Calcul intensif en Bioinformatique

Réalisations en génétique et génomique évolutives

Pôle Rhône Alpin de BioInformatique (PRABI)
Laboratoire de Biologie et Biométrie Evolutives (LBBE)

Contexte

De plus en plus de génomes décryptés de plus en plus rapidement, chez
les mammifères,
les oiseaux,
les poissons,
les insectes,
les plantes,
des centaines de bactéries.

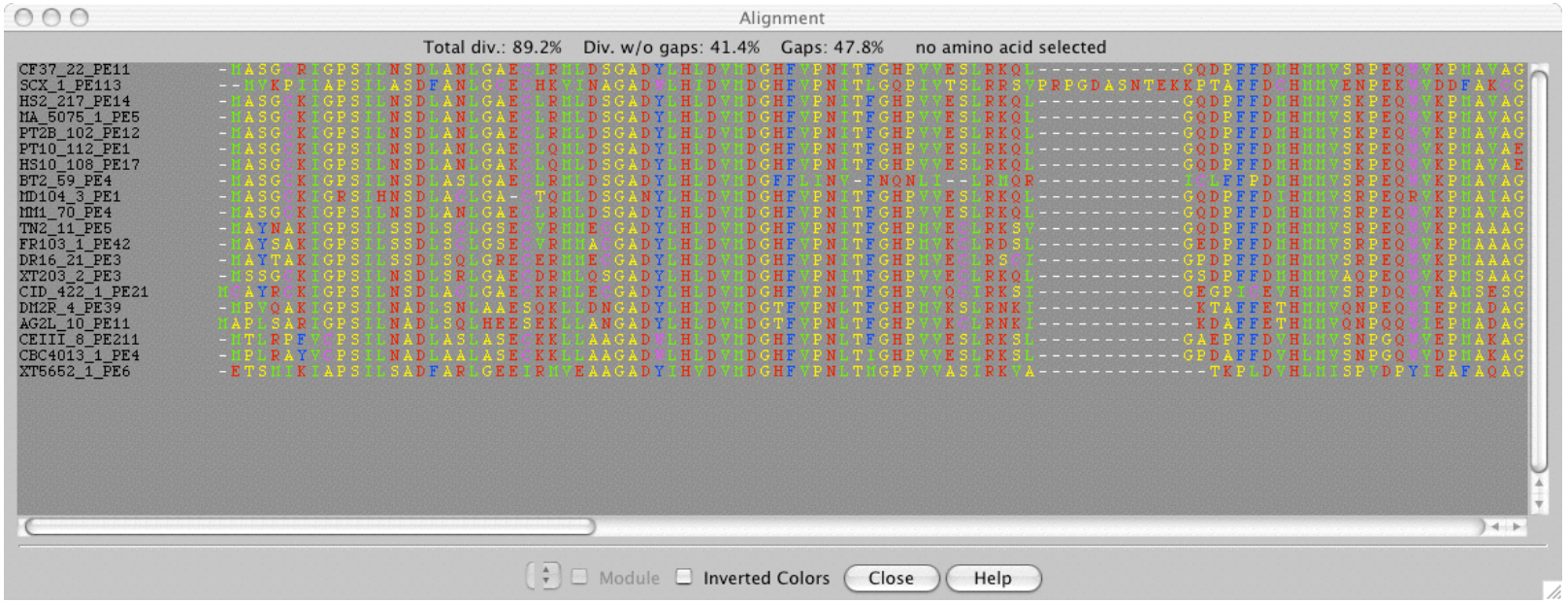
Il s'agit maintenant de *comprendre le contenu* de ces génomes, leur *structure*, leur *fonctionnement* et leur *origine.*

Le Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive (LBBE) s'attache à décrire et comprendre les *mécanismes moléculaires* et les *forces évolutives* qui gouvernent l'organisation et l'évolution des génomes

L'évolution des gènes et l'évolution des espèces

La construction, à partir de leur séquences alignées, d'« arbres phylogénétiques » de gènes, décrivant les relations évolutives entre les gènes, permet de retracer l'histoire des espèces à travers celle de leurs gènes.

