Comparaison de séquences deux à deux

Équipe Bonsai

http://www.lifl.fr/bonsai

année 2013

Exemple 1 - heat shock protein beta 9

```
>human
MQRVGNTFSN ESRVASRCPS VGLAERNRVA TMPVRLLRDS PAAQEDNDHA RDGFQMKLDA
HGFAPEELVV QVDGQWLMVT GQQQLDVRDP ERVSYRMSQK VHRKMLPSNL SPTAMTCCLT
PSGQLWVRGQ CVALALPEAQ TGPSPRLGSL GSKASNLTR
>mouse
MQRVGSSFST GQREPGENRV ASRCPSVALA ERNQVATLPV RLLRDEVQGN GCEQPSFQIK
VDAQGFAPED LVVRIDGQNL TVTGQRQHES NDPSRGRYRM EQSVHRQMQL PPTLDPAAMT
CSLTPSGHLW LRGQNKCLPP PEAQTGQSQK PRRGGPKSSL QNESVKNP
```

Exemple 1 - heat shock protein beta 9

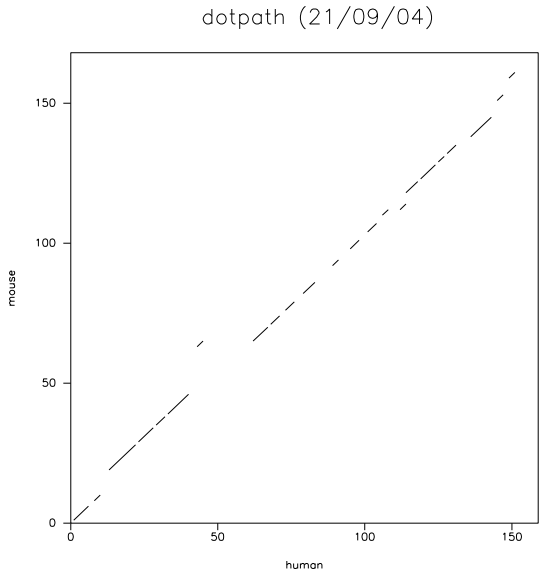
```
>human
MQRVGNTFSN ESRVASRCPS VGLAERNRVA TMPVRLLRDS PAAQEDNDHA RDGFQMKLDA
HGFAPEELVV QVDGQWLMVT GQQQLDVRDP ERVSYRMSQK VHRKMLPSNL SPTAMTCCLT
PSGQLWVRGQ CVALALPEAQ TGPSPRLGSL GSKASNLTR
>mouse
MQRVGSSFST GQREPGENRV ASRCPSVALA ERNQVATLPV RLLRDEVQGN GCEQPSFQIK
VDAQGFAPED LVVRIDGQNL TVTGQRQHES NDPSRGRYRM EQSVHRQMQL PPTLDPAAMT
CSLTPSGHLW LRGQNKCLPP PEAQTGQSQK PRRGGPKSSL QNESVKNP
```

```
human   1 MQRVGNTFS------NESRVASRCPSVGLAERNRVATMPVRLLRDSPAAQ
          |||||::||      .|:|||||||||.|||||:|||:|||||||.   .
mouse   1 MQRVGSSFSTGQREPGENRVASRCPSVALAERNQVATLPVRLLRDE---V

human  45 EDNDHARDGFQMKLDAHGFAPEELVVQVDGQWLMVTGQQQLDVRDPERVS
          :.|...:..||:|:||.|||||:|||::|||.|.||||:|.:..||.|..
mouse  48 QGNGCEQPSFQIKVDAQGFAPEDLVVRIDGQNLTVTGQRQHESNDPSRGR

human  95 YRMSQKVHRKM-LPSNLSPTAMTCCLTPSGQLWVRGQCVALALPEAQTG
          |||.|.|||:| ||..|.|.||||.|||||.||:|||...|..||||||.
mouse  98 YRMEQSVHRQMQLPPTLDPAAMTCSLTPSGHLWLRGQNKCLPPPEAQTGQ

human 144 S--PRLGSLGSKASNLTR-----      159
          |  ||.|  |.|:|....
mouse 148 SQKPRRG--GPKSSLQNESVKNP      168
```

Exemple 1 - heat shock protein beta 9

```
>human
MQRVGNTFSN ESRVASRCPS VGLAERNRVA TMPVRLLRDS PAAQEDNDHA RDGFQMKLDA
HGFAPEELVV QVDGQWLMVT GQQQLDVRDP ERVSYRMSQK VHRKMLPSNL SPTAMTCCLT
PSGQLWVRGQ CVALALPEAQ TGPSPRLGSL GSKASNLTR
>mouse
MQRVGSSFST GQREPGENRV ASRCPSVALA ERNQVATLPV RLLRDEVQGN GCEQPSFQIK
VDAQGFAPED LVVRIDGQNL TVTGQRQHES NDPSRGRYRM EQSVHRQMQL PPTLDPAAMT
CSLTPSGHLW LRGQNKCLPP PEAQTGQSQK PRRGGPKSSL QNESVKNP
```

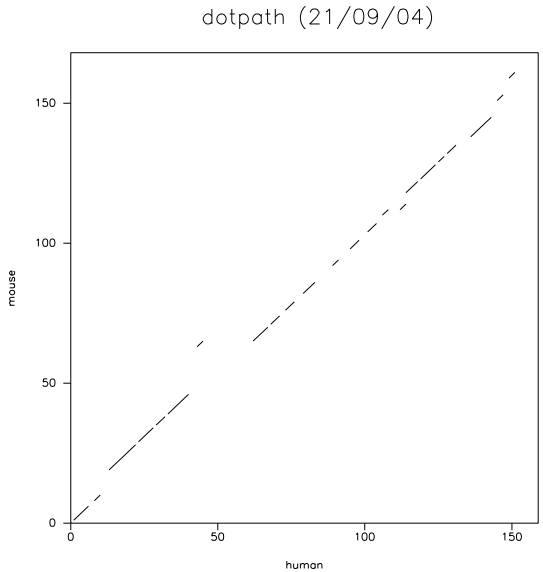
```
human   1 MQRVGNTFS------NESRVASRCPSVGLAERNRVATMPVRLLRDSPAAQ
          |||||::||      .|:|||||||||.|||||:|||:|||||||.   .
mouse   1 MQRVGSSFSTGQREPGENRVASRCPSVALAERNQVATLPVRLLRDE---V

human  45 EDNDHARDGFQMKLDAHGFAPEELVVQVDGQWLMVTGQQQLDVRDPERVS
          :.|...:..||:|:||.|||||:|||::|||.|.||||:|.:..||.|..
mouse  48 QGNGCEQPSFQIKVDAQGFAPEDLVVRIDGQNLTVTGQRQHESNDPSRGR

human  95 YRMSQKVHRKM-LPSNLSPTAMTCCLTPSGQLWVRGQCVALALPEAQTG
          |||.|.|||:| ||..|.|.||||.|||||.||:|||...|..||||||.
mouse  98 YRMEQSVHRQMQLPPTLDPAAMTCSLTPSGHLWLRGQNKCLPPPEAQTGQ

human 144 S--PRLGSLGSKASNLTR-----      159
          |  ||.|  |.|:|....
mouse 148 SQKPRRG--GPKSSLQNESVKNP      168
```



Exemple 1 - heat shock protein beta 9

```
>human
MQRVGNTFSN ESRVASRCPS VGLAERNRVA TMPVRLLRDS PAAQEDNDHA RDGFQMKLDA
HGFAPEELVV QVDGQWLMVT GQQQLDVRDP ERVSYRMSQK VHRKMLPSNL SPTAMTCCLT
PSGQLWVRGQ CVALALPEAQ TGPSPRLGSL GSKASNLTR
>mouse
MQRVGSSFST GQREPGENRV ASRCPSVALA ERNQVATLPV RLLRDEVQGN GCEQPSFQIK
VDAQGFAPED LVVRIDGQNL TVTGQRQHES NDPSRGRYRM EQSVHRQMQL PPTLDPAAMT
CSLTPSGHLW LRGQNKCLPP PEAQTGQSQK PRRGGPKSSL QNESVKNP
```

```
human   1 MQRVGNTFS------NESRVASRCPSVGLAERNRVATMPVRLLRDSPAAQ
          |||||::||      .|:|||||||||.|||||:|||:|||||||.   .
mouse   1 MQRVGSSFSTGQREPGENRVASRCPSVALAERNQVATLPVRLLRDE---V

human  45 EDNDHARDGFQMKLDAHGFAPEELVVQVDGQWLMVTGQQQLDVRDPERVS
          :.|...:..||:|:||.|||||:|||::|||.|.||||:|.:..||.|..
mouse  48 QGNGCEQPSFQIKVDAQGFAPEDLVVRIDGQNLTVTGQRQHESNDPSRGR

human  95 YRMSQKVHRKM-LPSNLSPTAMTCCLTPSGQLWVRGQCVALALPEAQTG
          |||.|.|||:| ||..|.|.||||.|||||.||:|||...|..||||||.
mouse  98 YRMEQSVHRQMQLPPTLDPAAMTCSLTPSGHLWLRGQNKCLPPPEAQTGQ

human 144 S--PRLGSLGSKASNLTR-----      159
          |  ||.|  |.|:|....
mouse 148 SQKPRRG--GPKSSLQNESVKNP      168
```



$\Rightarrow$ similarité globale, alignement global

Exemple 2 - E.coli peptidyl tRNA hydrolase

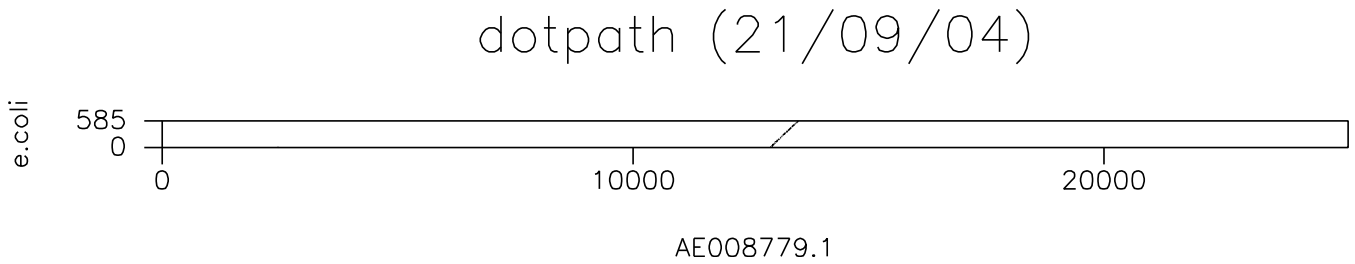
AE008779.1 : *Salmonella typhimurium LT2, section 83 of 220 of the complete genome. 25184 bp*

e.coli : *Escherichia coli peptidyl tRNA hydrolase. 585 bp*

Exemple 2 - E.coli peptidyl tRNA hydrolase

AE008779.1 : *Salmonella typhimurium LT2, section 83 of 220 of the complete genome. 25184 bp*

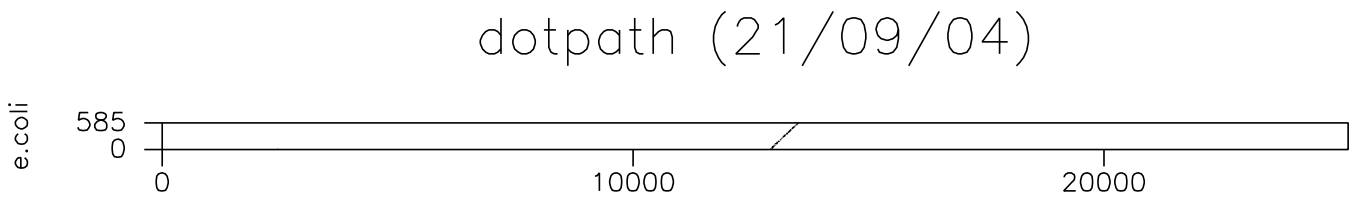
e.coli : *Escherichia coli peptidyl tRNA hydrolase. 585 bp*



Exemple 2 - E.coli peptidyl tRNA hydrolase

AE008779.1 : *Salmonella typhimurium LT2, section 83 of 220 of the complete genome. 25184 bp*

e.coli : *Escherichia coli peptidyl tRNA hydrolase. 585 bp*

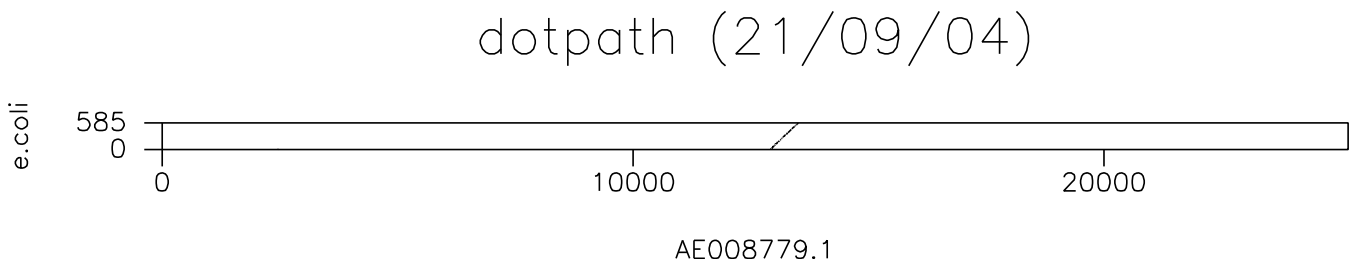



```
AE008779.1 12901 TCAGGACAAAAAACGTGGCAATTAAATTGATTGTTGGTCTGGCGAATCCC  13201 TGGATCTCCCTCCGGGCGTCGCGAAATTTAAACTTGGCGGCGGCCACGGC
                            |||.|.|||||||||||||.||.||||||||.|||              |||||||.|||||.||||||||.|||||||.|.|||||.|||||.||.
e.coli         1            gtgacgattaaattgattgtcggcctggcgaacccc    287 tggatctgcctcctggcgtcgccaaatttaaattgggcggtggccatggt

AE008779.1 12951 GGTGCGGAATATGCCGCGACGCGACACAATGCAGGCGCATGGTACGTCGA  13251 GGCCACAATGGTCTGAAAGACATCATCAGCAAGCTGGGCAATAATCCCAA
                 |||||.|||||.|||||.||||||||.|||||.||.||.||||.|||.||              ||.||||||||.||||||||||||||||||.||..||||.|||||.||.||
e.coli         37 ggtgctgaatacgccgcaacgcgacataatgctggtgcctggttcgttga    337 ggtcacaatggactgaaagacatcatcagtaaattgggtaataaccctaa

AE008779.1 13001 TTTACTGGCGGAGCGCCTGCGCGCGCCGTTGCGTGAAGAGCCTAAATTCT  13301 CTTTCACCGATTACGCGTTGGAATTGGTCATCCAGGCGATAAAAATAAAG
                 .||||||||.||||||..|||||||.|||.||||.|||||||.|||||||||              |||||||||.|||||.|.|||||.||||||||.|||||||||||||||
e.coli         87 cttactggcagagcgtttgcgcgctccgctgcgcgaagaggctaaattct    387 ctttcaccgtttacgcatcggaatcggtcatccgggcgataaaaataaag

AE008779.1 13051 TTGGCTATACCTCACGCATCACGCTGGAAGGGGAAGATGTTCGCCTGCTG  13351 TTGTTGGTTTCGTGCTGGGTAAACCCCCTGTTTCTGAACAAAAATTAATT
                 ||||.||||||.||.||..||||.||.|.|||.||||||||.||||||.|.              ||||.||||||.|||.|.||.||||||.|||||||..||||||.||.||||||
e.coli       137 ttggttatacttcgcgagtcactcttggaggcgaagatgtccgcctgtta    437 ttgtcggttttgtgttaggcaaaccgcctgttagtgaacagaagttaatt

AE008779.1 13101 GTACCCACCACGTTCATGAACCTCAGTGGTAAAGCAGTTGGCGCAATGGC  13401 GATGAGGCCATTGACGAAGCGGCACGCTGTACGGAATTGTGGTTCAAAGA
                 ||.||.||.||.||.||||||.||||||.||.||||||.||||||..||.||||              |||||.|||||||||||||||||.||.||||||.|||.|||||||.|.|||
e.coli       187 gtcccgactacatttatgaatctcagcggcaaagccgttgcggcgatggc    487 gatgaagccattgacgaagcggcgcgttgtactgaaatgtggtttacaga

AE008779.1 13151 CAGTTTTTACCGTATTCAGCCGGACGAAATTTTGGTCGCTCACGACGAGC  13451 GGGTCTGGCCAAAGCAACAAGCCGTTTGCATACCTTTAAGGCGCAATAAC
                 ||||||||.|||.|||.|.||||||||||||.||||.||.||||||||.|              .||..||.||||||||||.|.|||.||||||..|||||||.|||||||||
e.coli       237 cagtttttccgcattaatccggacgaaattctggtggcccacgacgaac    537 tggcttgaccaaagcaacgaaccgattgcacgcctttaaagcgcaataa
```

