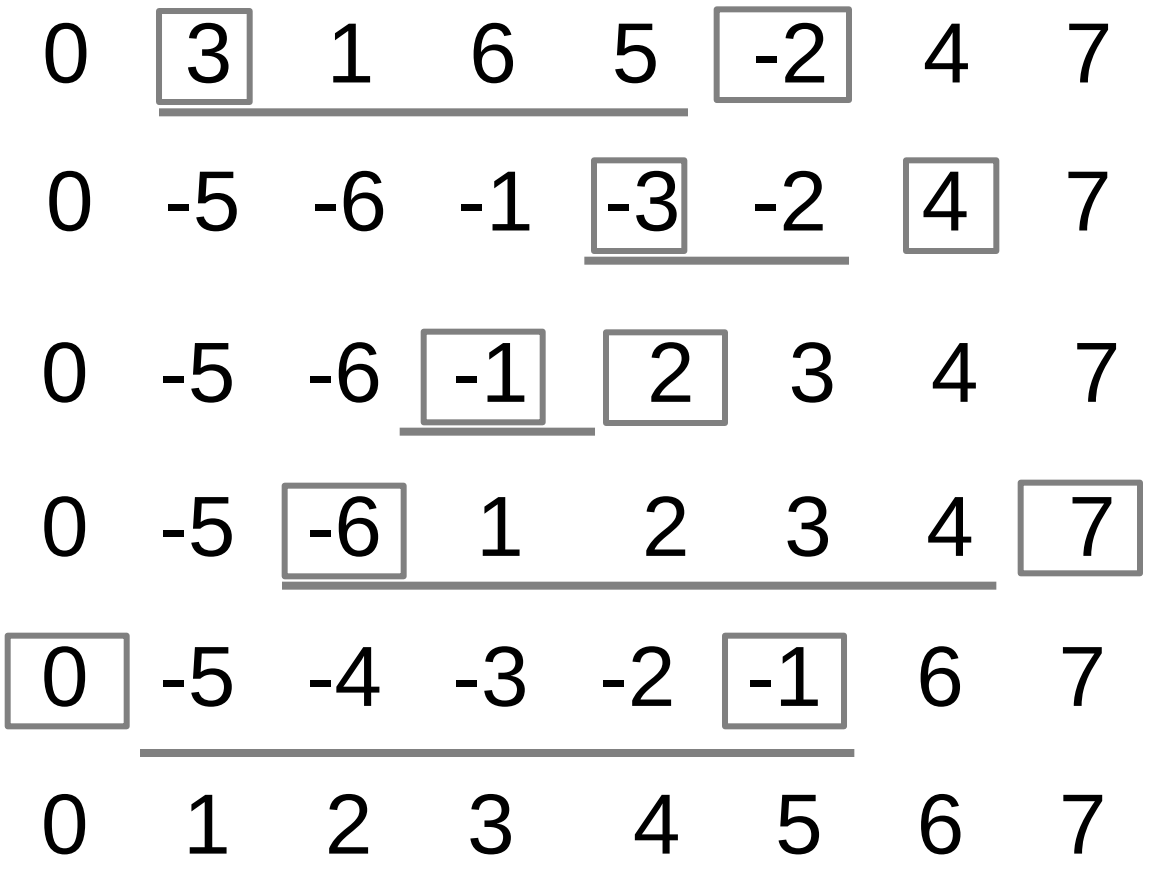


0 3 1 6 5 -2 - 4 7

0 -5 4 -3 -2 -1 6 7

- Une **paire orientée** est une paire consécutive de gènes de signes différents.
- Algorithme simple: Choisir, à chaque étape, une paire orientée (π_i, π_j)
  - Si $\pi_i + \pi_j = +1$, $(\pi_i\ \pi_{i+1}\ \ldots\ \pi_{j-1})\pi_j$
  - Si $\pi_i + \pi_j = -1$, $\pi_i\ (\pi_{i+1}\ \ldots\ \pi_{j-1}\ \pi_j)$
- Une inversion créant une adjacence agit nécessairement sur une paire orientée.

Mais pas toujours possibles, et pas toutes équivalentes.