Matériel de base : l'alignement de séquences



L'évolution des gènes et l'évolution des espèces

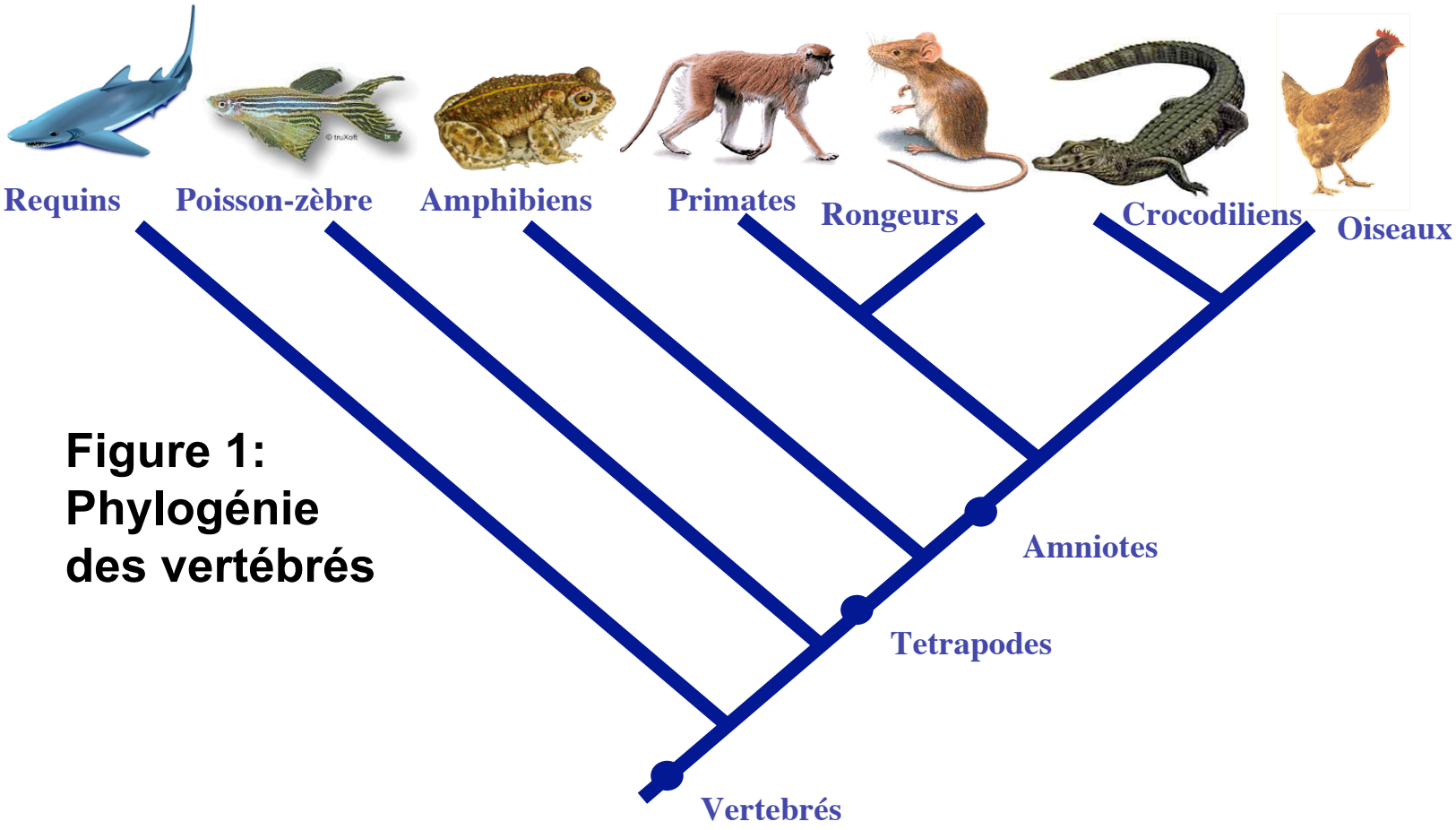