Exemple 2 - E.coli peptidyl tRNA hydrolase

AE008779.1 : *Salmonella typhimurium LT2, section 83 of 220 of the complete genome. 25184 bp*

e.coli : *Escherichia coli peptidyl tRNA hydrolase. 585 bp*




```
AE008779.1 12901 TCAGGACAAAAAACGTGGCAATTAAATTGATTGTTGGTCTGGCGAATCCC  13201 TGGATCTCCCTCCGGGCGTCGCGAAATTTAAACTTGGCGGCGGCCACGGC
                            |||.|.|||||||||||||.||.||||||||.|||                 |||||||.|||||.||||||||.|||||||.|.|||||.|||||.||.
e.coli          1           gtgacgattaaattgattgtcggcctggcgaacccc    287 tggatctgcctcctggcgtcgccaaatttaaattgggcggtggccatggt

AE008779.1 12951 GGTGCGGAATATGCCGCGACGCGACACAATGCAGGCGCATGGTACGTCGA  13251 GGCCACAATGGTCTGAAAGACATCATCAGCAAGCTGGGCAATAATCCCAA
                 |||||.|||||.|||||.||||||||.|||||.||.||.||||.|||.||                 ||.||||||||.||||||||||||||||||.||..||||.|||||.||.||
e.coli          37 ggtgctgaatacgccgcaacgcgacataatgctggtgcctggttcgttga    337 ggtcacaatggactgaaagacatcatcagtaaattgggtaataaccctaa

AE008779.1 13001 TTTACTGGCGGAGCGCCTGCGCGCGCCGTTGCGTGAAGAGCCTAAATTCT  13301 CTTTCACCGATTACGCGTTGGAATTGGTCATCCAGGCGATAAAAATAAAG
                 .||||||||.||||||..|||||||.|||.|||||.|||||||.|||||||||                 |||||||||.|||||.|.|||||.||||||||.||||||||||||||||
e.coli          87 cttactggcagagcgtttgcgcgctccgctgcgcgaagaggctaaattct    387 ctttcaccgtttacgcatcggaatcggtcatccgggcgataaaaataaag

AE008779.1 13051 TTGGCTATACCTCACGCATCACGCTGGAAGGGGAAGATGTTCGCCTGCTG  13351 TTGTTGGTTTCGTGCTGGGTAAACCCCCTGTTTCTGAACAAAAATTAATT
                 ||||.|||||.||.||..||||.||.|.|||.||||||||.||||||.|.                 ||||.|||||.|||.|.||.|||||.|||||||..||||||.||.||||||
e.coli         137 ttggttatacttcgcgagtcactcttggaggcgaagatgtccgcctgtta    437 ttgtcggttttgtgttaggcaaaccgcctgttagtgaacagaagttaatt

AE008779.1 13101 GTACCCACCACGTTCATGAACCTCAGTGGTAAAGCAGTTGGCGCAATGGC  13401 GATGAGGCCATTGACGAAGCGGCACGCTGTACGGAATTGTGGTTCAAAGA
                 ||.||.||.||.||.||||||.||||||.||.||||||.||||||..||.||||                 |||||.|||||||||||||||||.||.||||||.|||.|||||||.|.|||
e.coli         187 gtcccgactacatttatgaatctcagcggcaaagccgttgcggcgatggc    487 gatgaagccattgacgaagcggcgcgttgtactgaaatgtggtttacaga

AE008779.1 13151 CAGTTTTTACCGTATTCAGCCGGACGAAATTTTGGTCGCTCACGACGAGC  13451 GGGTCTGGCCAAAGCAACAAGCCGTTTGCATACCTTTAAGGCGCAATAAC
                 ||||||||.|||.|||.|.||||||||||||.||||.||.||||||||.|                 .||..||.||||||||||.|.|||.||||||..|||||||.|||||||||
e.coli         237 cagtttttccgcattaatccggacgaaattctggtggcccacgacgaac    537 tggcttgaccaaagcaacgaaccgattgcacgcctttaaagcgcaataa
```

$\Rightarrow$ similarité globale sur une partie, alignement semi-global

Exemple 3 : domaine conservé

```
>HEN1_HUMAN
MMLNSDTMELDLPPTHSETESGFSDCGGGAGPDGAGPGGPGGGQARGPEPGEPGRKDLQHLSREERRRRR
RATAKYRTAHATRERIRVEAFNLAFAELRKLLPTLPPDKKLSKIEILRLAICYISYLNHVLDV
>HES5_MOUSE
MAPSTVAVEMLSPKEKNRLRKPVVEKMRRDRINSSIEQLKLLLEQEFARHQPNSKLEKADILEMAVSYLK
HSKAFAAAAGPKSLHQDYSEGYSWCLQEAVQFLTLHAASDTQMKLLYHFQRPPAPAAPAKEPPAPGAAPQ
PARSSAKAAAAAVSTSRQPACGLWRPW
```

Exemple 3 : domaine conservé

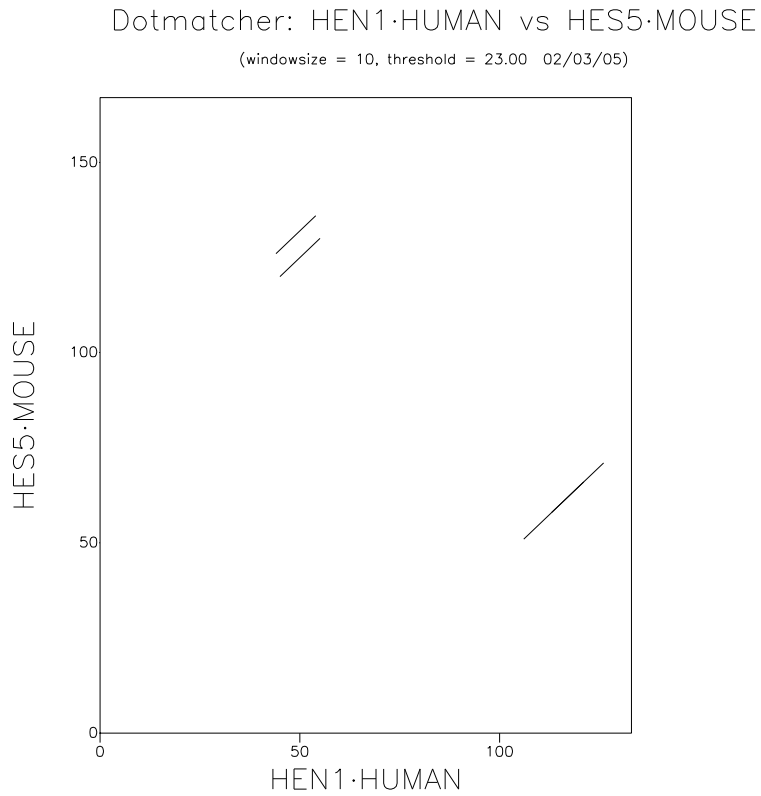
```
>HEN1_HUMAN
MMLNSDTMELDLPPTHSETESGFSDCGGGAGPDGAGPGGPGGGQARGPEPGEPGRKDLQHLSREERRRRR
RATAKYRTAHATRERIRVEAFNLAFAELRKLLPTLPPDKKLSKIEILRLAICYISYLNHVLDV
>HES5_MOUSE
MAPSTVAVEMLSPKEKNRLRKPVVEKMRRDRINSSIEQLKLLLEQEFARHQPNSKLEKADILEMAVSYLK
HSKAFAAAAGPKSLHQDYSEGYSWCLQEAVQFLTLHAASDTQMKLLYHFQRPPAPAAPAKEPPAPGAAPQ
PARSSAKAAAAAVSTSRQPACGLWRPW
```

```
            110       120
HEN1_H PDKKLSKIEILRLAICYISY
       :.:::.: .::.::. :...
HES5_M PNSKLEKADILEMAVSYLKH
              60        70
```

Exemple 3 : domaine conservé

```
>HEN1_HUMAN
MMLNSDTMELDLPPTHSETESGFSDCGGGAGPDGAGPGGPGGGQARGPEPGEPGRKDLQHLSREERRRRR
RATAKYRTAHATRERIRVEAFNLAFAELRKLLPTLPPDKKLSKIEILRLAICYISYLNHVLDV
>HES5_MOUSE
MAPSTVAVEMLSPKEKNRLRKPVVEKMRRDRINSSIEQLKLLLEQEFARHQPNSKLEKADILEMAVSYLK
HSKAFAAAAGPKSLHQDYSEGYSWCLQEAVQFLTLHAASDTQMKLLYHFQRPPAPAAPAKEPPAPGAAPQ
PARSSAKAAAAAVSTSRQPACGLWRPW
```

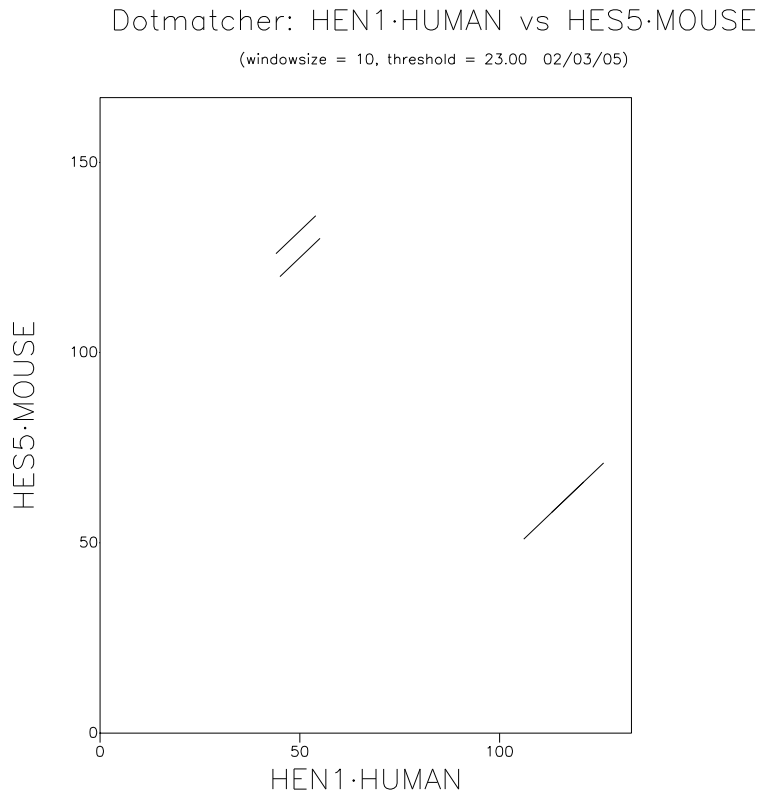
```
            110       120
HEN1_H PDKKLSKIEILRLAICYISY
       :.:::.: .::.::. :...
HES5_M PNSKLEKADILEMAVSYLKH
             60        70
```



Exemple 3 : domaine conservé

```
>HEN1_HUMAN
MMLNSDTMELDLPPTHSETESGFSDCGGGAGPDGAGPGGPGGGQARGPEPGEPGRKDLQHLSREERRRRR
RATAKYRTAHATRERIRVEAFNLAFAELRKLLPTLPPDKKLSKIEILRLAICYISYLNHVLDV
>HES5_MOUSE
MAPSTVAVEMLSPKEKNRLRKPVVEKMRRDRINSSIEQLKLLLEQEFARHQPNSKLEKADILEMAVSYLK
HSKAFAAAAGPKSLHQDYSEGYSWCLQEAVQFLTLHAASDTQMKLLYHFQRPPAPAAPAKEPPAPGAAPQ
PARSSAKAAAAAVSTSRQPACGLWRPW
```

```
            110       120
HEN1_H PDKKLSKIEILRLAICYISY
       :..:::: .::...:. :...
HES5_M PNSKLEKADILEMAVSYLKH
             60        70
```



$\Rightarrow$ similarité sur une sous-partie, alignement local

Pourquoi comparer des séquences ?

quelques problèmes

- rassembler un ensemble de fragments d'ADN séquencés (fragment assembly)
- recherche d'homologie (entre gènes)
- trouver des régions similaires (domaines protéiques)
- identifier les positions introns/exons (comparaison d'un gène à son ARNm)

Dotplot

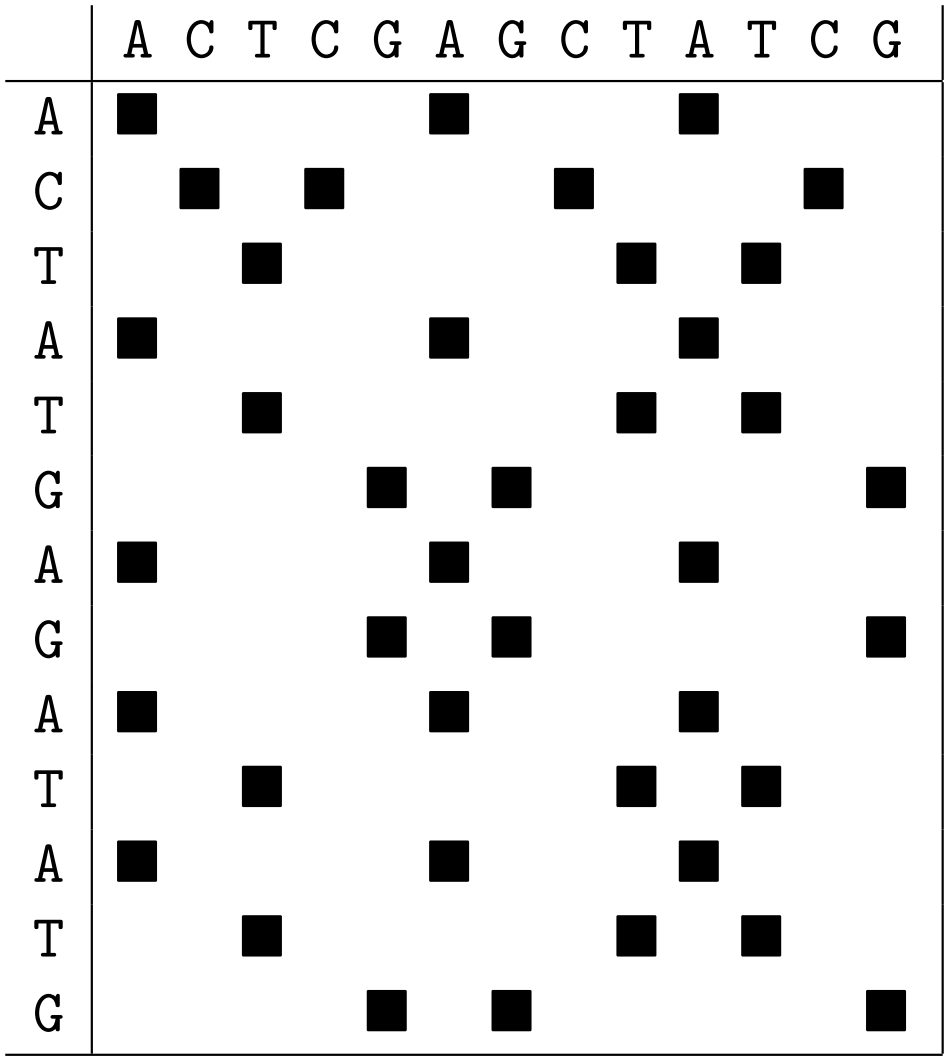
- un outil graphique pour la comparaison
- principe
  - mettre les séquences le long des axes d'une matrice
  - mettre un point là où il y a un match

une diagonale (une suite de points en diagonale) $\Rightarrow$ une région similaire