5 inversions

0 3 1 6 5 -2 4 7

0 -5 -6 -1 -3 -2 4 7

0 -5 -6 -1 2 3 4 7

0 -5 -6 1 2 3 4 7

0 -5 -4 -3 -2 -1 6 7

0 1 2 3 4 5 6 7

0 3 1 6 5 -2 4 7

0 -5 -6 -1 -3 -2 4 7

0 -5 -6 -1 2 3 4 7

0 -5 -6 1 2 3 4 7

0 3 1 6 5 -2 4 7

0 -5 -6 -1 -3 -2 4 7

0 -5 -6 -1 2 3 4 7

0 -5 -6 1 2 3 4 7

0 3 1 6 5 -2 4 7

0 -5 -6 -1 -3 -2 4 7

0 -5 -6 -1 2 3 4 7

0 1 6 5 2 3 4 7

Impossible de continuer

0	3	1	6	5	-2	4	7
0	-5	-6	-1	-3	-2	4	7

0	3	1	6	5	-2	4	7
0	-5	-6	-1	-3	-2	4	7

0 3 1 6 5 -2 4 7

0 -5 -6 -1 -3 -2 4 7

0 -5 -4 2 3 1 6 7

0 -1 -3 -2 -4 5 6 7

0 -1 -3 -2 4 5 6 7

0 -1 2 3 4 5 6 7

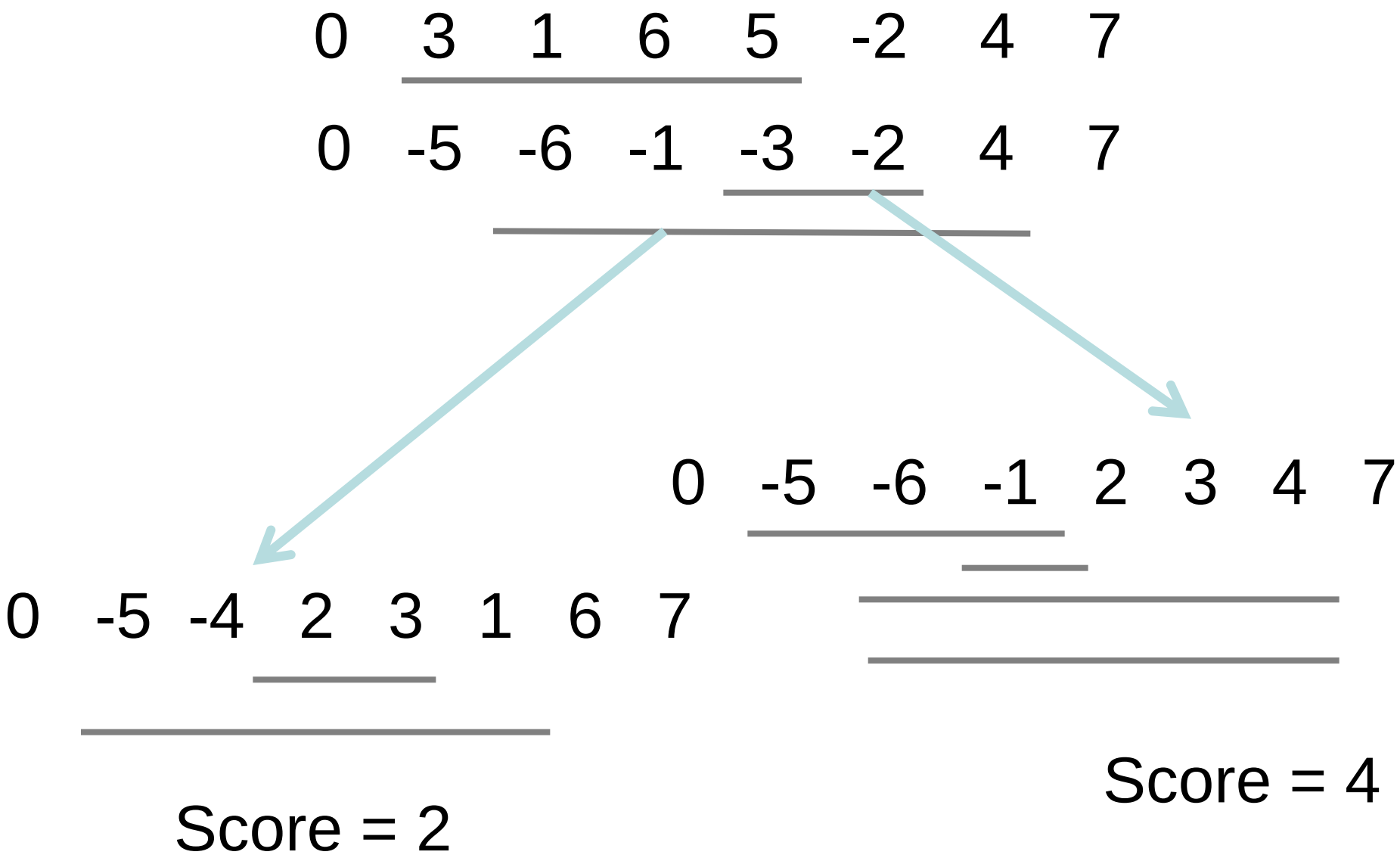
0 1 2 3 4 5 6 7

6 inversions au lieu de 5: Pas minimal

Résultat, Bergeron 2001

- Le score d'une inversion est le nombre de paires orientées dans la permutation résultante.

Algorithme: Choisir, à chaque étape, une paire orientée (π_i, π_j) de score maximal.


0 3 1 6 5 -2 4 7
0 -5 -6 -1 -3 -2 4 7
0 -5 -6 -1 2 3 4 7
0 -5 -4 2 3 1 6 7
Score = 2
Score = 4

Résultat, Bergeron 2001

- Le score d'une inversion est le nombre de paires orientées dans la permutation résultante.

Algorithme: Choisir, à chaque étape, une paire orientée (π_i, π_j) de score maximal.

Théorème: Si Algorithme applique k inversions à une permutation π donnant lieu à une permutation π', alors

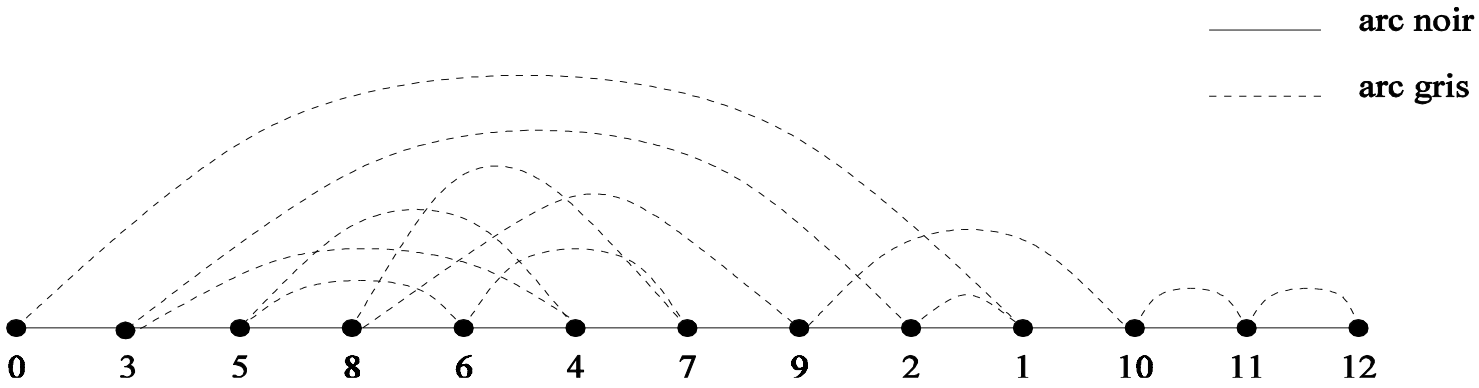
$$d(\pi) = d(\pi') + k.$$

Mais on est bloqué si on n'a pas de paire orientée!

Graphe de points de cassure,gènes non signés (Bafna 1995)

G: 0 3 5 8 6 4 7 9 2 1 10 11 12

H: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12



- Décomposition maximale en c cycles alternés d'arcs disjoints
- d(G,H): distance d'inversion; b: nb d'arcs noirs (gènes)