Figure 1: Phylogénie des vertébrés

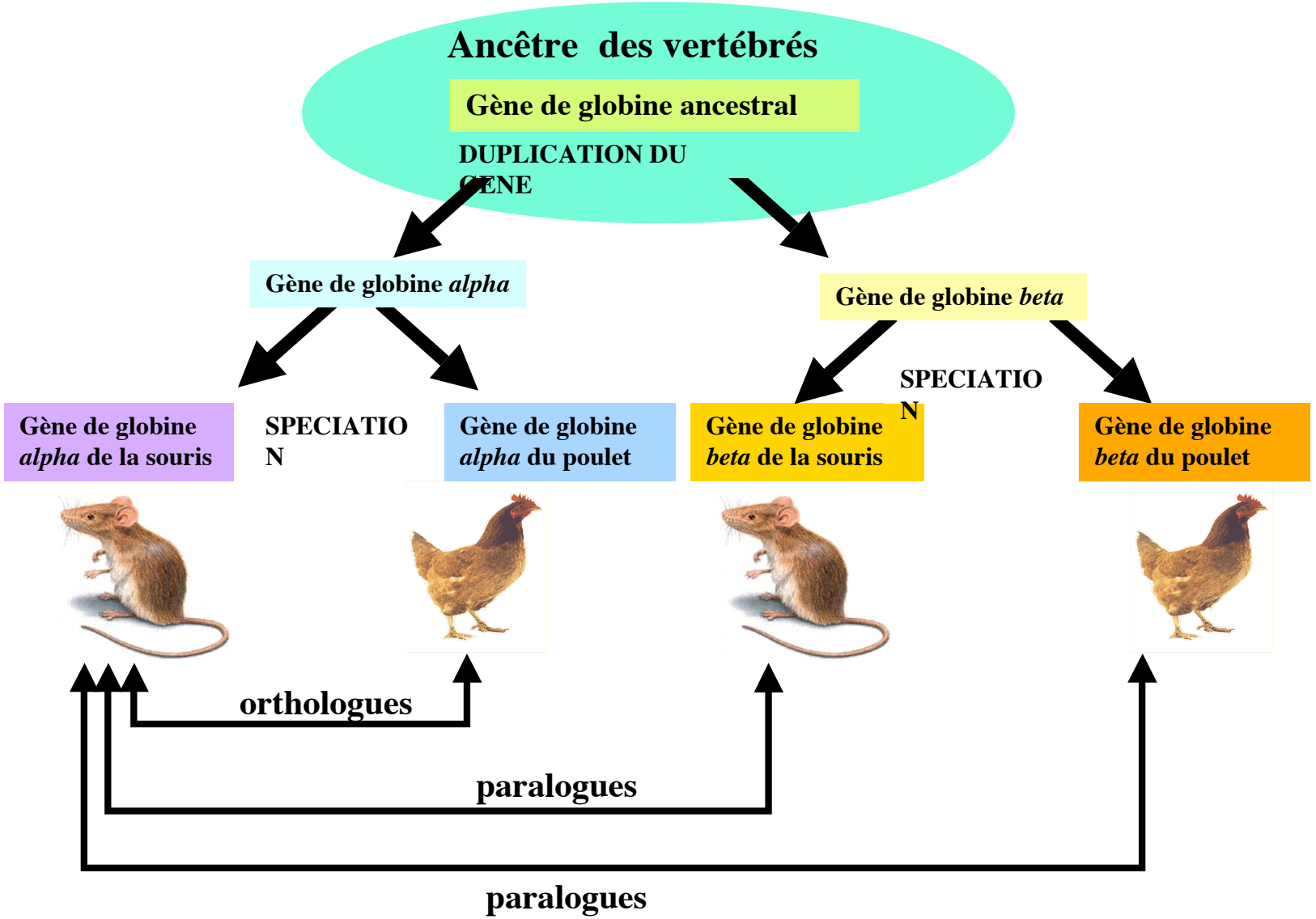
L'évolution des gènes et l'évolution des espèces