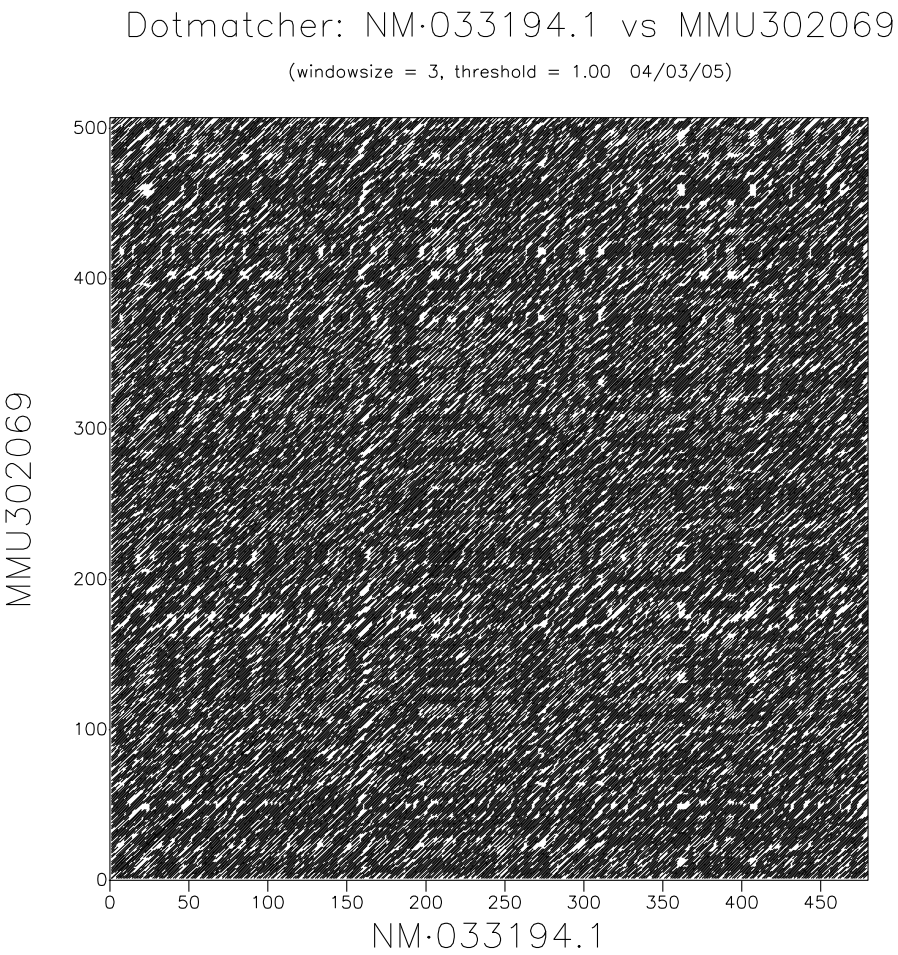
Dotplot - exemple

match (identité) $\rightarrow$ ■

mismatch $\rightarrow$ □

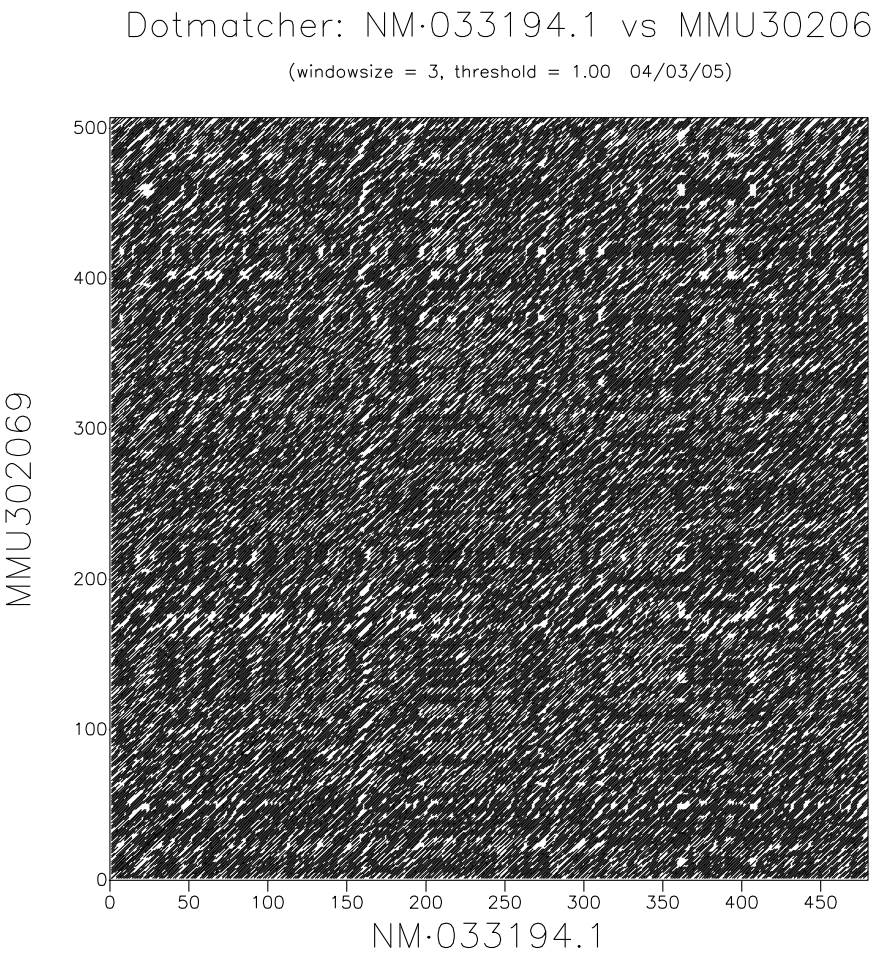


Dotplot

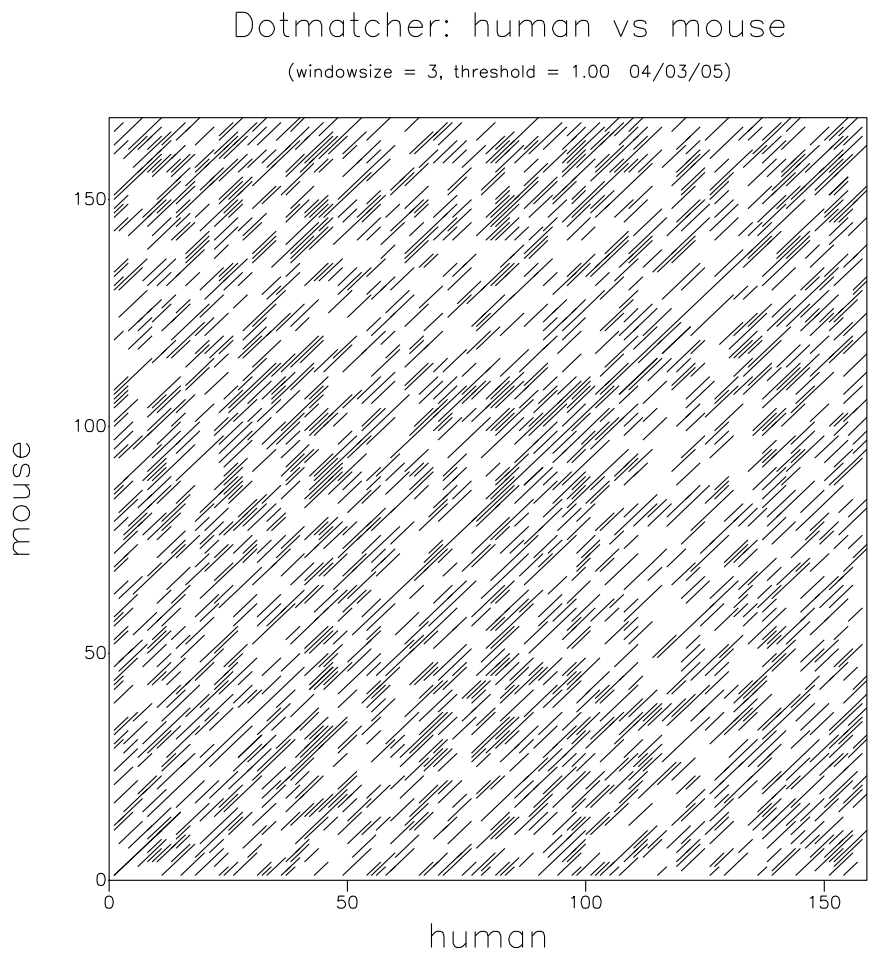


deux genes ...

Dotplot

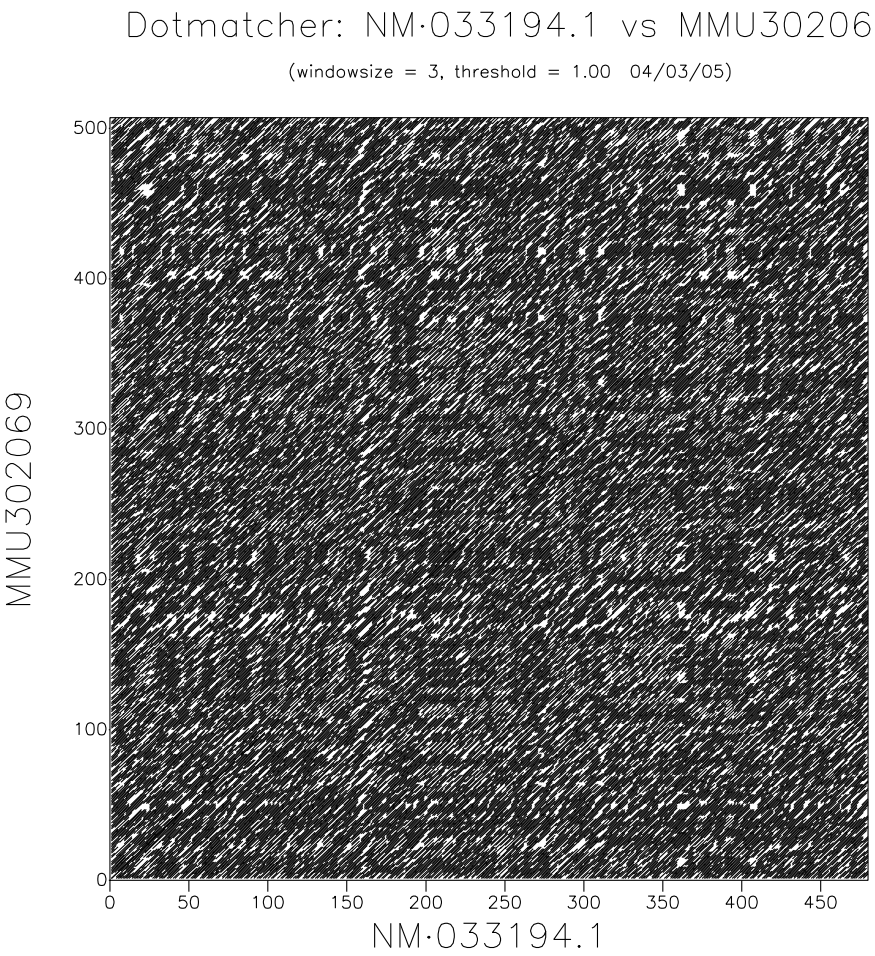


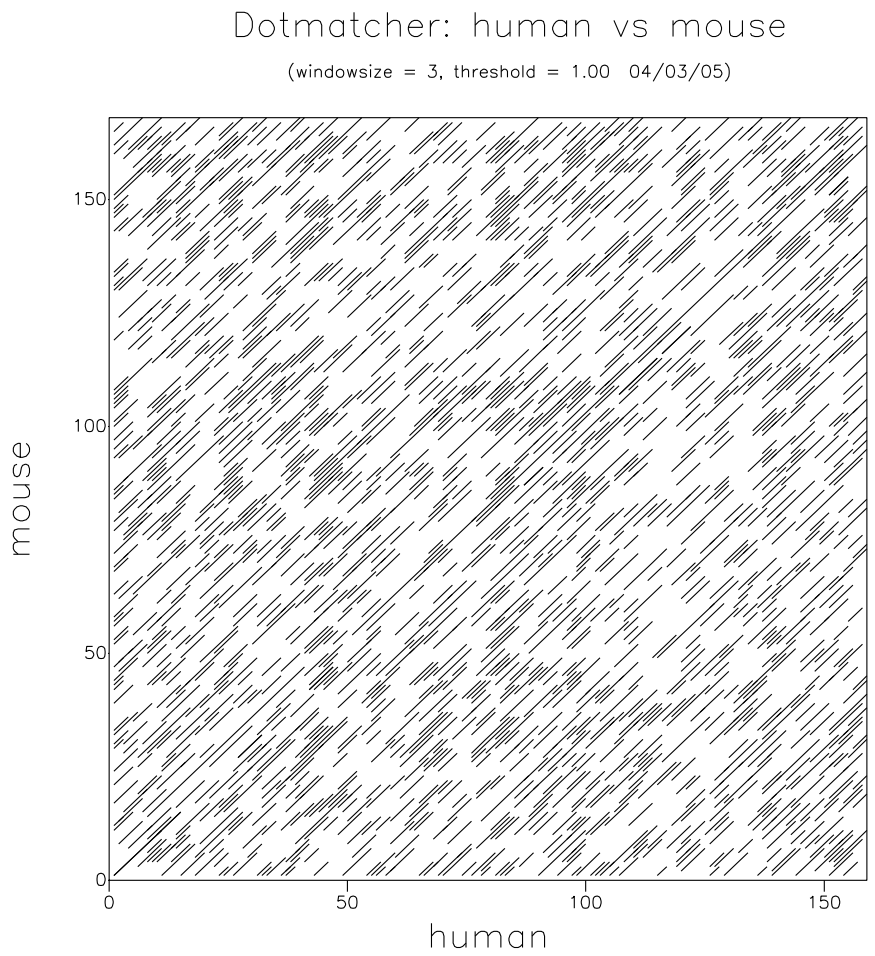
deux genes ...



et leurs proteines.

Dotplot





deux genes ...

et leurs proteines.

$\Rightarrow$ problème de bruit *(filtrage trop faible)*

Dotplot - Filtrage

- blocs d'identité
  - idée : ne représenter que des fenêtres exactes et de longueur fixe
  - exemple de programme : **dottup**
  - très sélectif et peu sensible

Dotplot - Filtrage

- blocs d'identité
  - idée : ne représenter que des fenêtres exactes et de longueur fixe
  - exemple de programme : **dottup**
  - très sélectif et peu sensible
- blocs de similarité avec un seuil de score

  (Maizel & Lenk - 1981)
  - idée : ne représenter que des fenêtres possédant un score supérieur à un seuil
  - exemple de programme : **dotmatcher**
  - bonne sélectivité et bonne sensibilité

Dotplot - Filtrage

- blocs d'identité
  - idée : ne représenter que des fenêtres exactes et de longueur fixe
  - exemple de programme : **dottup**
  - très sélectif et peu sensible
- blocs de similarité avec un seuil de score
  (Maizel & Lenk - 1981)
  - idée : ne représenter que des fenêtres possédant un score supérieur à un seuil
  - exemple de programme : **dotmatcher**
  - bonne sélectivité et bonne sensibilité
- filtrer les blocs pour éliminer ceux qui se chevauchent
  - idée : observez la ressemblance globale
  - exemple de programme : **dotpath**

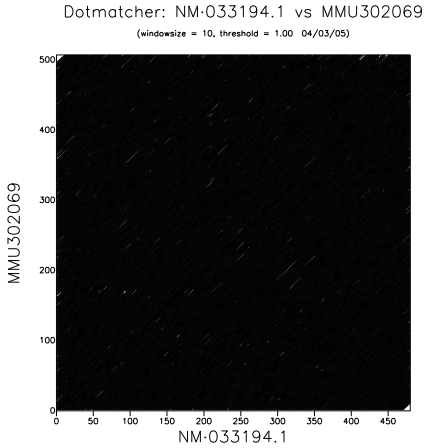
Dotplot - Filtrage

- blocs d'identité
  - idée : ne représenter que des fenêtres exactes et de longueur fixe
  - exemple de programme : **dottup**
  - très sélectif et peu sensible
- blocs de similarité avec un seuil de score
  (Maizel & Lenk - 1981)
  - idée : ne représenter que des fenêtres possédant un score supérieur à un seuil
  - exemple de programme : **dotmatcher**
  - bonne sélectivité et bonne sensibilité
- filtrer les blocs pour éliminer ceux qui se chevauchent
  - idée : observez la ressemblance globale
  - exemple de programme : **dotpath**
- accorder un poids physico-chimique aux matchs
  (Staden - 1982)
  - variation de l'intensité, ne pas se contenter de ■ et □
  - prise en compte des propriétés des acides aminés