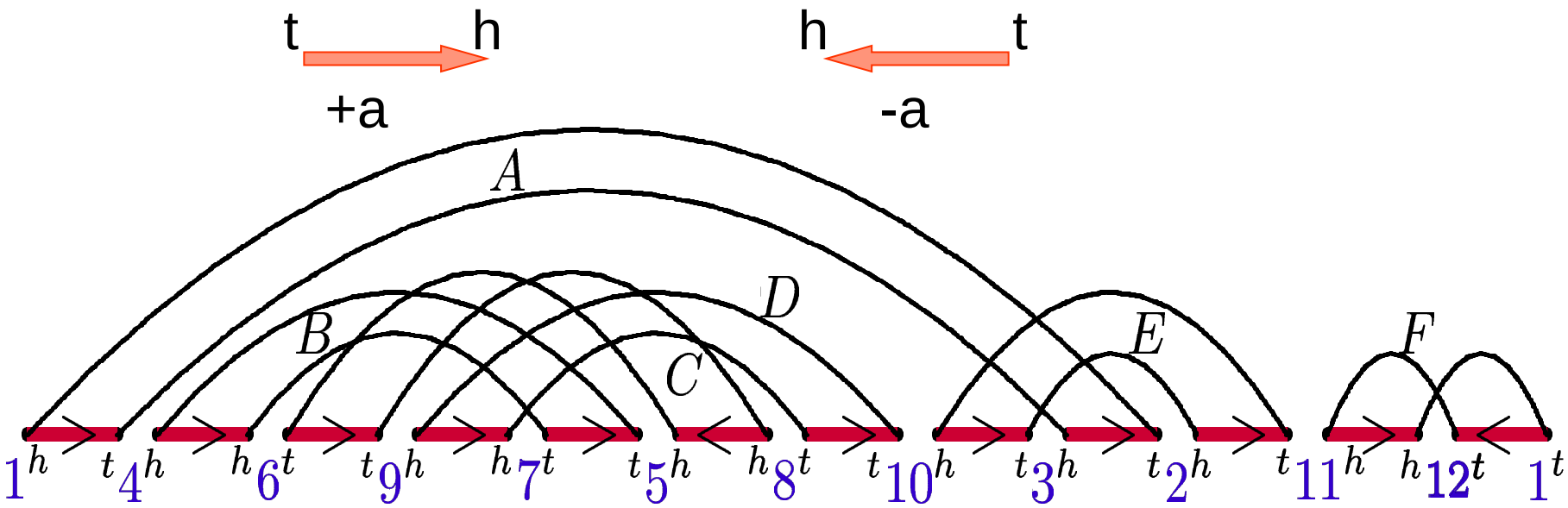
$$d(G,H) \geq b - c$$

- Problème de la décomposition d'un graphe en un maximum de cycles disjoints: NP-difficile

Gènes signés – Graphe de Hannenhalli et Pevzner (1995)

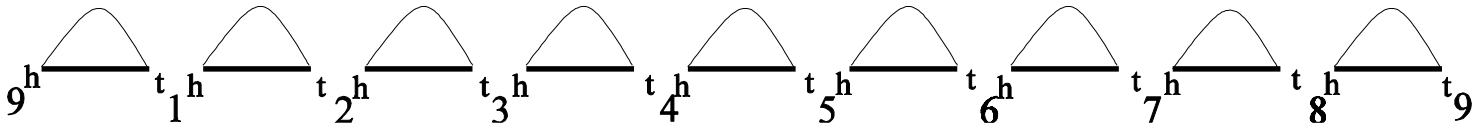
G = +1 +4 -6 +9 -7 +5 -8 +10 +3 +2 +11 -12

H = +1 +2 +3 +4 +5 +6 +7 +8 +9 +10 +11 +12



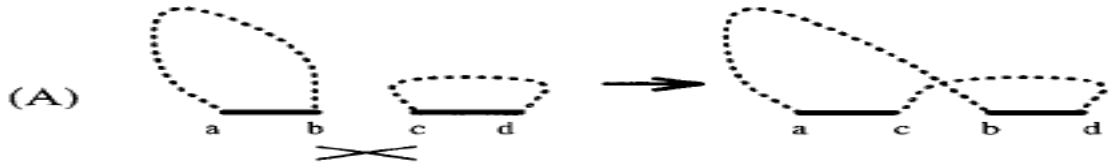
Si génome non-circulaire, rajouter des bornes fictives

Nombre de cycles maximal lorsque les deux génomes sont identiques

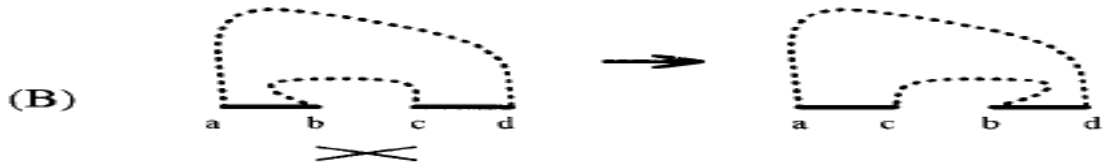


Inversions possibles:

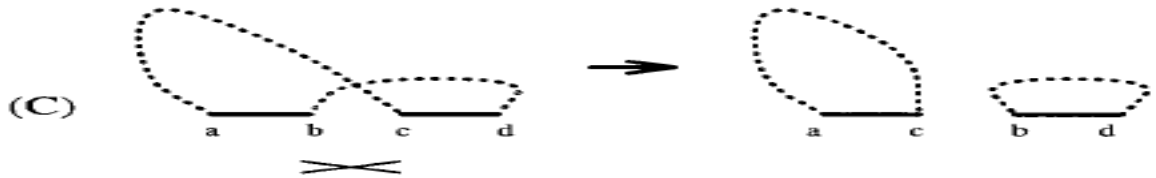
(A) Inversion sur deux arêtes de deux cycles différents