Relations d'homologie, d'orthologie et de paralogie

Deux gènes sont homologues lorsqu'ils descendent du même gène ancestral. Plus précisément, ils sont *paralogue*s lorsqu'ils dérivent d'un évènement de *duplication* , *orthologue*s lorsqu'ils dérivent d'un évènement de *spéciation*.

Identifier si des gènes sont paralogues ou orthologues est une étape essentielle dans l'étude de ces gènes.

L'évolution des gènes et l'évolution des espèces



Thématiques
PRABI/LBBE
à forte demande en temps de calcul

- Phylogénie Moléculaire & Evolution

- Analyse et comparaison de séquence à grande échelle
- Algorithmique
- Statistiques

Les bases de données de familles de gènes homologues

But Comparer des séquences homologues entre diverses espèces.

Contenu Familles de séquences homologues

Chaque famille est associée :

à un alignement de séquence

à un arbre phylogénétique dans lequel les événements de duplication ou spéciation sont mis en évidence.

Les principales bases sont

HOGENOM génomes complets des bactéries, des archées et de certains eukaryotes,

HOMOLENS génomes complets animaux,

HOVERGEN gènes de vertébrés.

Ces bases de données sont actualisées régulièrement et mises à disposition de l'ensemble de la communauté scientifique

Les bases de données de familles de gènes homologues

Structure

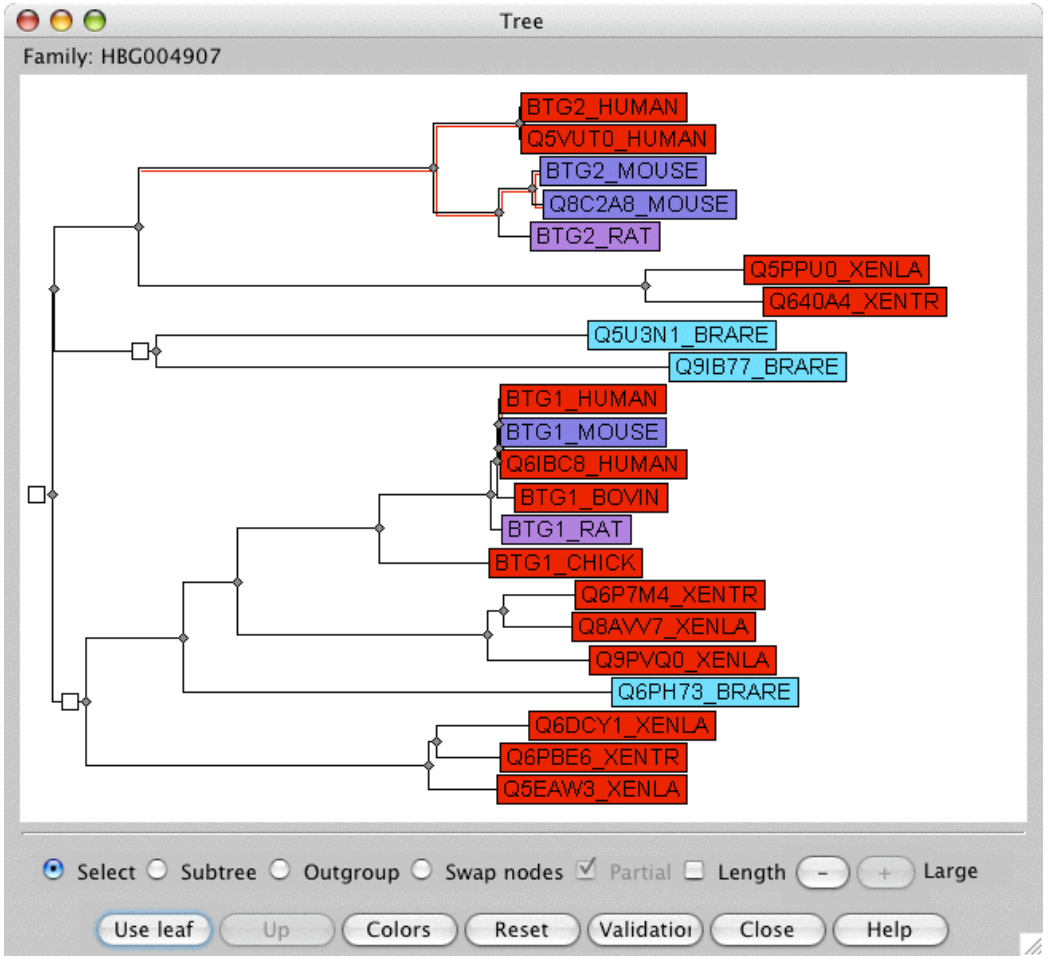
Les bases sont structurées sous le système ACNUC développé au LBBE. Chaque base comprend l'ensemble des séquences et des annotations des gènes et de leur protéines associées, l'information taxonomique, fonctionnelle, bibliographique, ainsi que les alignements et les arbres phylogénétiques de chaque famille.