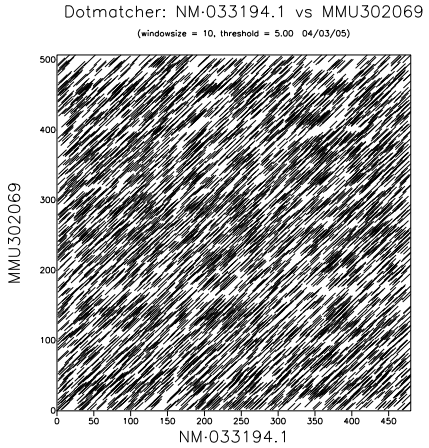
Dotplot : taille des mots et seuil

taille 10 et 20, seuil de 1% à 100%

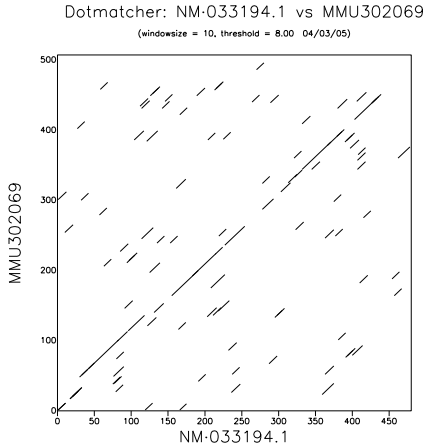
1 match



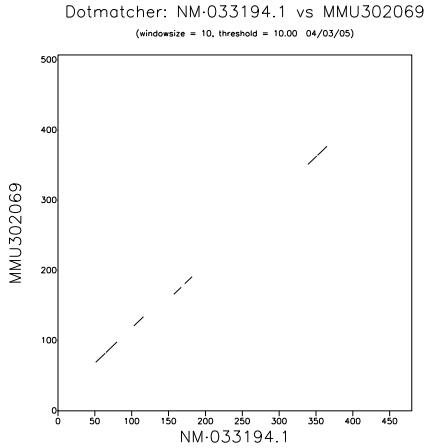
50%

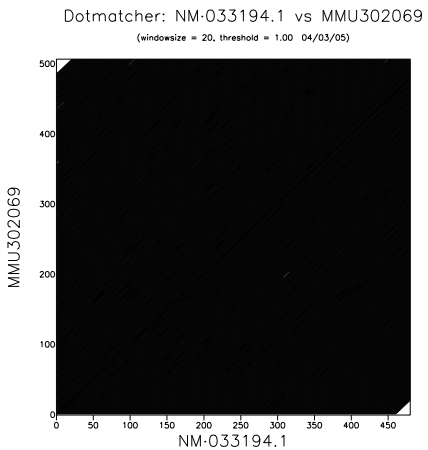


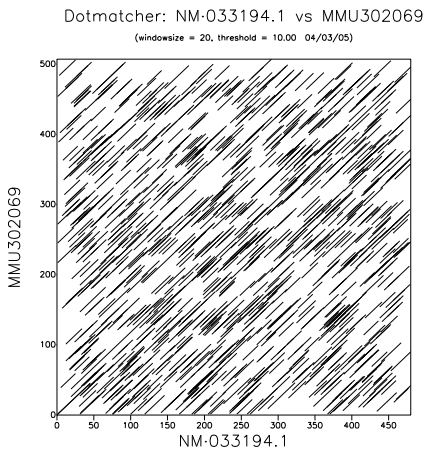
80%

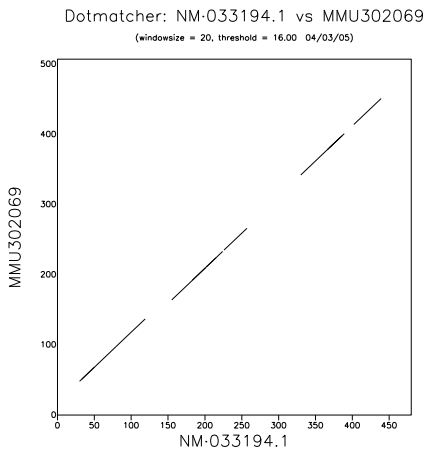


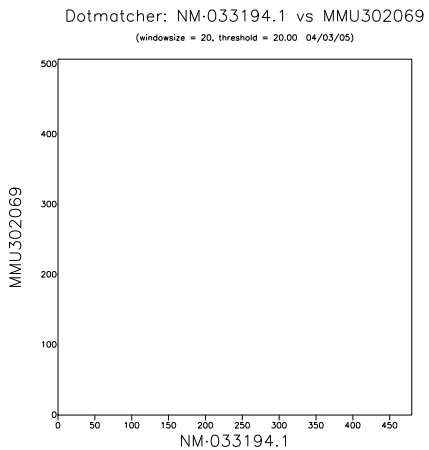
100%



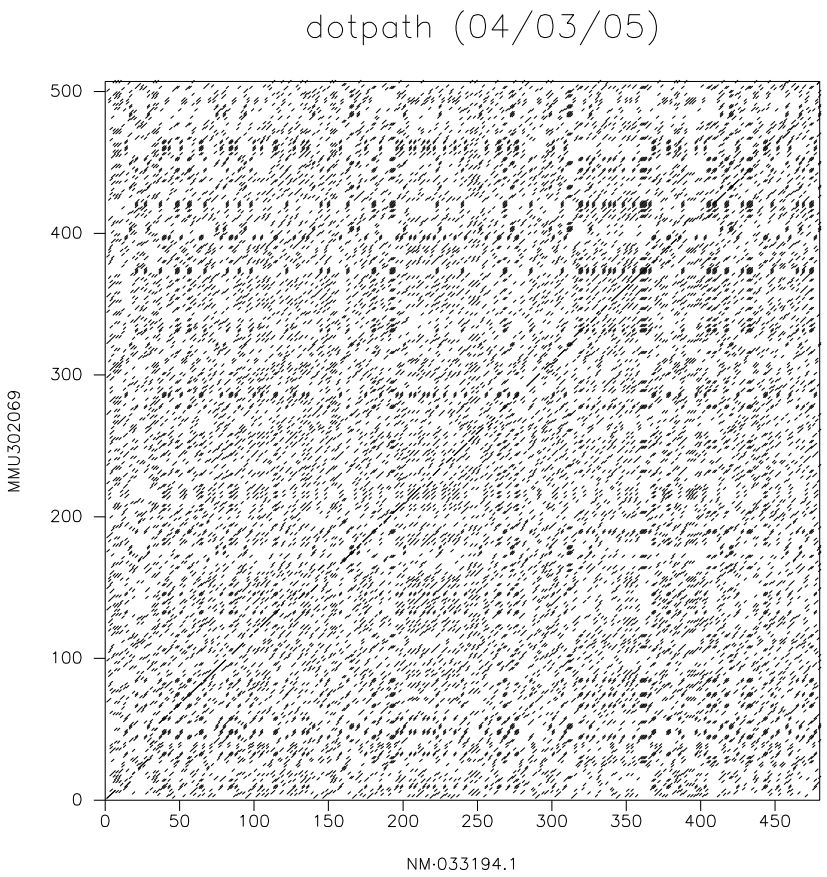


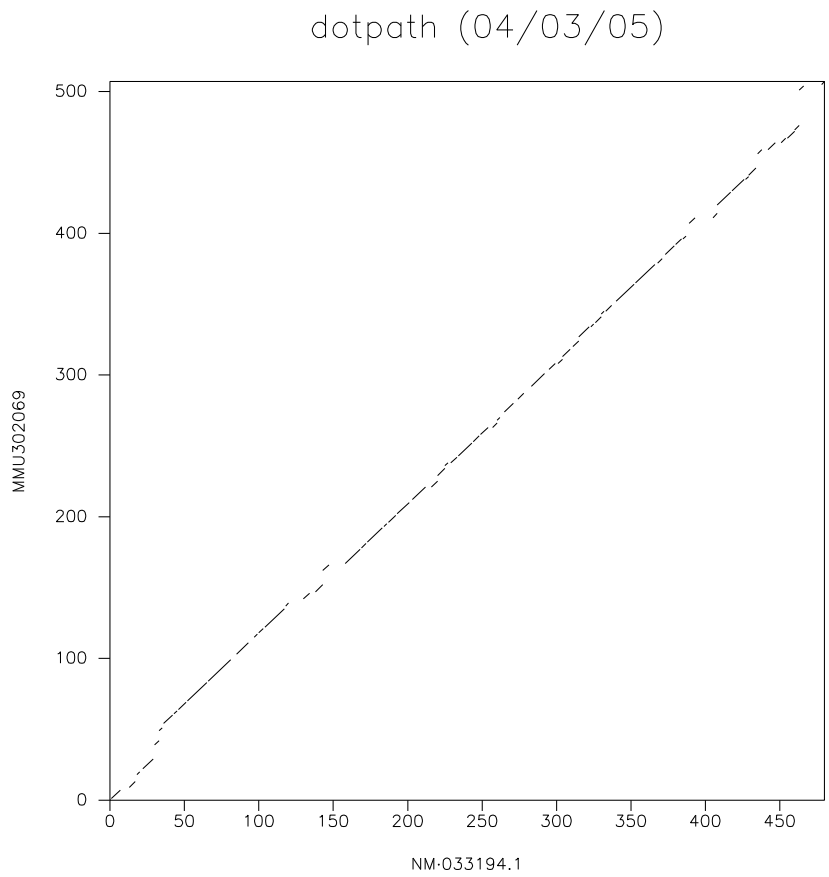






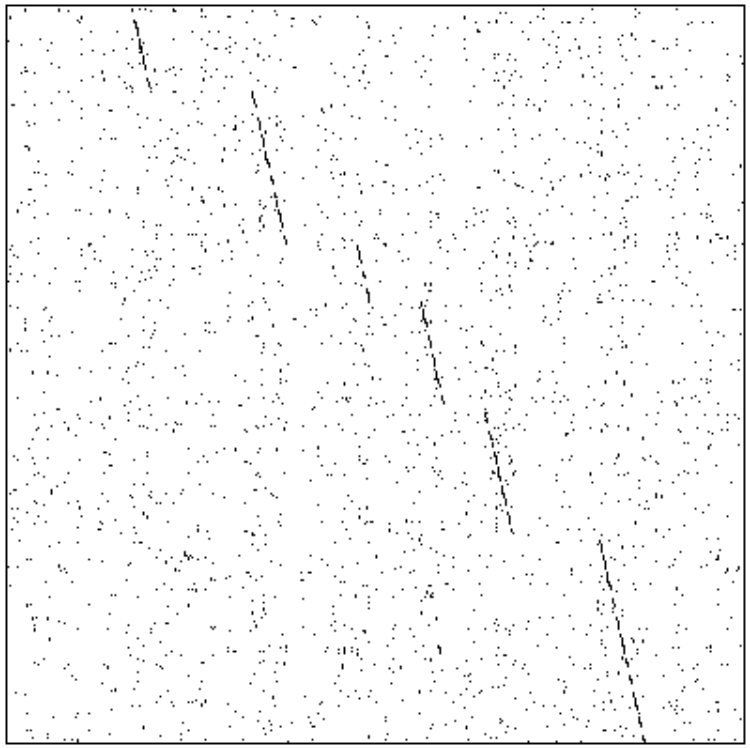
Dotplot : dotpath





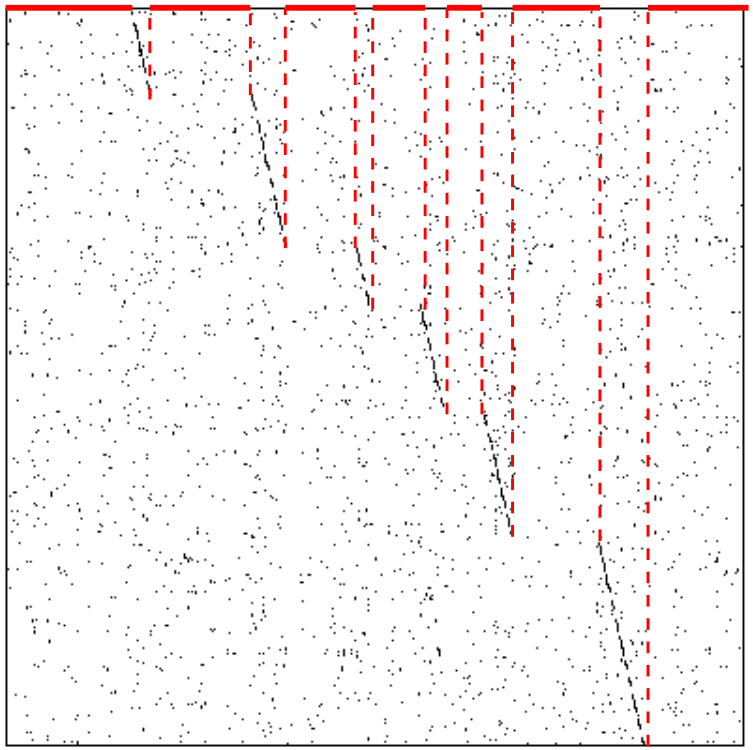
dotpath finds all matches of size wordsize *or greater between two sequences. It then reduces the matches found to the minimal set of long matches that do not overlap. This is a way of finding the (nearly) optimal path aligning two sequences. It is not the true optimal path as produced by the algorithms used in water or needle, but for very closely related sequences it will produce the same result and will work well with very long sequences*

Dotplot : repérer des similarités locales



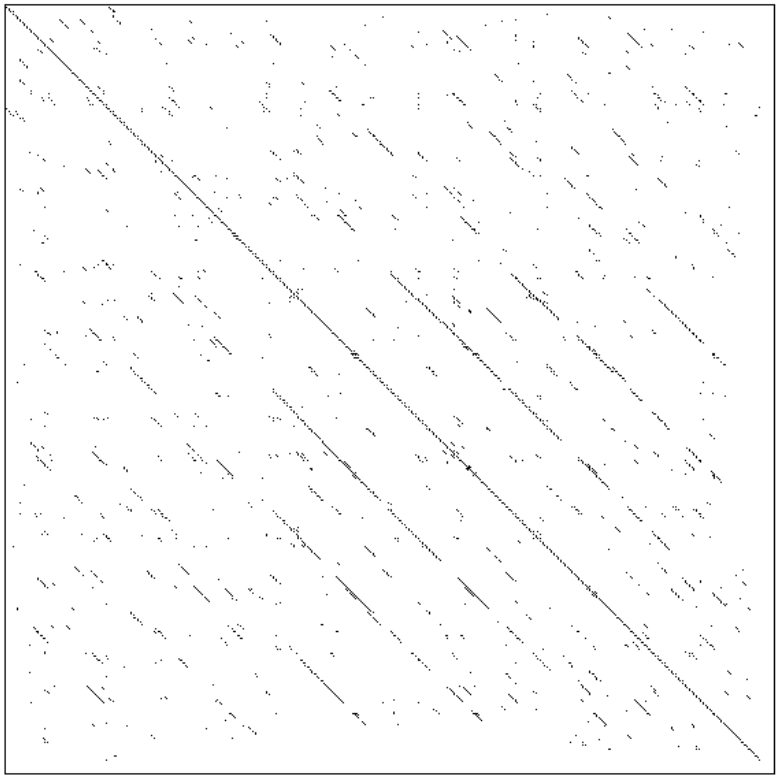
horizontalement : séquence nucléaire du gène de l'actine de muscle de *Pisaster ochraceus*
verticalement : cDNA de ce même gène

Dotplot : repérer des similarités locales



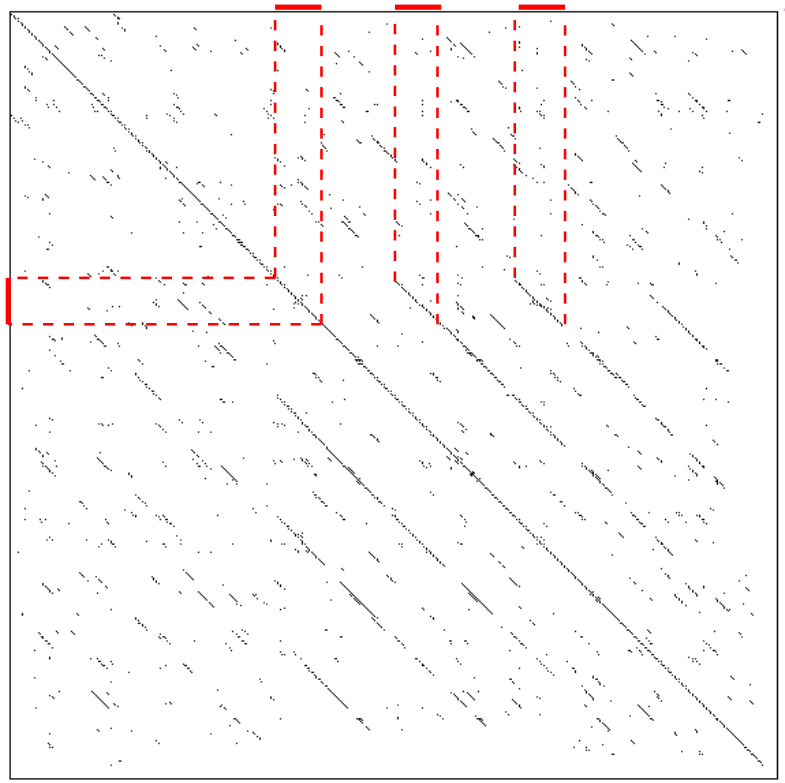
horizontalement : séquence nucléaire du gène de l'actine de muscle de *Pisaster ochraceus*
verticalement : cDNA de ce même gène

Dotplot : repérer des répétitions



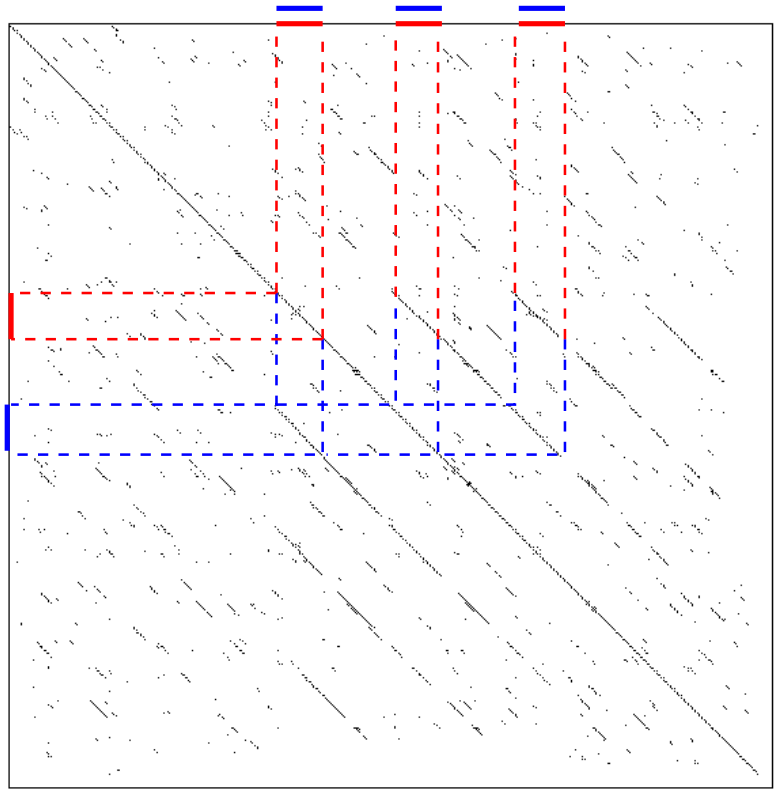
protéine ribosomale S1 de *Escherichia Coli* sur elle-même