(B) Inversion sur une paire non-orientée (ou convergentes) d' arêtes

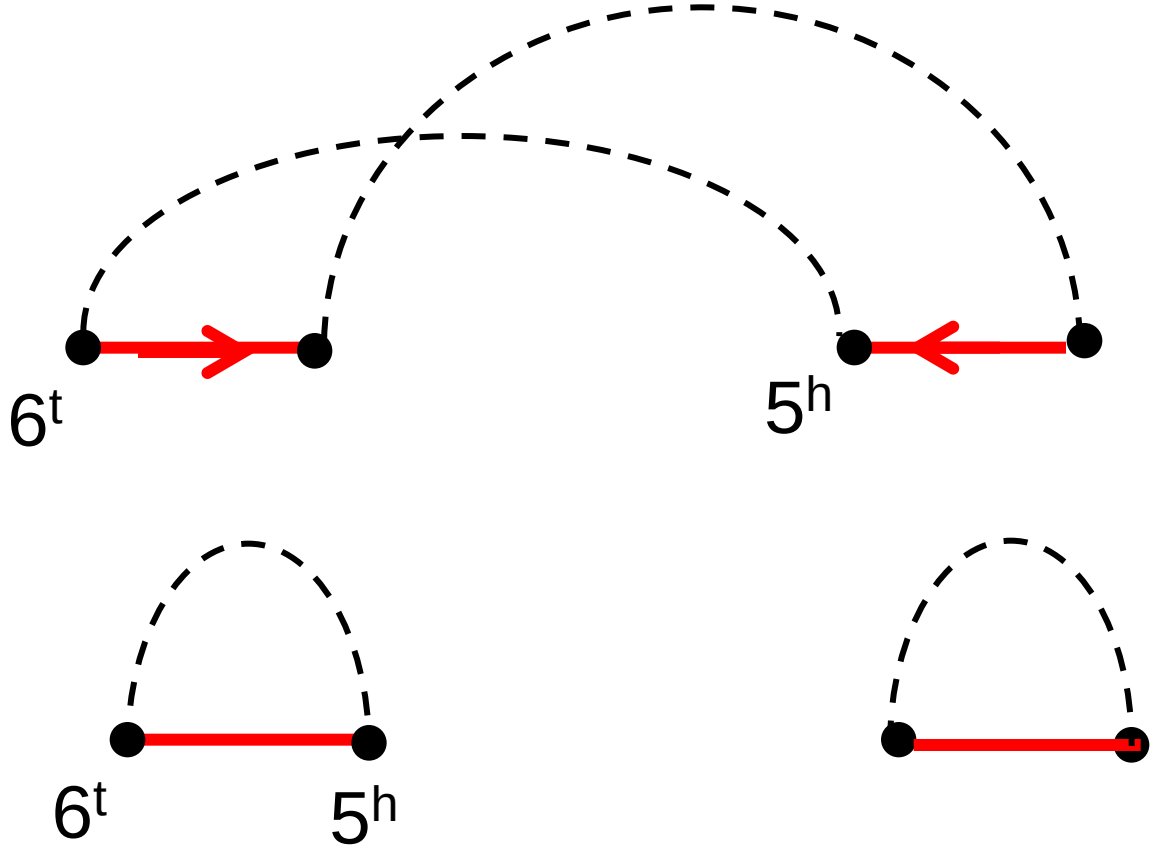


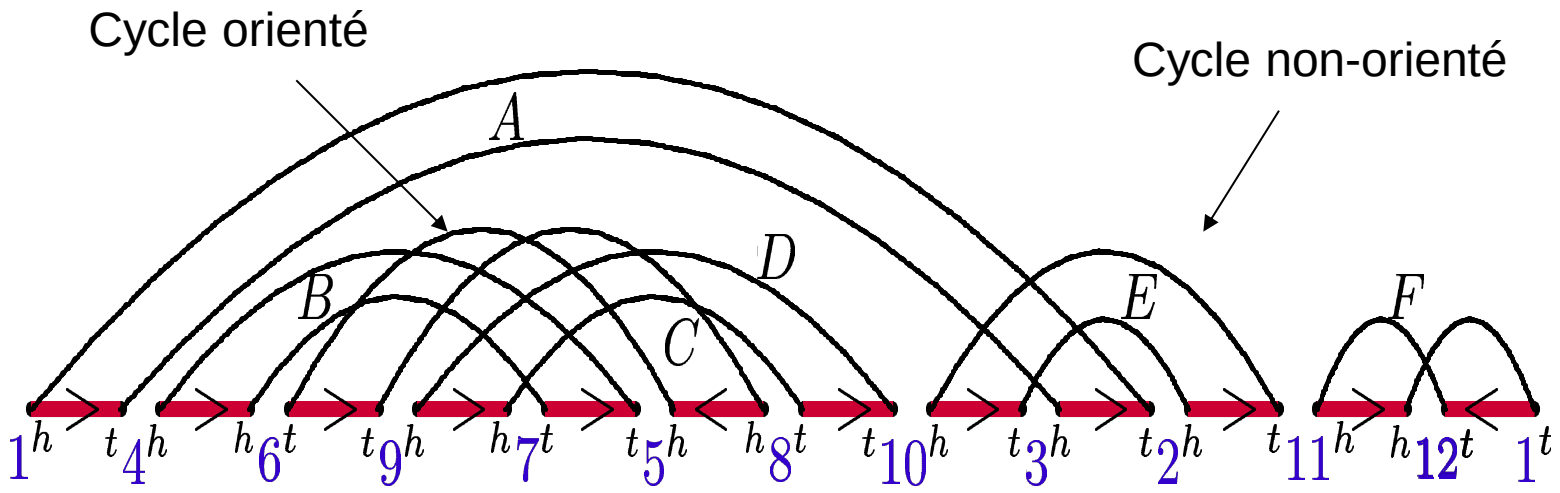
(c) Inversion sur une paire d'arêtes orientées (ou divergentes)



Lien avec les paires orientées

+1 +4 -6 +9 -7 +5 -8 +10 +3 +2 +11 -12





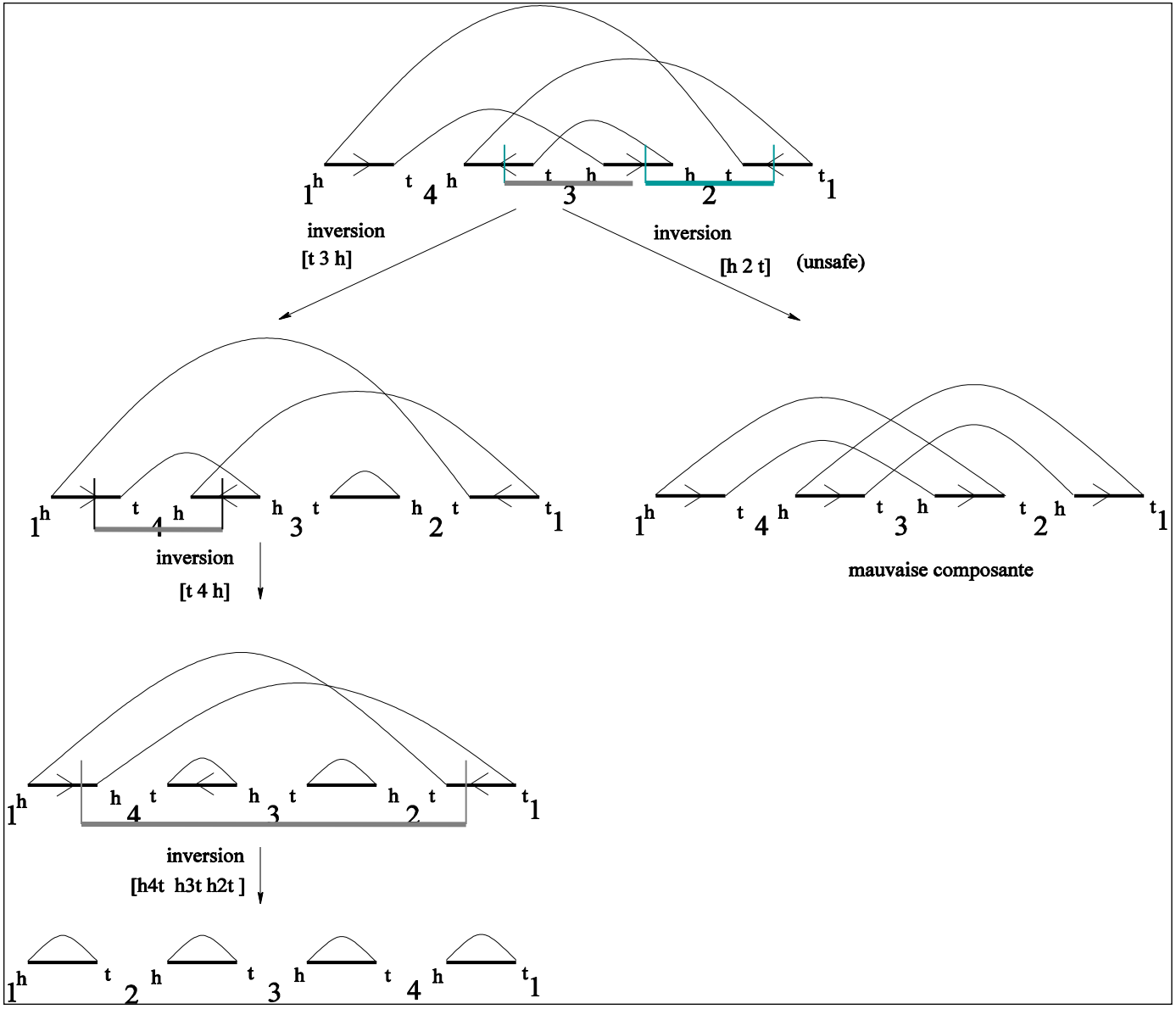
- {B,C,D} , {F} : Composantes orientées (bonne composante)
- {A,E} : Composante non-orientée