Accès aux bases et interrogation

Les bases ont accessibles par l'intermédiaire d'applications de type serveur client, via un site web, et via des sockets et des API en divers langages.

Les bases de données de familles de gènes homologues

Un exemple d'interface:
Le logiciel **FamFetch**
(application client/serveur)



Calcul intensif pour la construction et la mise à jour des bases de données de familles de gènes homologues

Il faut noter que les calculs nécessaire à la création et à la mise à jour des bases sont effectués plusieurs fois par an, ceci pour les différentes releases des bases développées.

Recherche de similarité

Les séquences des gènes sont associées en familles sur la base de leur *similarité*.

➡ Comparer deux à deux tous les gènes d'un ensemble de génomes, soit pour la dernière release de HOGENOM environ *1 million de séquences* de 600 caractères en moyenne. La recherche de similarité entre les séquences est effectuée en utilisant un algorithme complexe (BLAST) sur la base d'une matrice de substitution (ou unitaire).

La parallèlisation de ces calculs au CCIN2P3 nous permet de mener à bien cette étape en une durée raisonnable.

Calcul intensif pour la construction et la mise à jour des bases de données de familles de gènes homologues

Calcul d'alignements

Les séquences de chaque famille sont alignées entre elle, afin de pouvoir en retirer l'information phylogénétique.

Le calcul d'un alignement est consommateur en temps de calcul, surtout lorsque la famille contient plusieur dizaine de séquences, et il s'agit ici de calculer des dizaines de milliers d'alignements à chaque release de la base de données.

Le CCIN2P3 permet de calculer en parallèle des centaines d'alignements.

Calcul d'arbres phylogénétiques

A partir de chaque alignement, un arbre phylogénétique est calculé. Le calcul d'un arbre peut être très rapide ou au contraire demander un temps de calcul massif selon la fiabilité désirée. Le bootstrap, par exemple, multiplie le temps de calcul d'un arbre par un facteur de 500 à 1000.

Ici encore la parallélisation massive des calculs au CCIN2P3 est nécessaire

Autres développements

La recherche de similarité de séquences, les calculs d'alignements et de phylogénies sont des outils bionformatiques majeurs massivement utilisés en biologie.