Dotplot : repérer des répétitions



protéine ribosomale S1 de *Escherichia Coli* sur elle-même

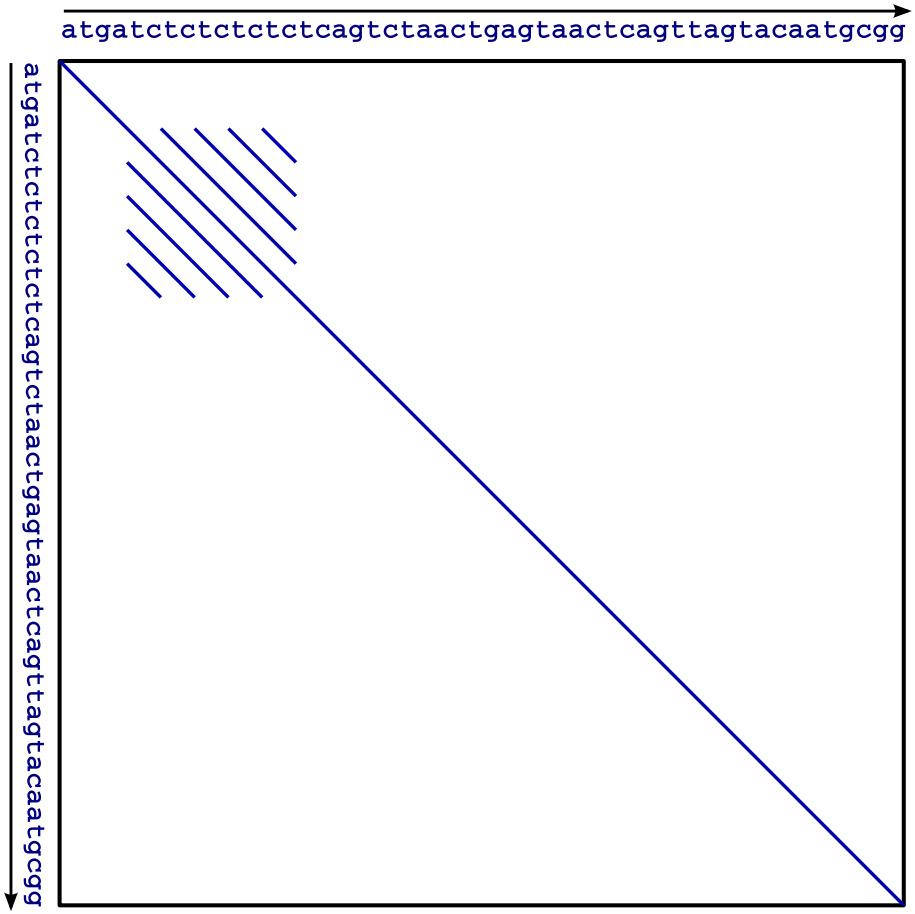
Dotplot : repérer des répétitions



protéine ribosomale S1 de *Escherichia Coli* sur elle-même

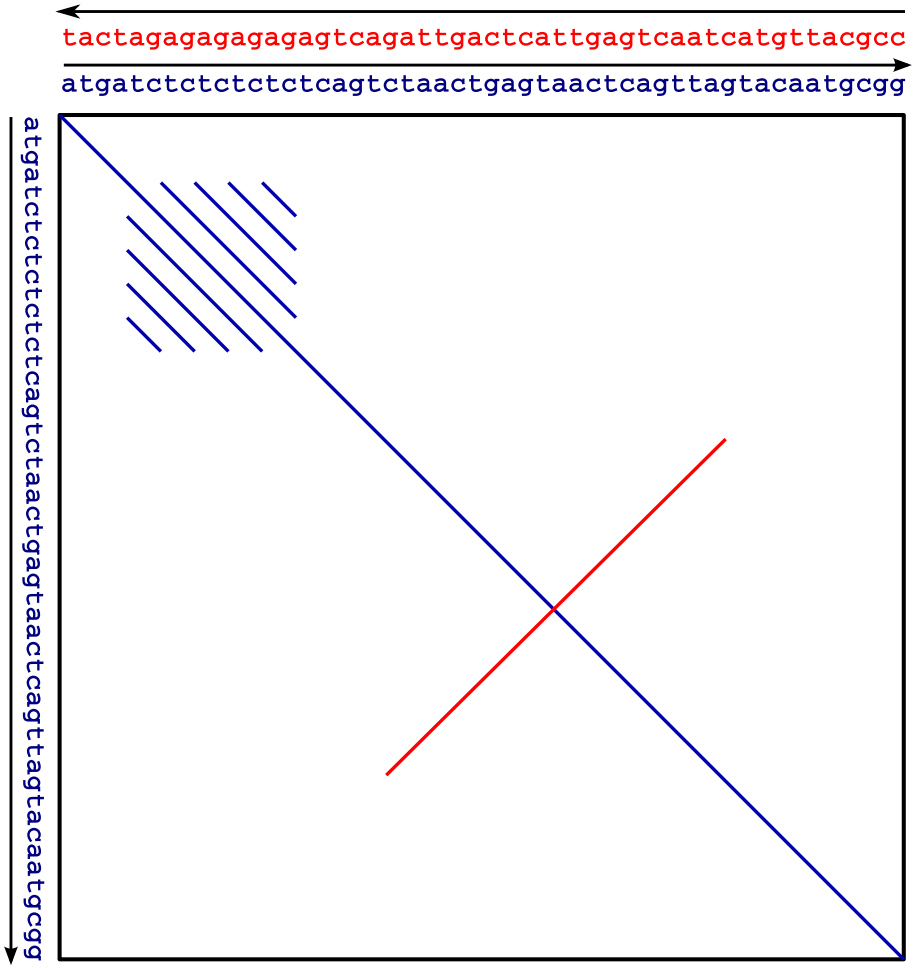
Dotplot : son information

Sur une seule séquence



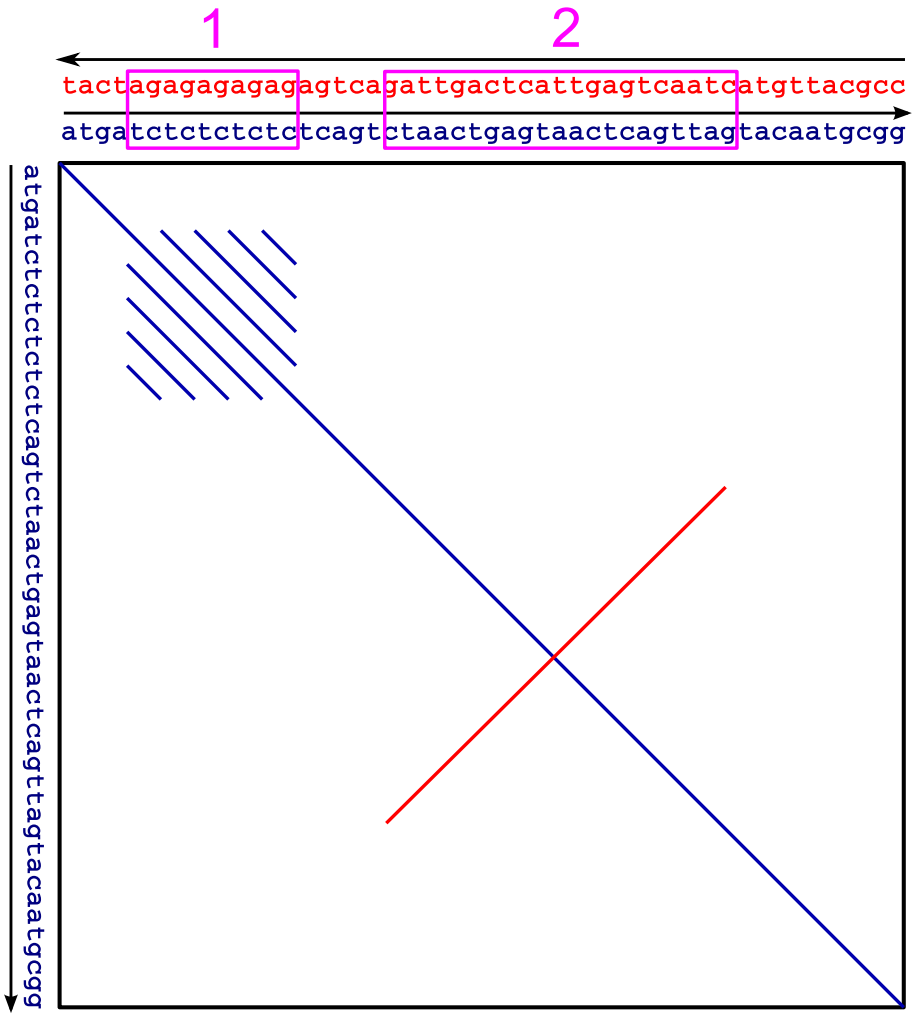
Dotplot : son information

Sur une seule séquence et son complémentaire inversé



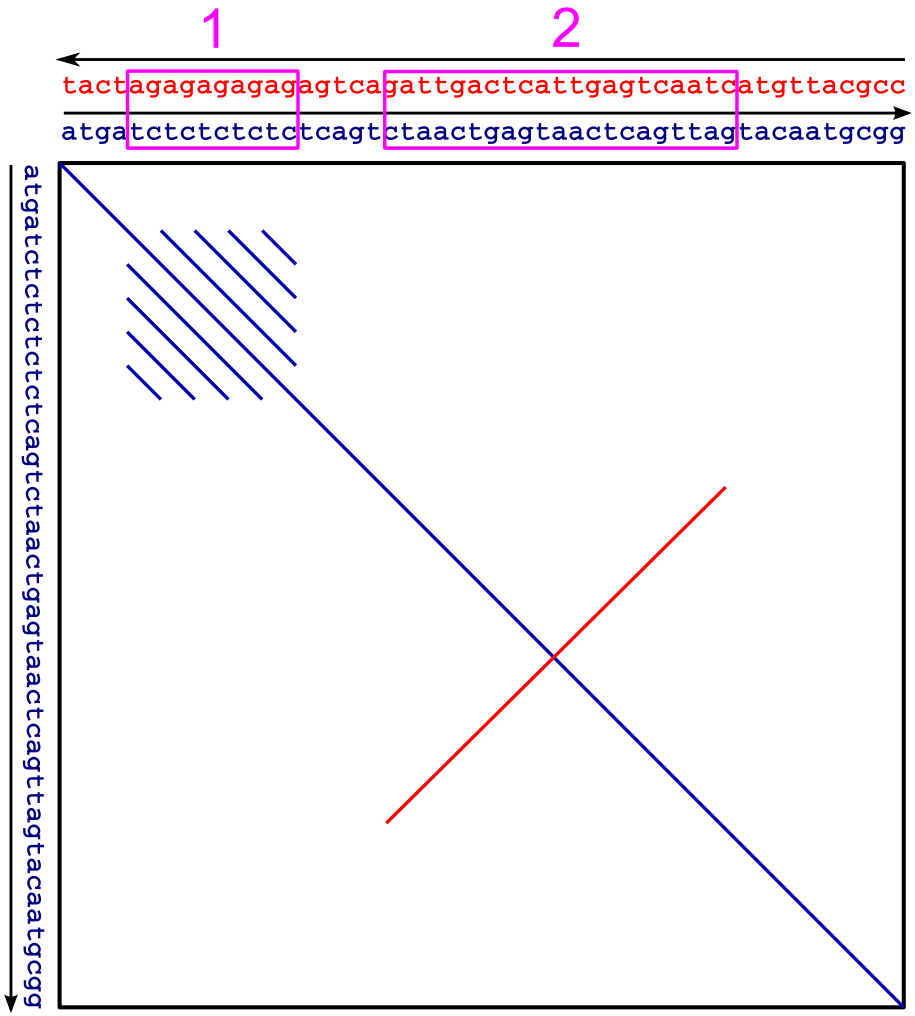
Dotplot : son information

Sur une seule séquence et son complémentaire inversé



Dotplot : son information

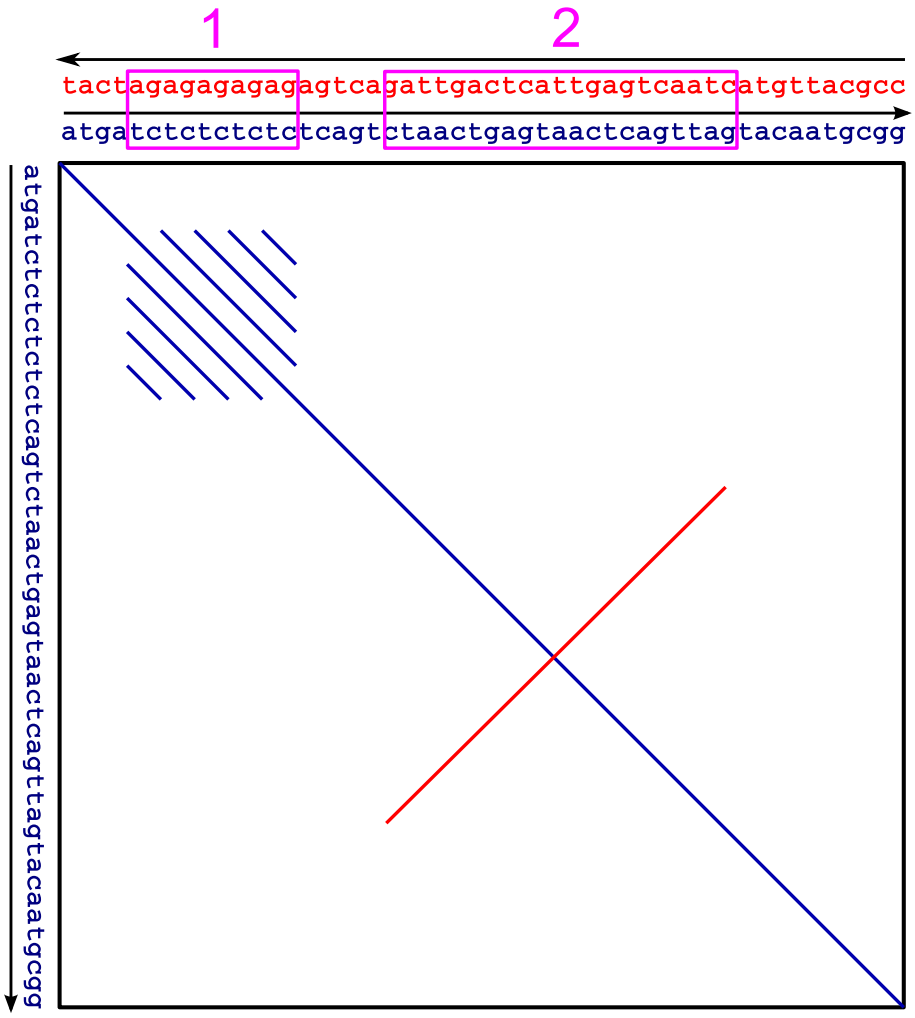
Sur une seule séquence et son complémentaire inversé



1 répétition en tandem (micro/mini-satellite)

Dotplot : son information

Sur une seule séquence et son complémentaire inversé

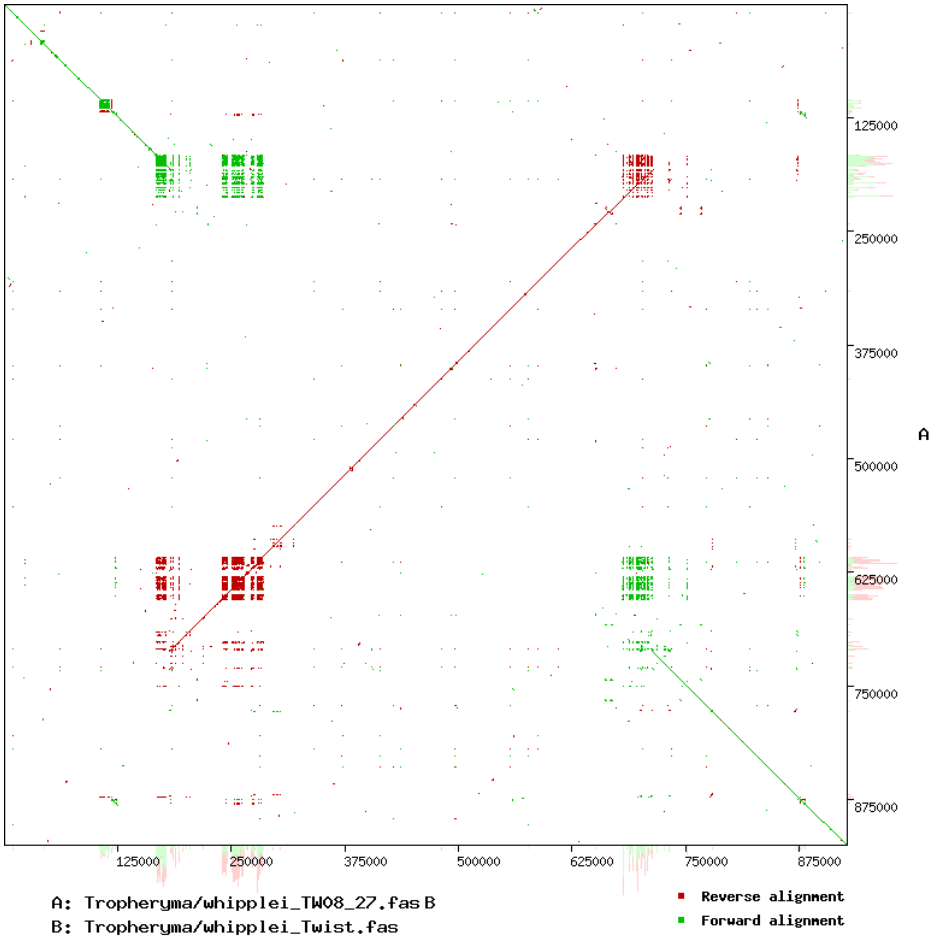


1 répétition en tandem (micro/mini-satellite)

2 palindrome

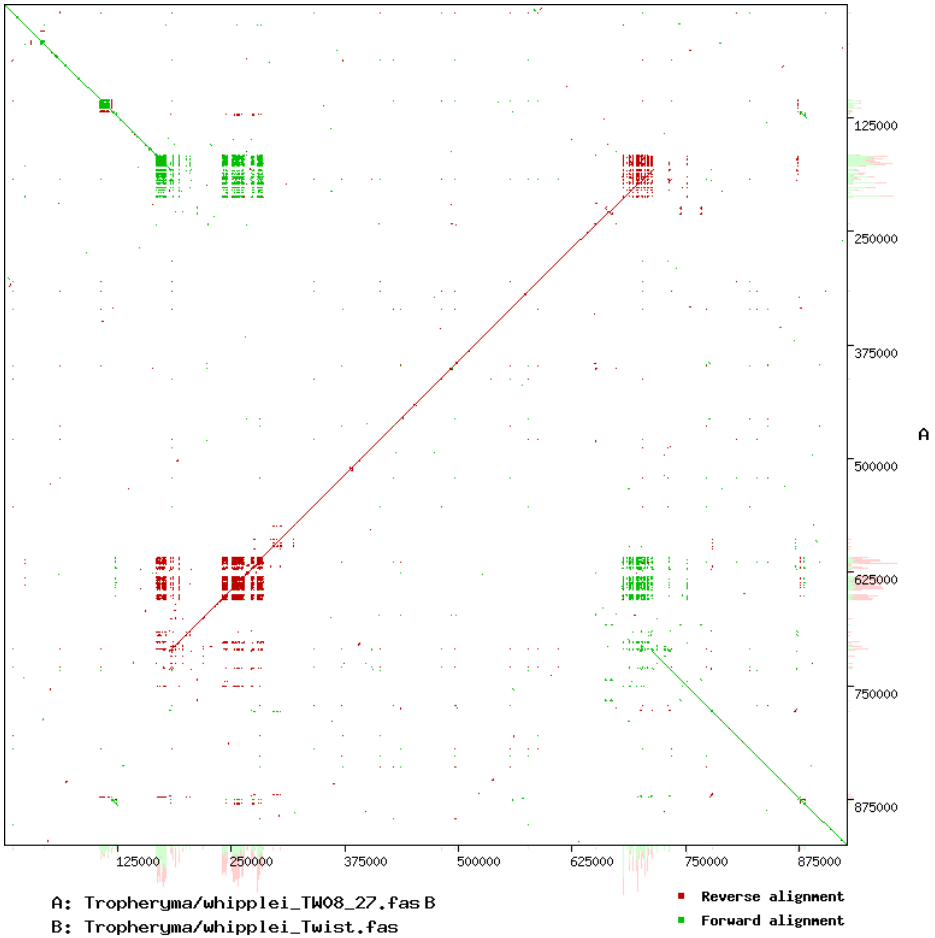
Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :



Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :

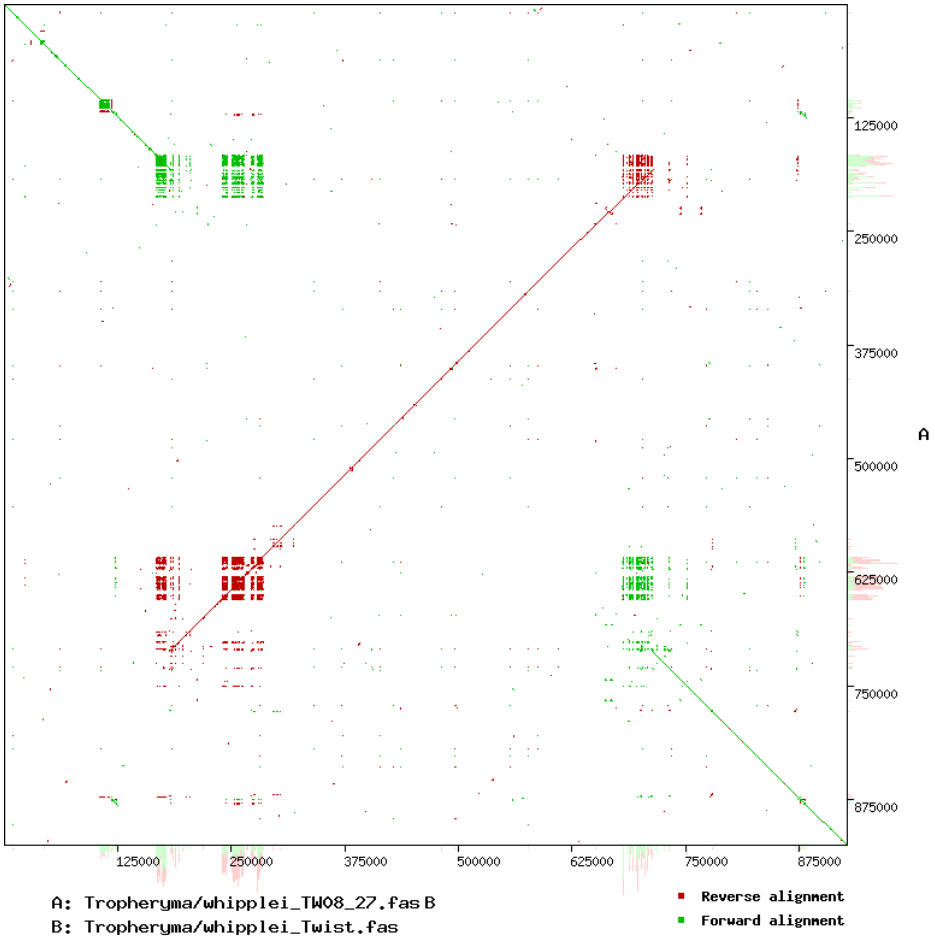


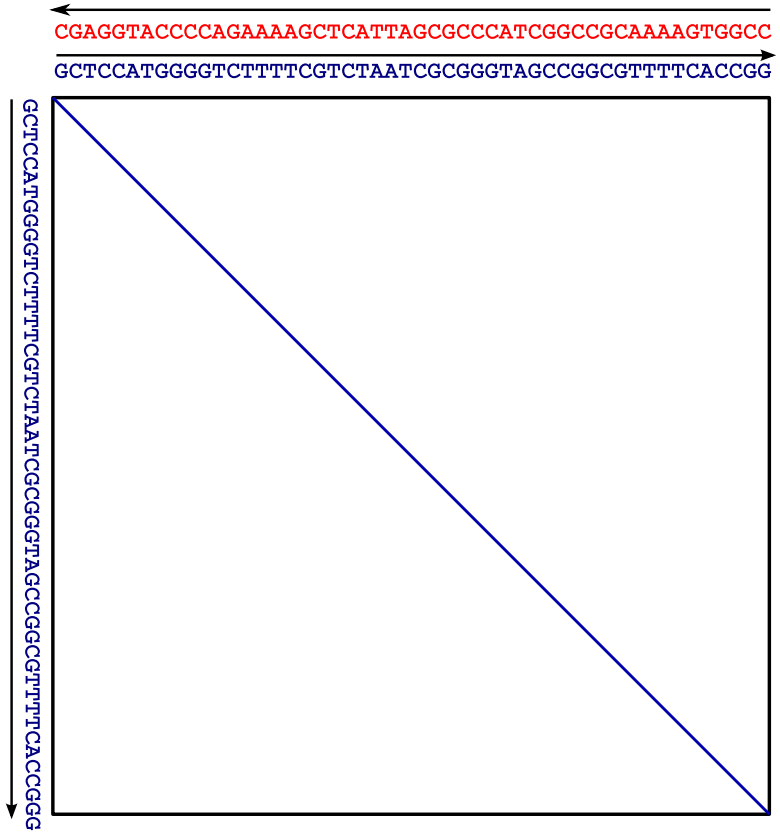
inversion d'un segment ($\neq$ palindrome)

(génomes de *Tropheryma whipplei*)

Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :



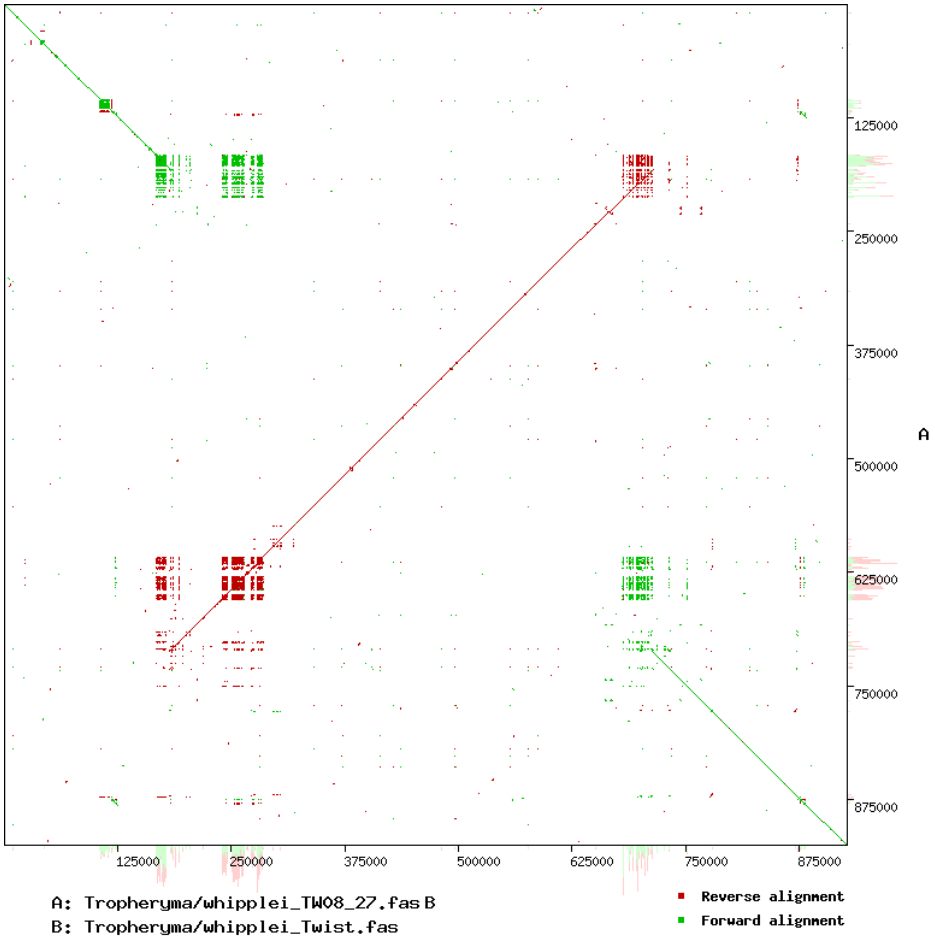


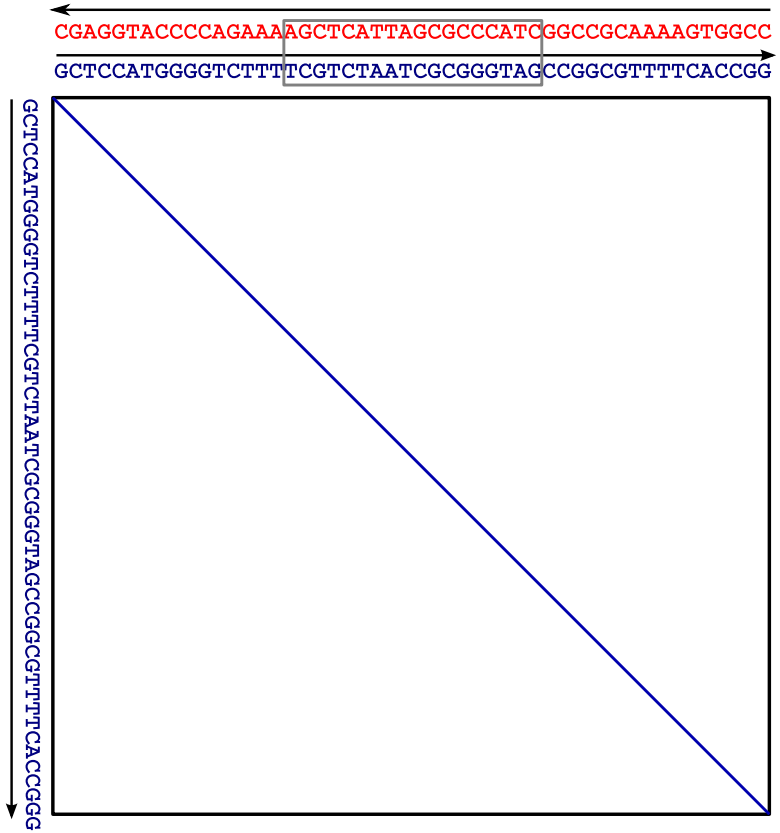
inversion d'un segment ($\neq$ palindrome)

(génomes de *Tropheryma whipplei*)

Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :



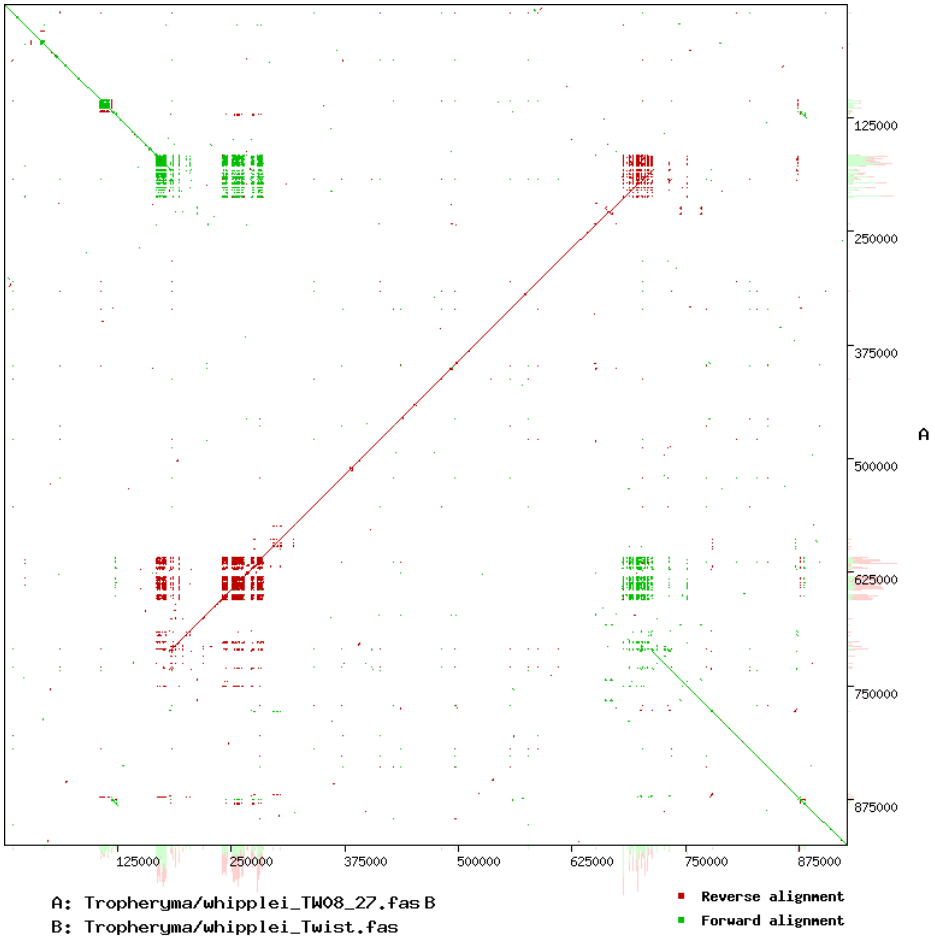


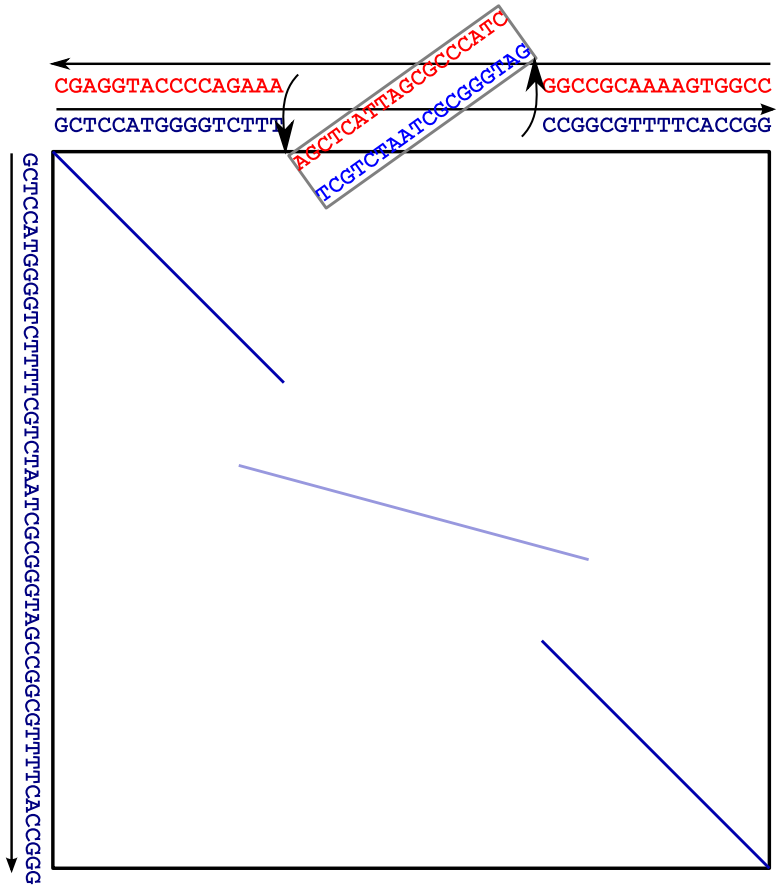
<u>inversion</u> d'un segment ($\neq$ palindrome)

(génomes de *Tropheryma whipplei*)

Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :



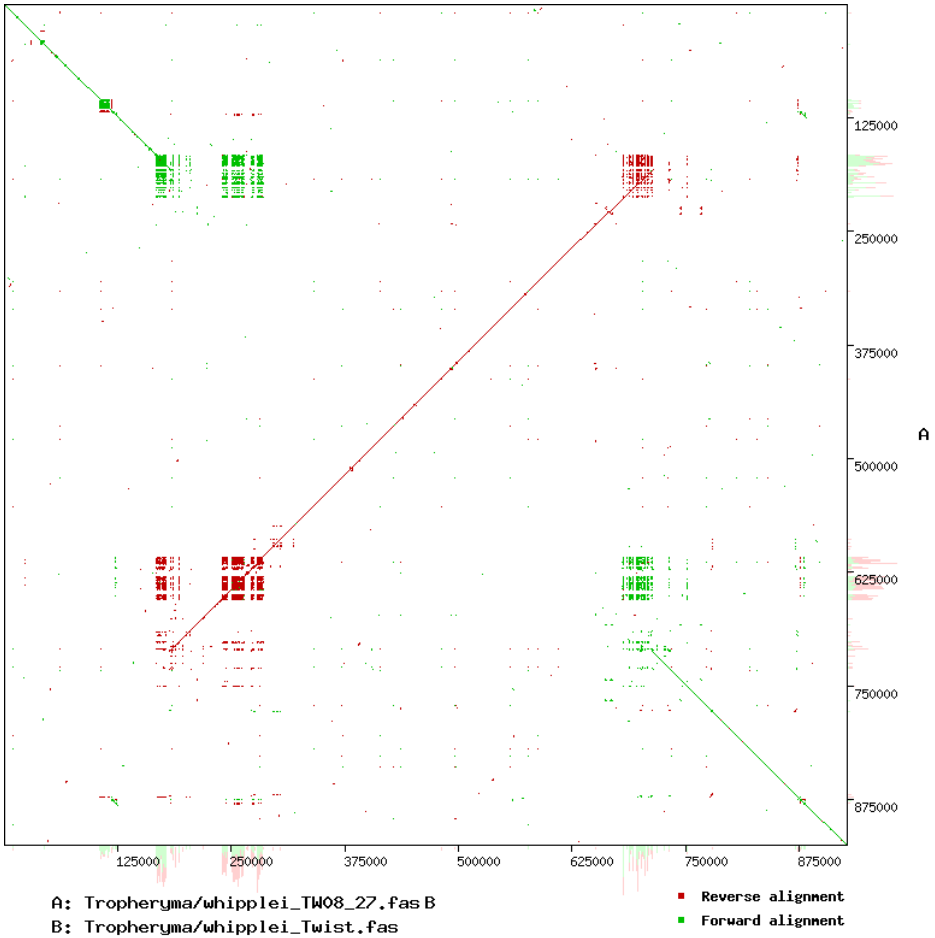


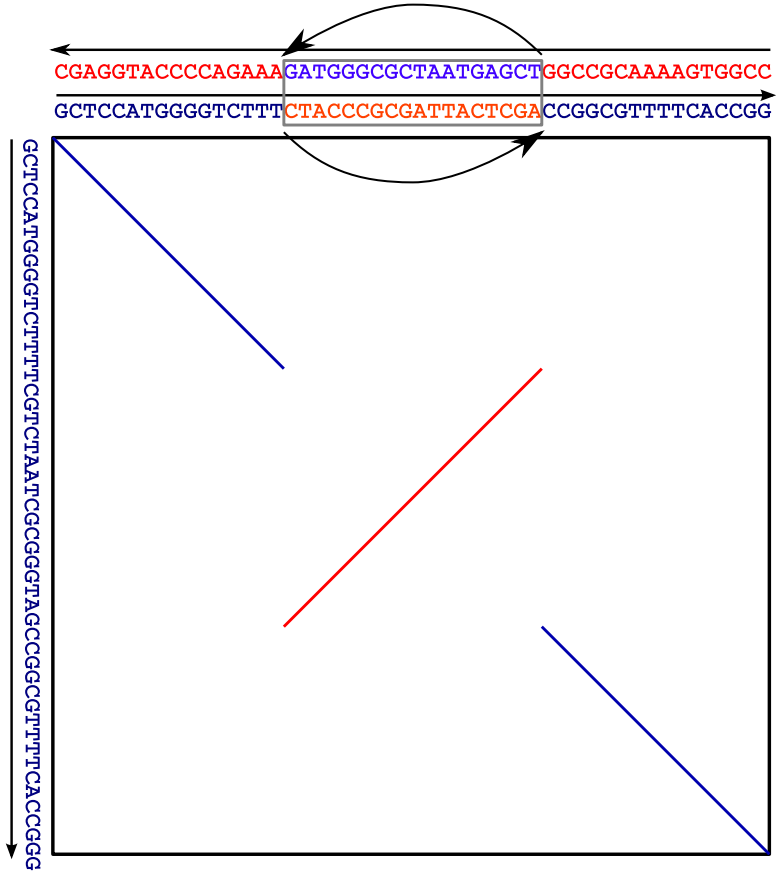
inversion d'un segment ($\neq$ palindrome)