Cas général: $d(G,H) \geq b-c$

Si que des bonnes composantes: $d(G,H) = b-c$

- Bonnes composantes: peuvent être résolues par *b-c* ``bonnes inversions''

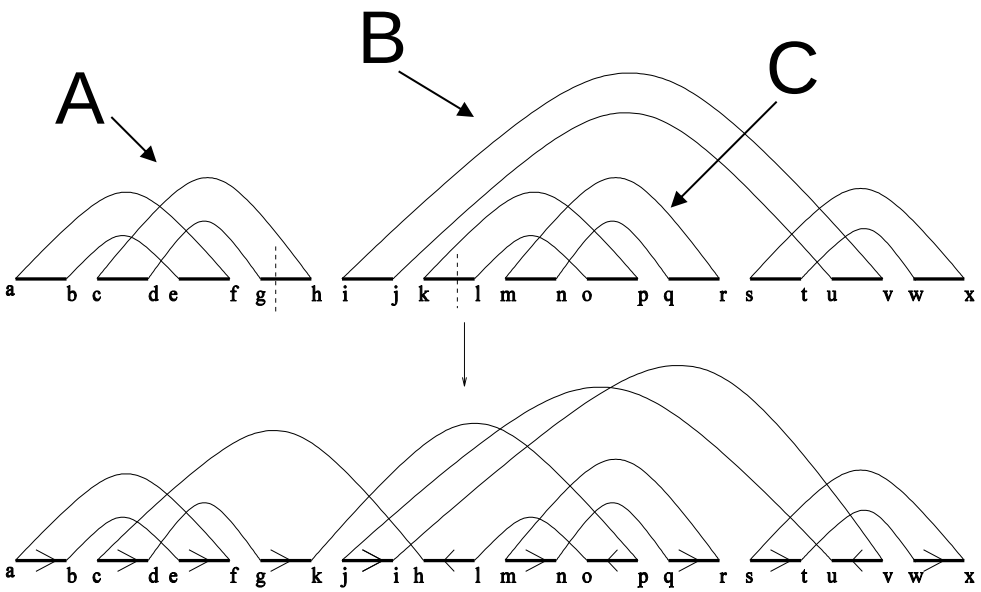
- Bonne inversion (safe): Inversion sur deux arêtes orientées, qui ne crée pas de mauvaise composante.



POUR L’EXAMEN, LE COURS S’ARRÊTE ICI

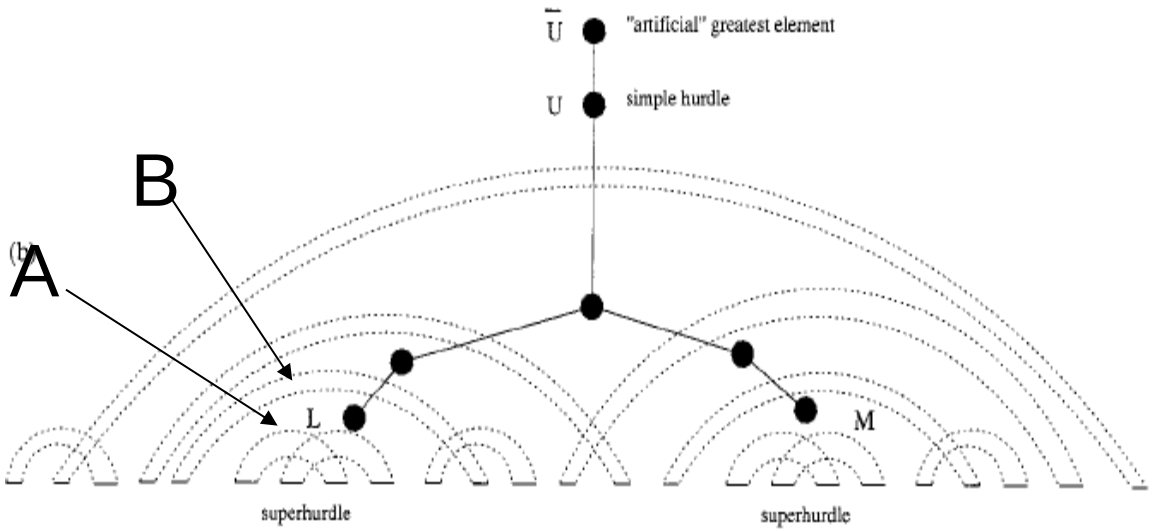
Mauvaises composantes

- Composante B sépare A et C.
- Non-obstacle: Mauvaise composante qui sépare deux mauvaises composantes
- Obstacle (hurdle): Mauvaise composante qui ne sépare pas deux mauvaises composantes



Forteresse

- Un obstacle A protège un non-obstacle B si la suppression de A transforme B en obstacle.
- Super-obstacle: Obstacle A qui protège un non-obstacle B



Forteresse: Graphe qui contient un nb impair d'obstacles, tous des super-obstacles.

Résultat de Hannenhalli et Pevzner

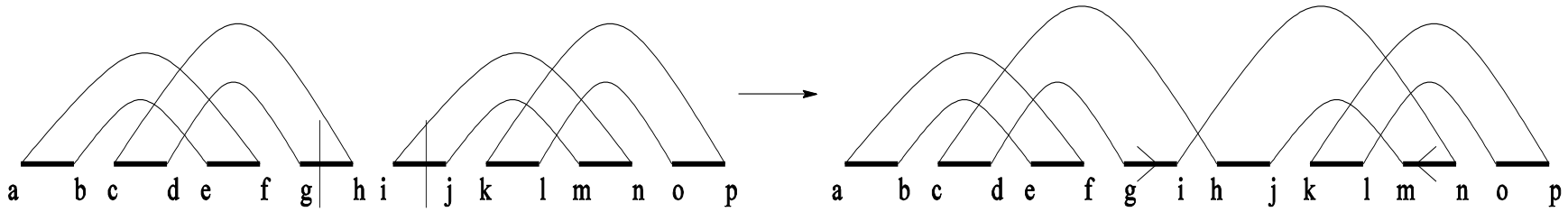
- *d(G,H):* distance d'inversions
- *b(G,H):* nb de gènes
- *c(G,H):* nb de cycles du graphe
- *h(G,H):* nb d'obstacles
- *f(G,H):* 1 si le graphe est une forteresse, 0 sinon.