Phylogénie

- Calculs de plusieurs millions d'arbres phylogénétiques pour détecter les transferts de gènes entre bactéries hyperthermophiles et les archées (Alexandra Calteau)
- Maximum de vraisemblance, développement, simulation (Bastien Bousseau)
- Chaînes de Markov, simulation d'évolution, 400 génomes à analyser (Anamaria Necsulea)
- Des milliers d'arbres de gènes pour reconstruire l'histoire du vivant (Sophie Abby)

Analyse de génomes complets

- Chaînes de Markov : détection d'isochores (Christelle Melo de Lima)
- MegaBlast : recherche de retropseudogènes, (Adel Khelifi)
- Analyse statistique R (ade4, seqinr) (Leonora Palmeira)

Gains en temps de calculs

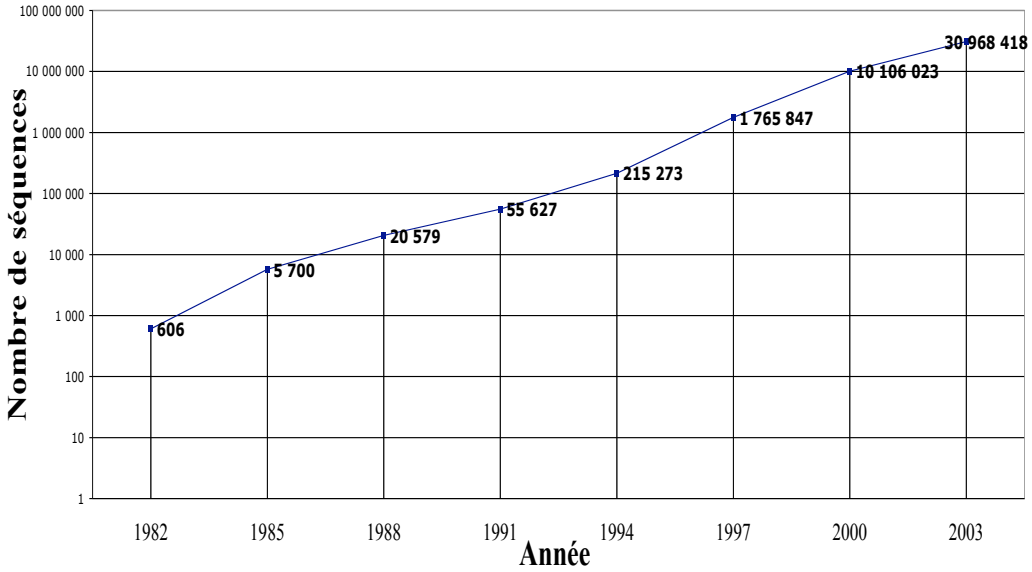
Type de calcul	***Durée estimée du calcul au LBBE***	***Durée du calcul au CCIN2P3***
Similarité de séquences pour construire la banque Hogenom	1 an	3 jours
Recherche de « pseudo gènes » dans le génome humain	plus de un an	moins d'1 mois
Prédiction d' « isochores » (zones plus ou moins riches en gènes) dans le génome humain	3 ans	10 jours
Calculs de plusieurs millions d'arbres phylogénétiques pour détecter les transferts de gènes entre espèces.	plusieurs années	quelques mois

Perspectives

Le temps de calcul était devenu un facteur limitant pour une grande partie des activités du LBBE.

L'accès aux ressources de calcul du CCIN2P3 nous permet de

- faire face à l'augmentation exponentielle du volume de données biologiques
  et donc
  - de poursuivre la mise à jour des bases de données que nous mettons à disposition de la communauté
  - de maintenir nos capacités d'analyses de séquences.
- envisager des analyses qui n'étaient pas réalisables avec les moyens propres au laboratoire. Ainsi, de nouvelles perspectives de recherche sont désormais ouvertes.



Evolution du nombre de séquences dans la banque GenBank

Participants

Pascal Calvat User Support IN2P3

Laurent Duret
Vicent Daubin
Christian Gautier
Manolo Gouy
Simon Penel
Guy Perrière

Sophie Abby
Bastien Boussau
Alexandra Calteau
Adel Khelifi
Christelle Melo de Lima
Anamaria Necuslea
Leonor Palmeira