$$d(G,H) = b(G,H) - c(G,H) + h(G,H) + f(G,H)$$

Résolution des obstacles:

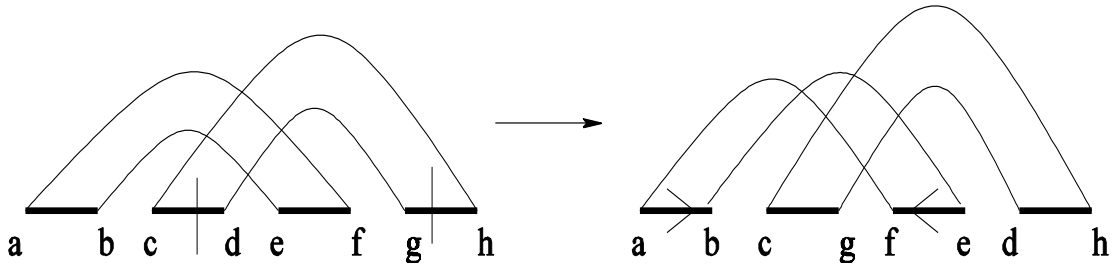
Deux opérations:

- Fusion:



Un cycle de moins, mais deux obstacles de moins

- Coupure:



Même nb de cycles, mais un obstacle de moins.

Algorithme HP:

1. Si *G* contient *h(G,H)* obstacles
2. Si *h(G,H)* est pair
3. Considérer des paires d'obstacles non consécutifs,
   et les fusionner deux à deux;
4. Si *h(G,H)* est impair et il existe un obstacle simple *O*
5. Couper *O*;
6. Fusionner deux à deux les obstacles restants;
7. Sinon (forteresse)
8. Fusionner deux à deux les obstacles non-consécutifs
9. (si possible), et couper le dernier obstacle restant;
10. Pour chaque bonne composante *C* faire
11. Résoudre *C* en choisissant une inversion sûre à chaque étape.

- Une inversion est bonne si $\Delta(b-c+h+f)=-1$
- L'algorithme n'effectue que des bonnes inversions:
  - Inversion sure:

$\Delta(c)=1; \Delta(h)=0; \Delta(f)=0;$ donc $\Delta(b-c+h+f)=-1$

  - Fusion de deux obstacles:

$\Delta(c)=-1; \Delta(h)=-2; \Delta(f)=0;$ donc $\Delta(b-c+h+f)=-1$

  - Coupure d'un obstacle:

$\Delta(c)=0; \Delta(h)=-1; \Delta(f)=0;$ donc $\Delta(b-c+h+f)=-1$

  - Coupure du dernier obstacle de la forteresse:

$\Delta(c)=0; \Delta(h)=0; \Delta(f)=-1;$ donc $\Delta(b-c+h+f)=-1$

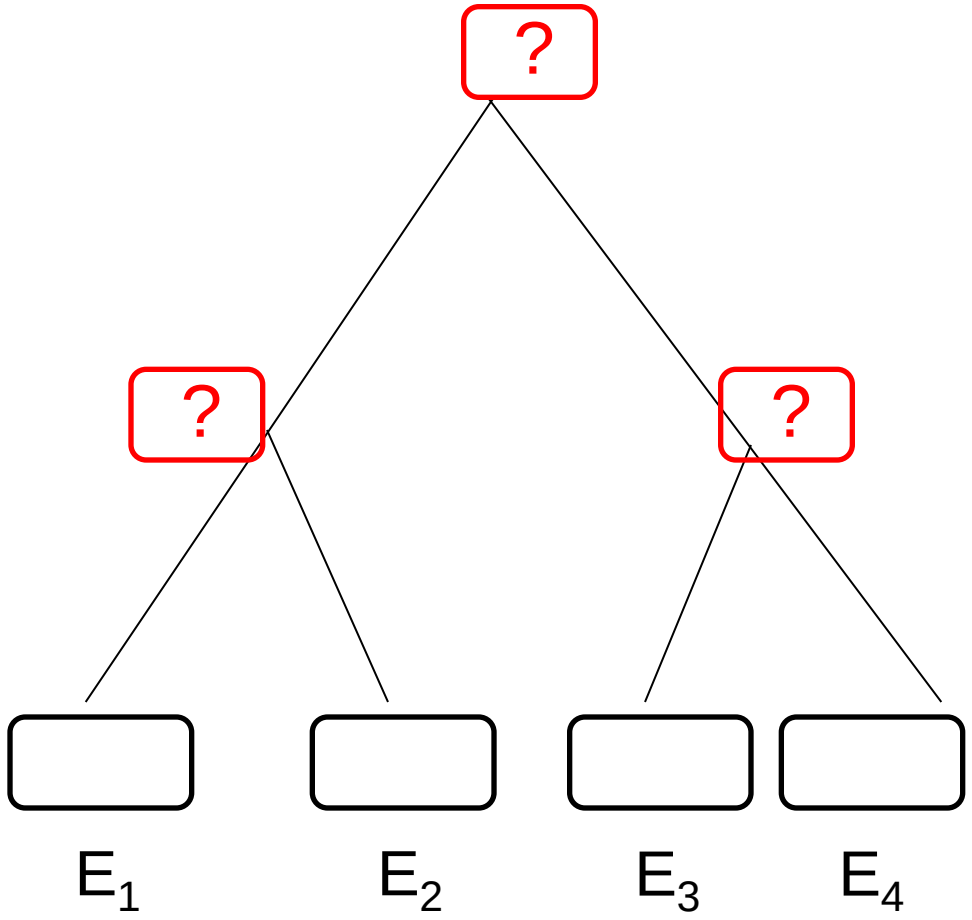
Complexité

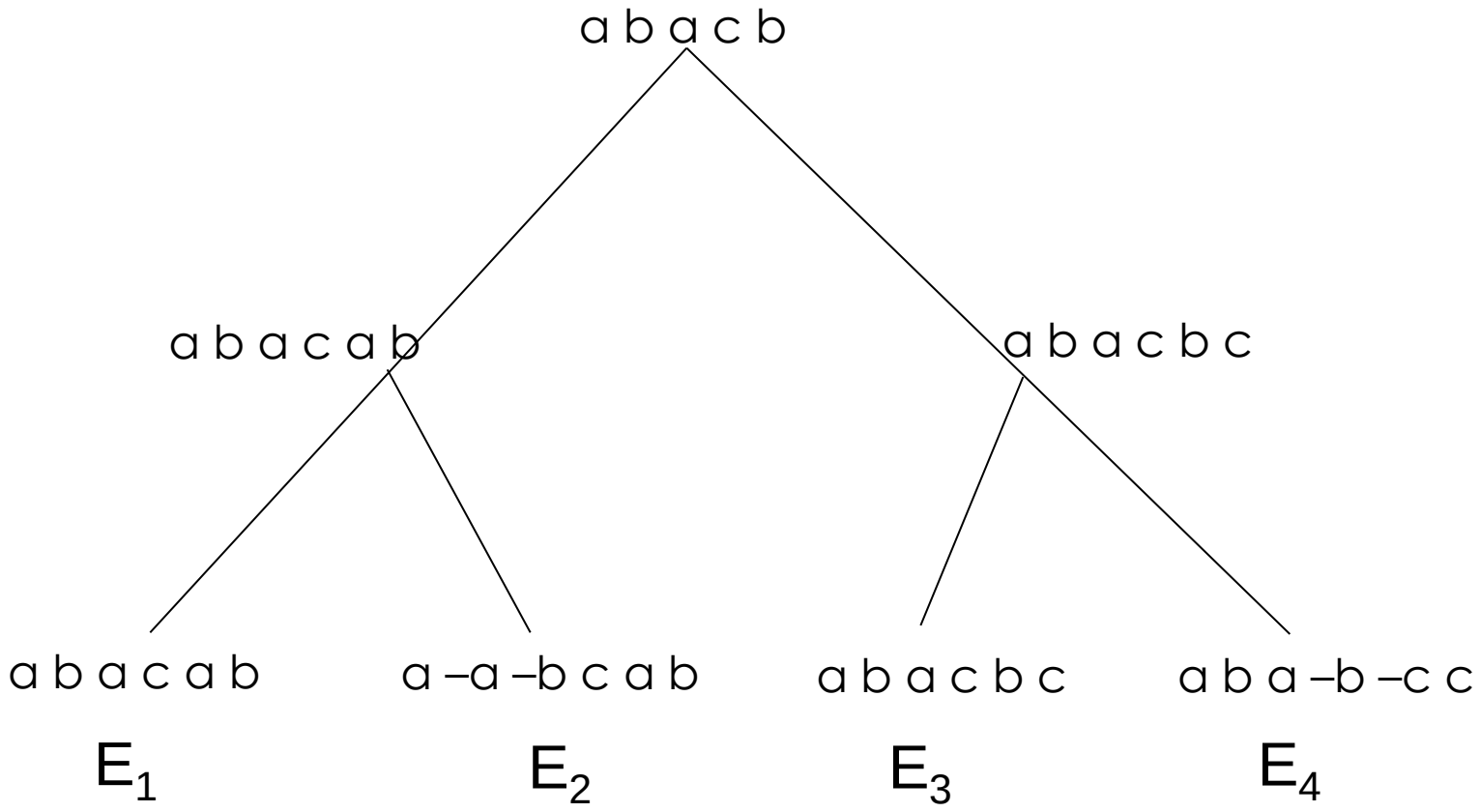
- Construire la structure, trouver les cycles et les composantes, déterminer leurs orientations: temps $O(n^2)$

  => trouver la distance d'inversion en $O(n^2)$
- La partie la plus coûteuse: résolution des bonnes composantes.

Méthode brutale: Essayer toutes les inversions (n^2) et vérifier le graphe obtenu. Effectuer ce travail d(G,H) fois => $O(n^5)$

III. Inférence d'ordres ancestraux




a b a c b
a b a c a b
a b a c b c
a b a c a b
a –a –b c a b
a b a c b c
a b a –b –c c
E1
E2
E3
E4

Méthode

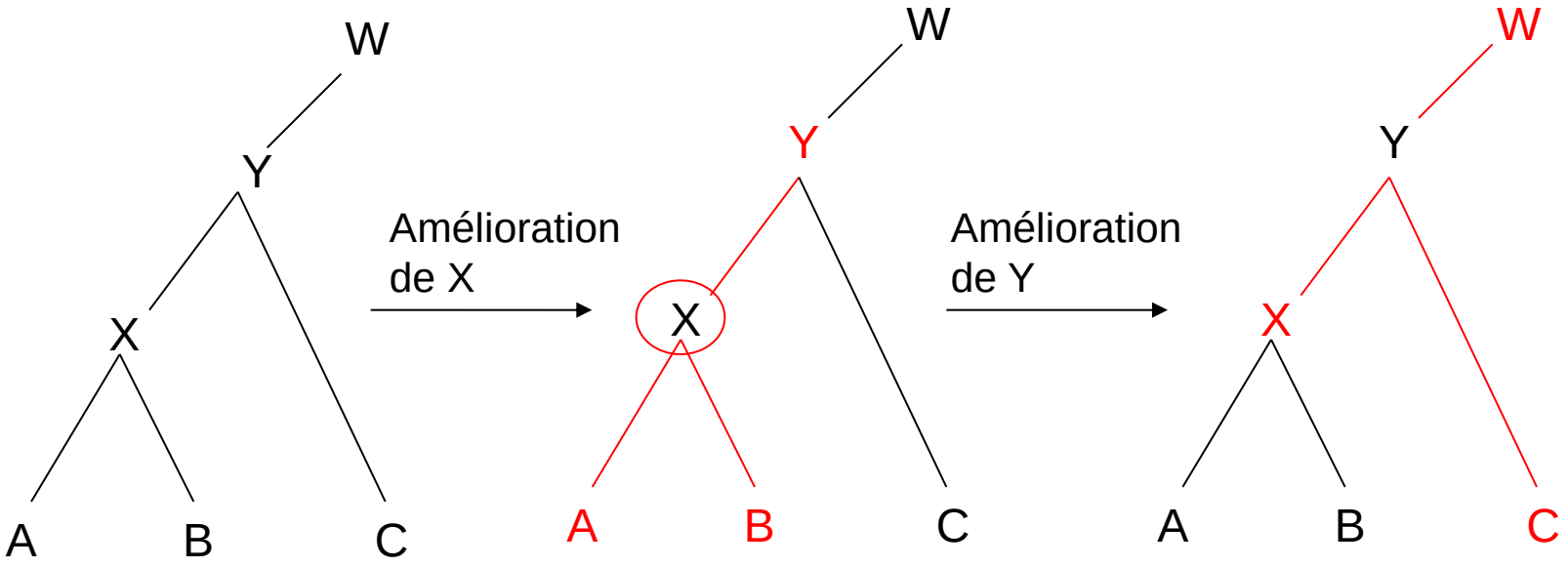
- Approche globale: Basée sur la notion de distance (réarrangement, breakpoint). Trouver les génomes ancestraux qui permettent de minimiser la somme des distances des arêtes de l'arbre.
- Différentes versions ont été publiées: BPAnalysis de Blanchette et Sankoff, GRAPPA de Moret…)

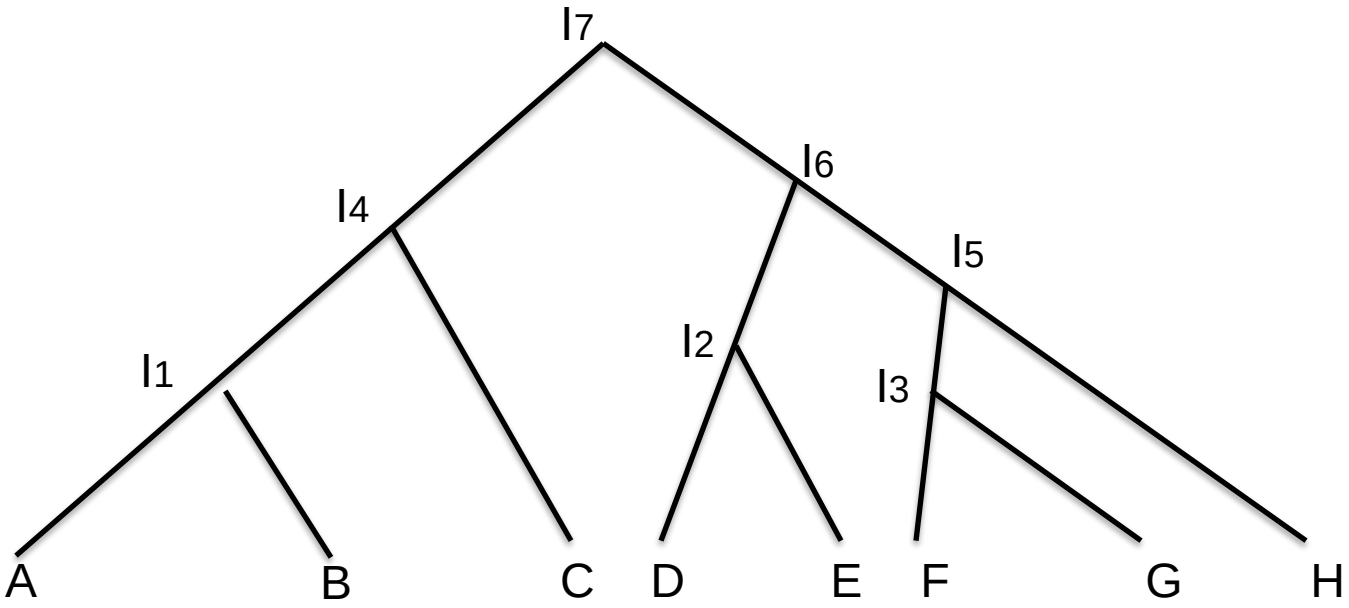
Approche globale

Méthode générale de Sankoff 1996

- Méthode générale:
  - Commencer par un ordre initial « raisonnable » des nœuds internes;
  - Assigner un nouvel ordre à chaque nœud interne, par un calcul de la médiane des trois génomes adjacents au nœud considéré;
  - Continuer un nombre fixé de fois ou jusqu'à convergence.

Étant donnée une distance *d* et trois génomes *G1,G2, G3*, la médiane des trois génomes est un génome G minimisant *d(G,G1)+d(G,G2)+d(G,G3)*


W
Y
X
A
B
C
Amélioration
de X
W
Y
X
A
B
C
Amélioration
de Y
W
Y
X
A
B
C


I7
I6
I4
I5
I1
I2
I3
A
B
C
D
E
F
G
H

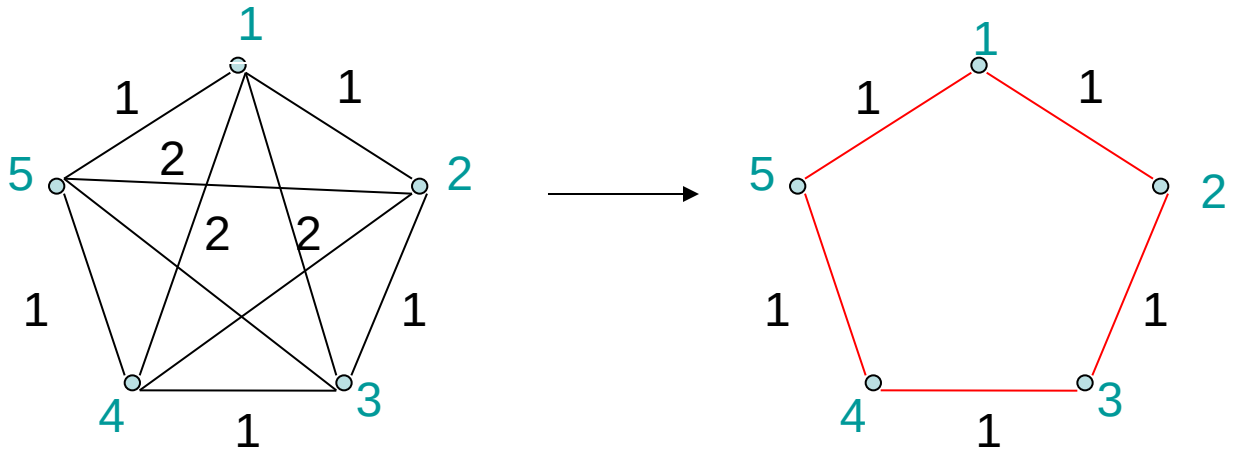
Calcul de la médiane

- Même contenu en gènes, gènes uniques, distance des points de cassure (BP): NP-difficile pour des permutations signées ou non, circulaires (Pe'er et Shamir 1998) ou linéaires (Bryant 1998)
- Meilleures heuristiques bornées: 7/6 pour permutations signées (Pe'er et Shamir 2000) et 5/3 pour permutations non signées (Caprara 2002)
- Algorithme exact proposé par *Blanchette et Sankoff,1998*: Réduction au problème du commis voyageur. Étendu à des génomes contenant des gènes différents (Sankoff et Bryant 2000).

Calcul de la médiane

Algorithme de Blanchette et Sankoff 1998

A: 1 3 4 2 5
B: 1 4 5 3 2
C: 1 2 3 4 5



- Poids d'une arête: nb de génomes où les gènes ne sont pas voisins.
- Trouver un chemin de poids minimal passant par chaque sommet une unique fois
- Problème du commis voyageur (Traveling Salesman Problem, ou TSP). Peut-être résolu en temps $O(n^2 2^n)$. Mais plusieurs heuristiques efficaces existent.

Calcul de la médiane

Distance d'inversion

- Étudié uniquement dans le cas de permutations signées.
- Introduit par *Sankoff et Kececioglu, 1996*
- NP-difficile, même pour 3 génomes (*Caprara 1999*)
- *Caprara 2001* combine les stratégies branch-and-bound et divide-and-conquere sur une généralisation du graphe des BP.
- *Moret et. al 2001* recherchent l'espace des réarrangements par une stratégie branch-and-bound. Implémenté dans GRAPPA.
- *Bourque et Pevzner 2002* utilisent une stratégie « gready »