(génomes de *Tropheryma whipplei*)

Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :



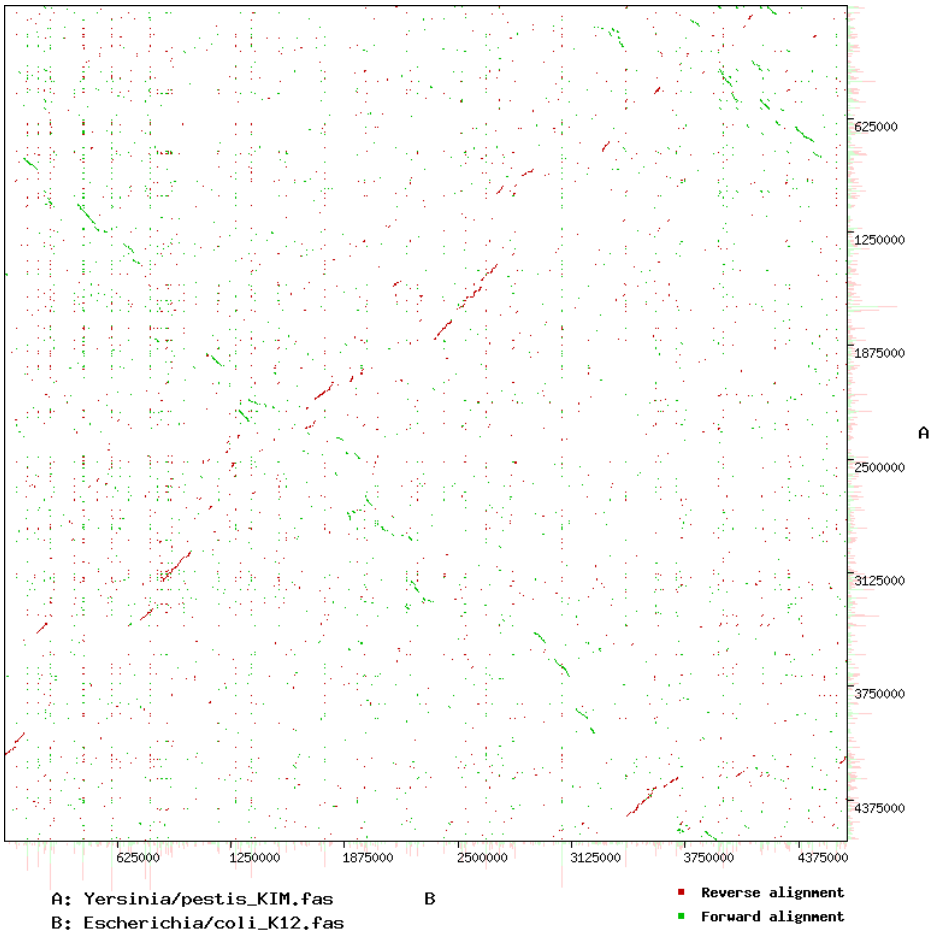


inversion d'un segment ($\neq$ palindrome)

(génomes de *Tropheryma whipplei*)

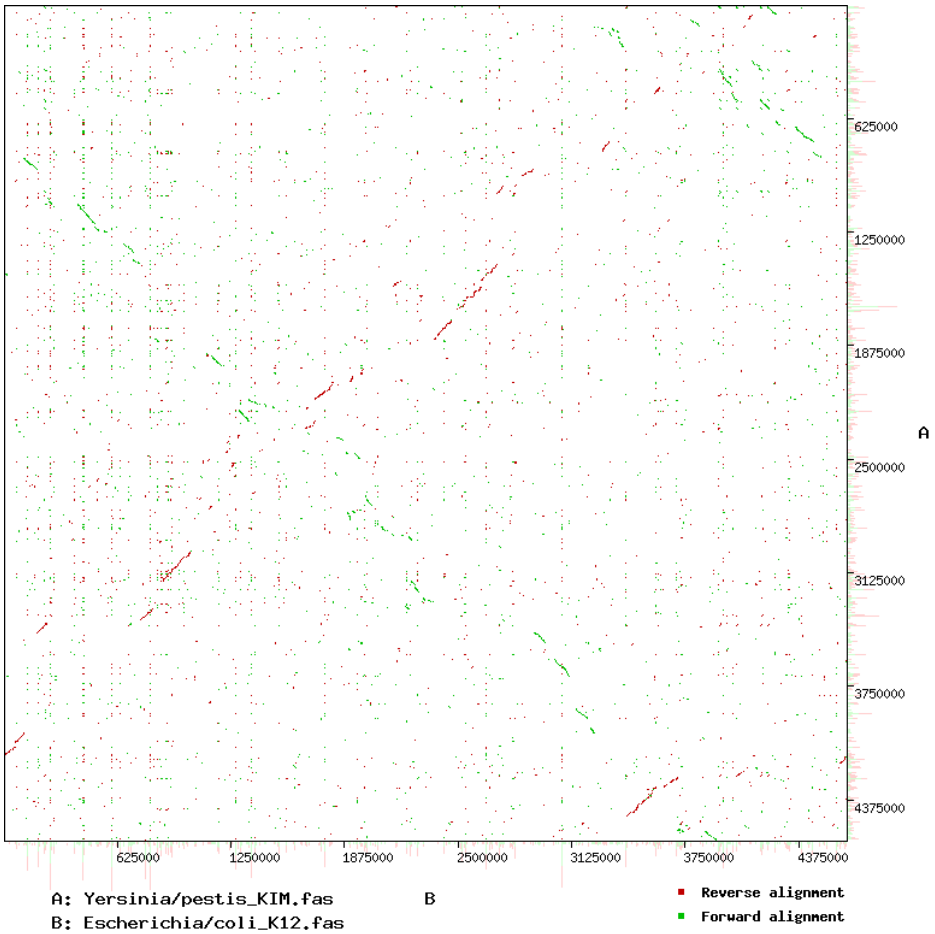
Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :



Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

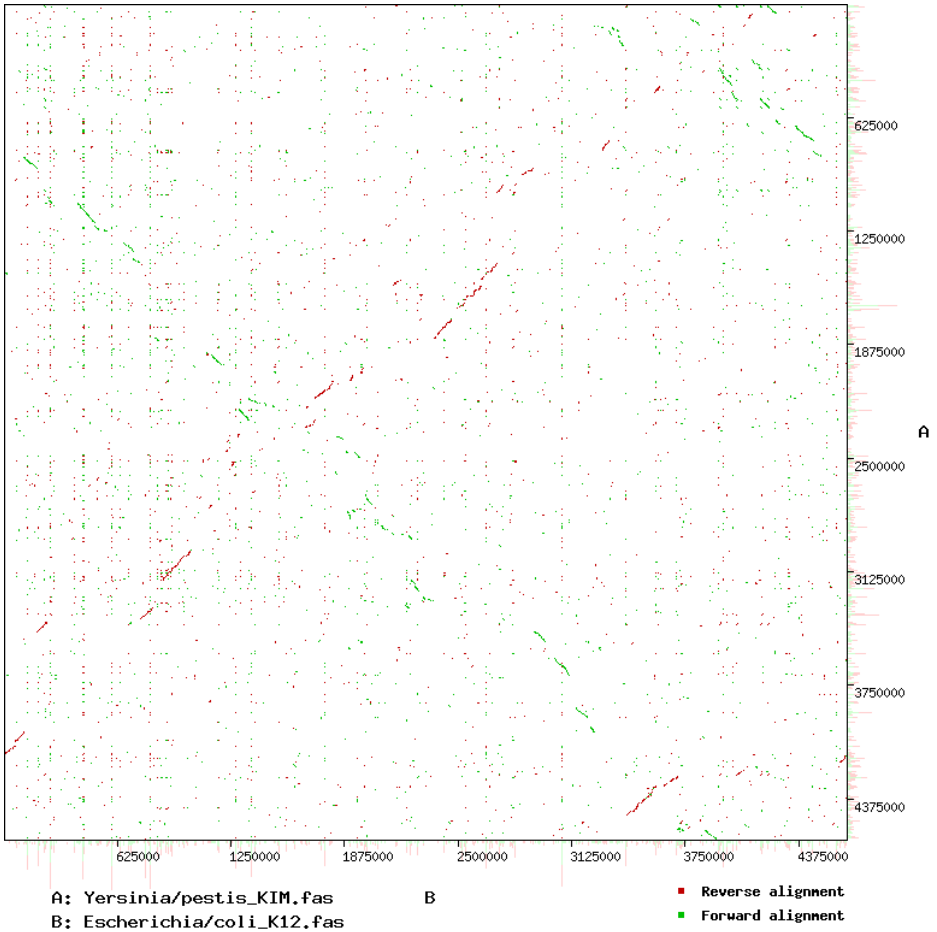
Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :

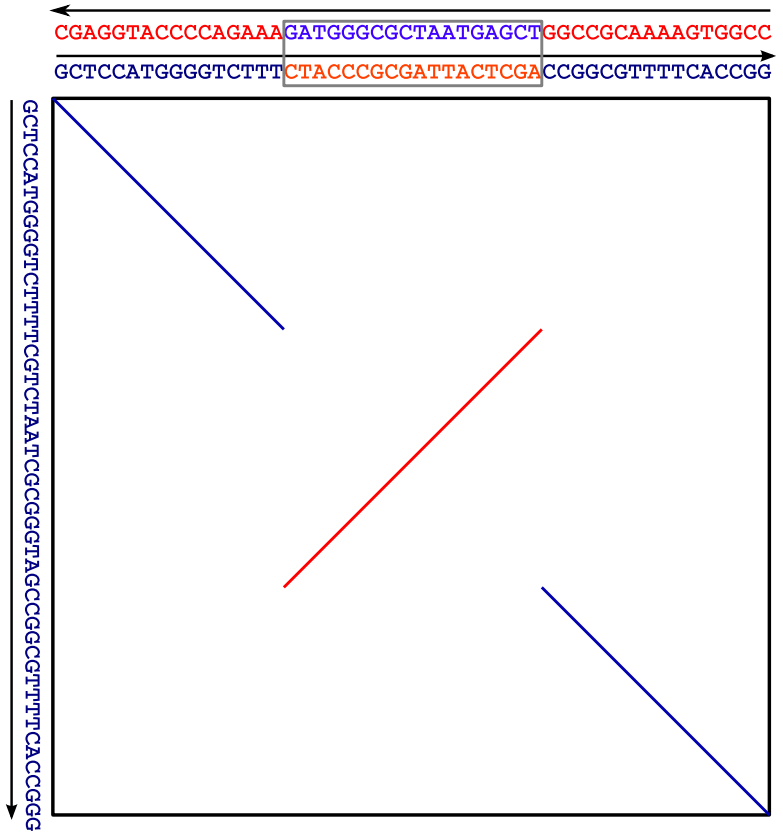


(génomes de *Yersinia pestis* / *Escherichia coli*)

Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :

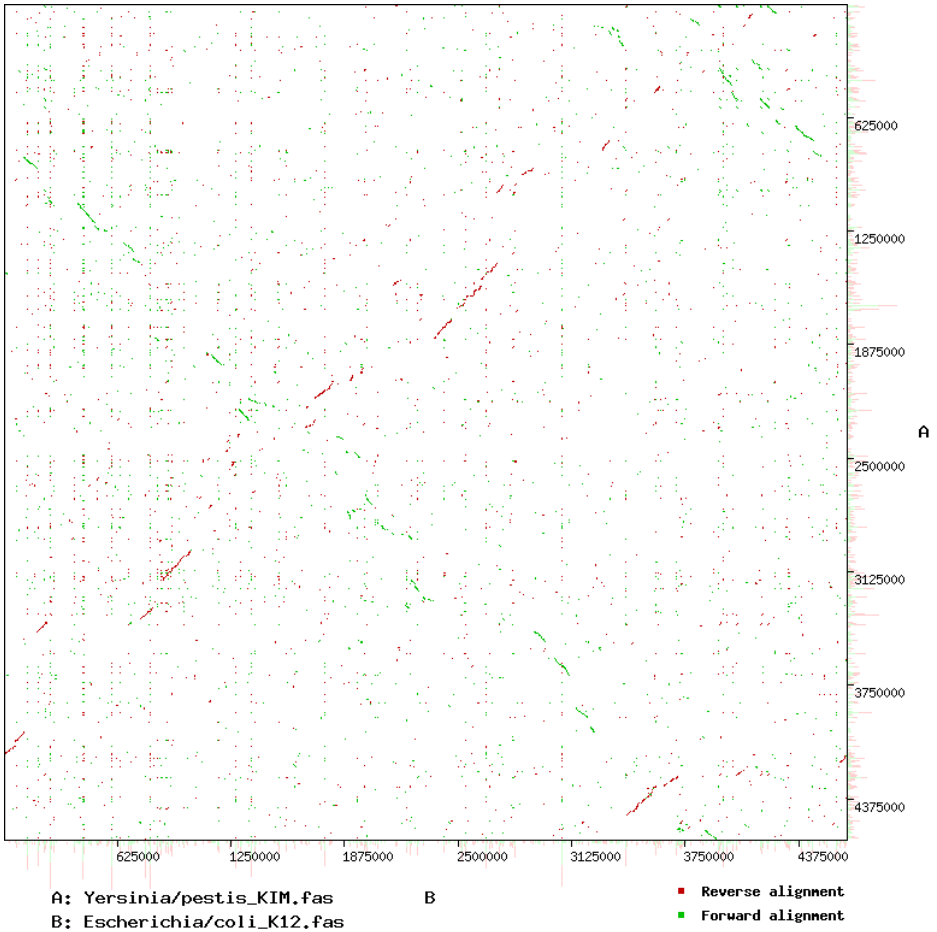


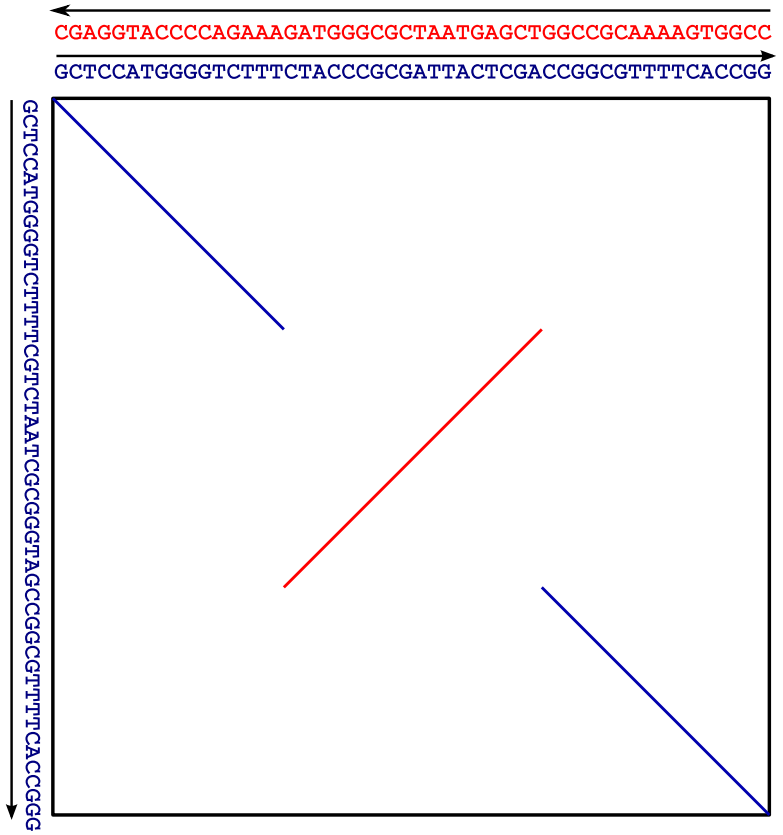


(génomes de *Yersinia pestis* / *Escherichia coli*)

Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :

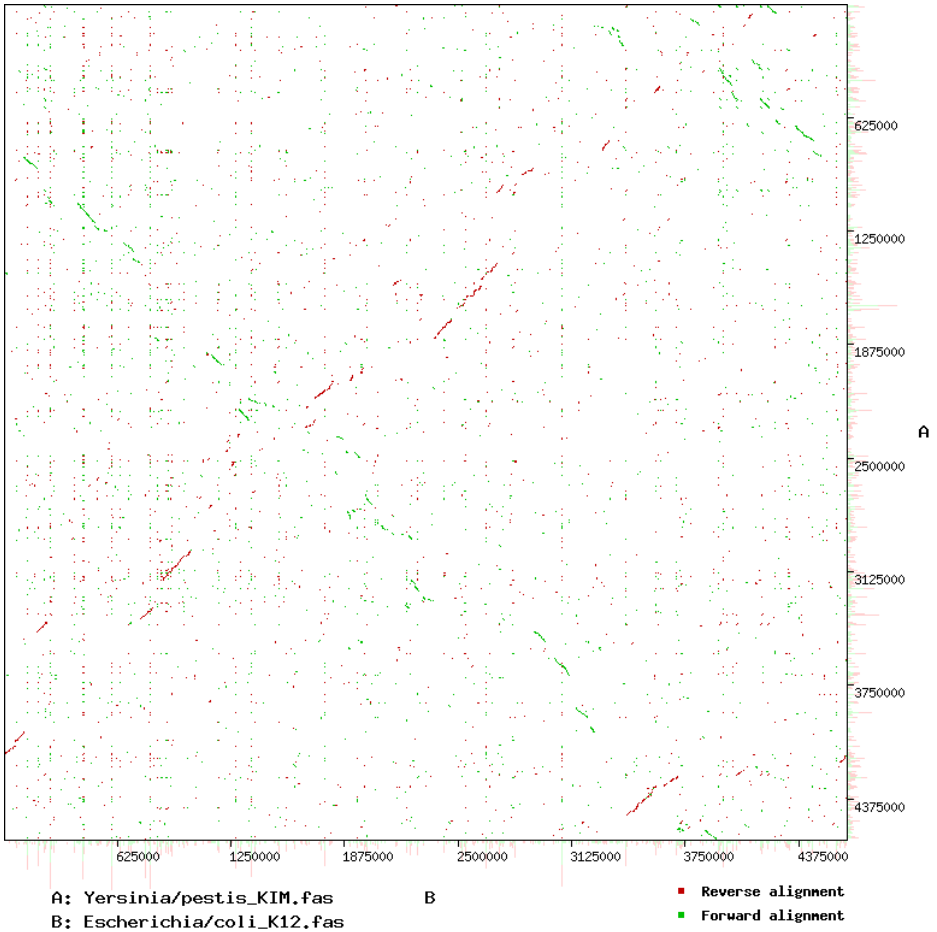


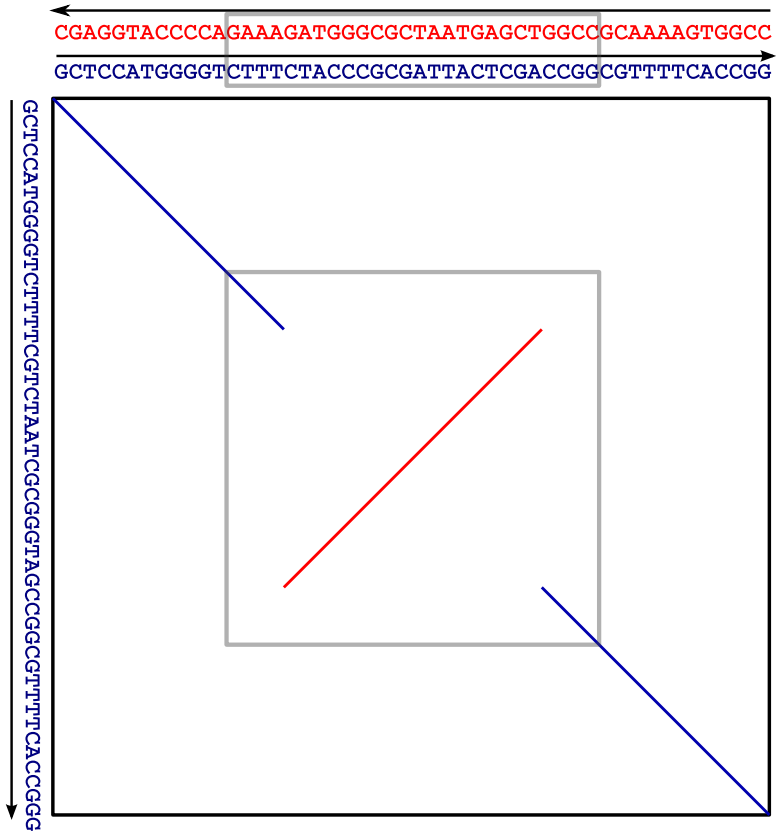


(génomes de *Yersinia pestis* / *Escherichia coli*)

Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :

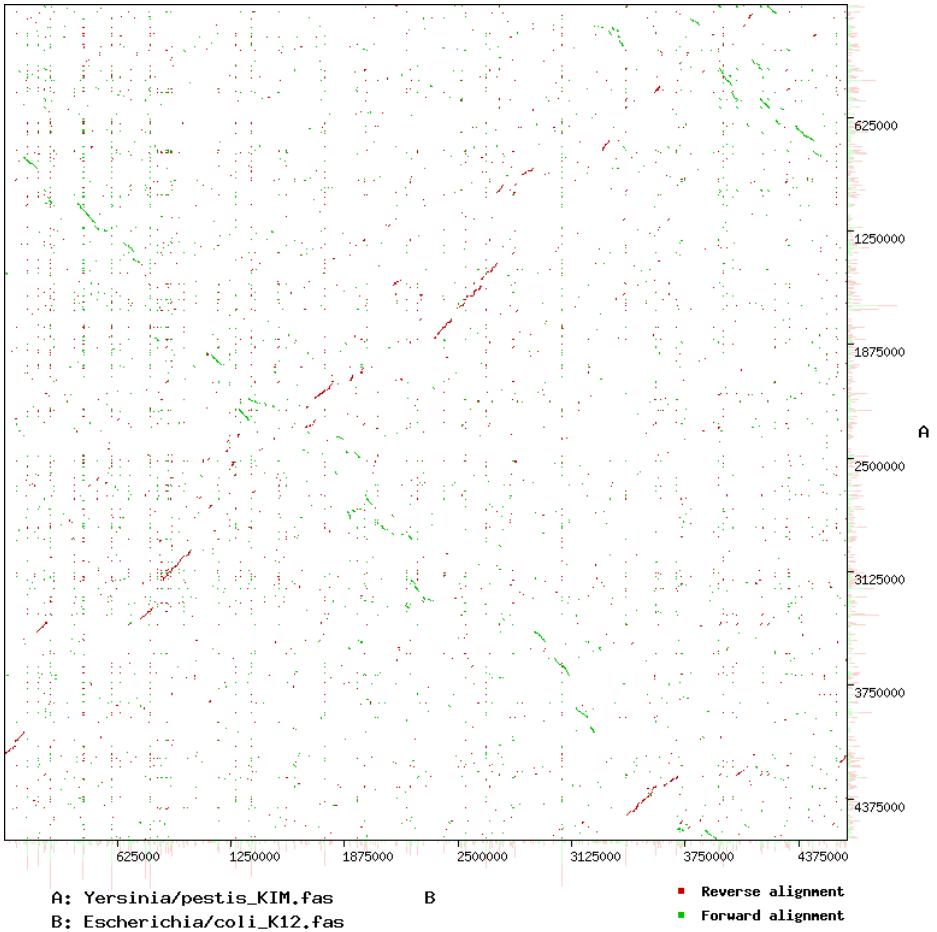


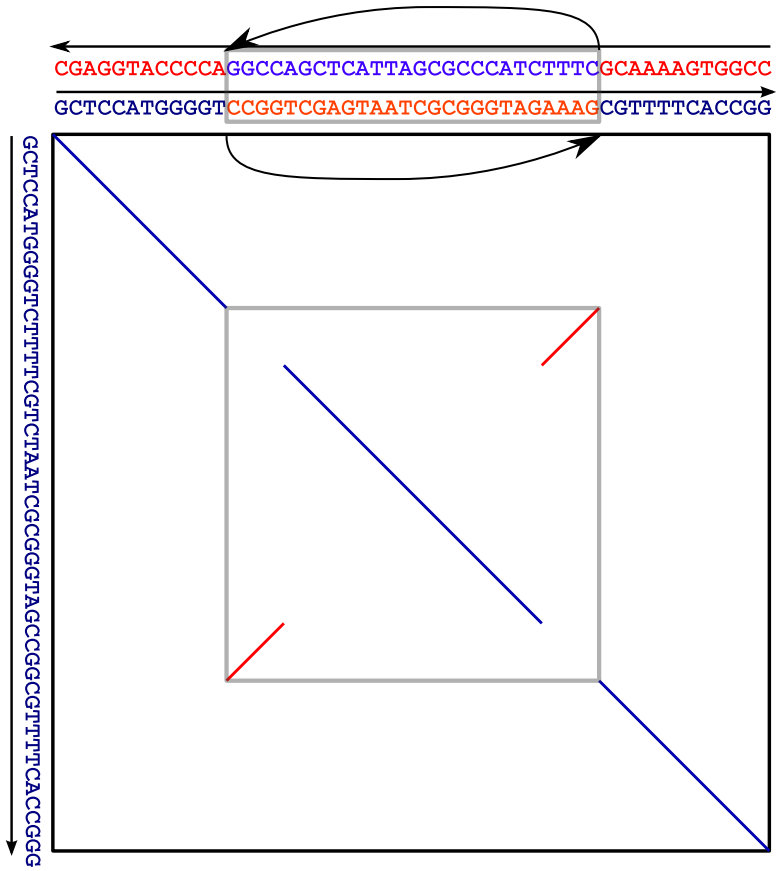


(génomes de *Yersinia pestis* / *Escherichia coli*)

Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :

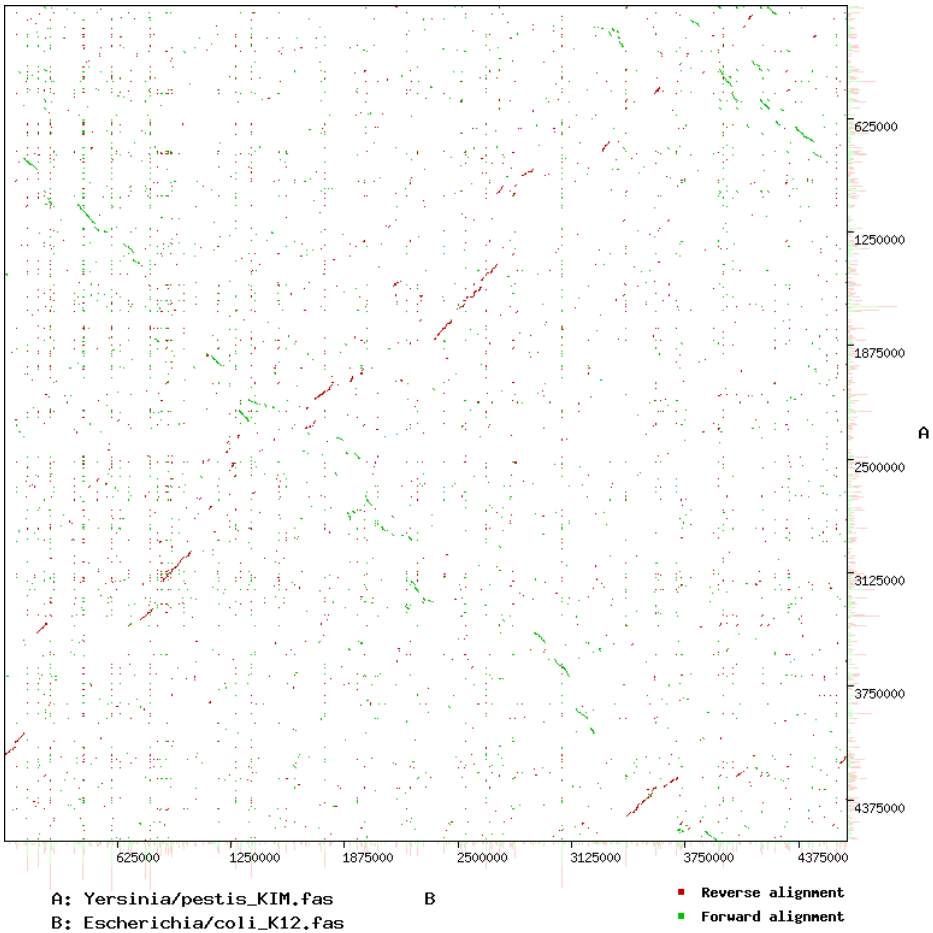




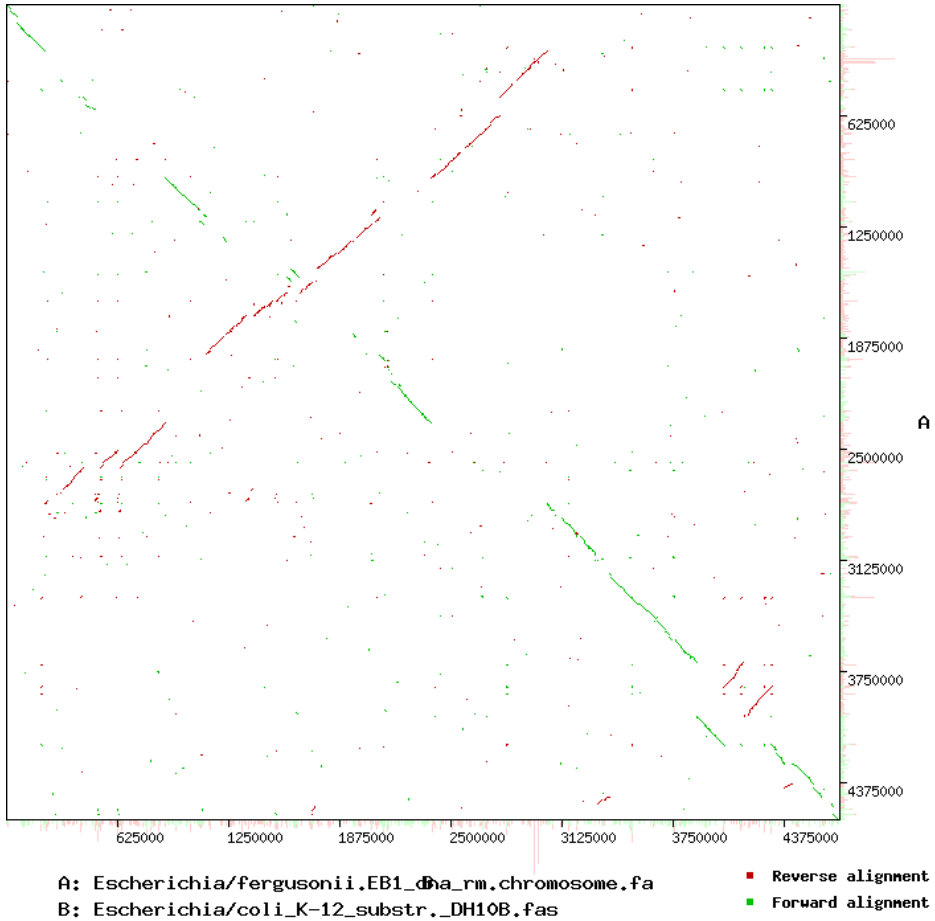
(génomes de *Yersinia pestis* / *Escherichia coli*)

Dotplot : inv. centrées sur origine de réplication

Entre deux séquences (même espèce ou espèces proches) :



(génomes de *Yersinia pestis* / *Escherichia coli*)



(génomes de *Escherichia coli* / *Escherichia fergusonii*)

Dotplot : avantages et inconvénients

- les plus :
  - simple
  - très informatif
- les moins :
  - interprétation $\Rightarrow$ pas de mesure objective
  - identification $\Rightarrow$ pas de méthode de détection automatique

$\Rightarrow$ besoin d'une mesure quantitative de similarité

Alignement

Alignement

- 3 types d'alignement
  - **global** $\mapsto$ match sur deux séquences complètes.
  - **local** $\mapsto$ match sur des sous-séquences
  - **semi-global** $\mapsto$ chevauchements

Alignement

- données :
  - une paire de séquences (ADN / protéine)
  - une schéma de score : comment compter ce qui se ressemble ?

Alignement

- données :
  - une paire de séquences (ADN / protéine)
  - une schéma de score : comment compter ce qui se ressemble ?
- but :
  - déterminer le degré de similarité (meilleur score)
  - montrer la similarité (meilleur alignement)

Alignement

- données :
  - une paire de séquences (ADN / protéine)
  - une schéma de score : comment compter ce qui se ressemble ?
- but :
  - déterminer le degré de similarité (meilleur score)
  - montrer la similarité (meilleur alignement)
- décrit la ressemblance grâce à 3 opérations (mutations ponctuelles)
  - insertion
  - délétion
  - identité/substitution

Alignement

- données :
  - une paire de séquences (ADN / protéine)
  - une schéma de score : comment compter ce qui se ressemble ?
- but :
  - déterminer le degré de similarité (meilleur score)
  - montrer la similarité (meilleur alignement)
- décrit la ressemblance grâce à 3 opérations (mutations ponctuelles)
  - insertion
  - délétion
  - identité/substitution
- mesure la ressemblance en donnant un poids à chaque opération
  - poids positif ("récompense") aux *bonnes parties* de l'alignement

    e.g appariement de deux lettres identiques ou proches
  - poids négatif ou nul ("pénalité") aux *mauvaises parties* de l'alignement

    e.g appariement de deux lettres non relatés, non-appariement

Composantes d'un schéma de scores

- score (ou poids) pour une identité/substitution : matrice s de similarité
  - exemple : $s(a, b)$ = score d'alignement des nucléotides a et b

$$\begin{pmatrix} +1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & +1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & +1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & +1 \end{pmatrix}$$

Composantes d'un schéma de scores

- score (ou poids) pour une identité/substitution : matrice s de similarité
  - exemple : $s(a, b)$ = score d'alignement des nucléotides a et b

$$\begin{pmatrix} +1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & +1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & +1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & +1 \end{pmatrix}$$

- score (ou poids) d'un *indel* (insertion/délétion)
  - exemple : score unitaire $= -2$ par *indel*

Composantes d'un schéma de scores

- score (ou poids) pour une identité/substitution : matrice s de similarité
  - exemple : $s(a, b)$ = score d'alignement des nucléotides a et b

$$\begin{pmatrix} +1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & +1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & +1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & +1 \end{pmatrix}$$

- score (ou poids) d'un *indel* (insertion/délétion)
  - exemple : score unitaire $= -2$ par *indel*
- **score de l'alignement = somme des scores des événements élémentaires**

Composantes d'un schéma de scores

- score (ou poids) pour une identité/substitution : matrice s de similarité
  - exemple : $s(a, b)$ = score d'alignement des nucléotides a et b

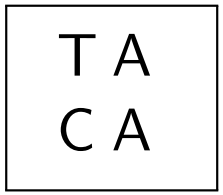
$$\begin{pmatrix} +1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & +1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & +1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & +1 \end{pmatrix}$$

- score (ou poids) d'un *indel* (insertion/délétion)
  - exemple : score unitaire $= -2$ par *indel*
- **score de l'alignement = somme des scores des événements élémentaires**
  - exemple :

```
A  A  C  G  T  A  C  G  A  T  A
|  |  |  |  |  |        |     |
A  A  C  G  T  A  -  A  A  G  A
-------------------------------
1  1  1  1  1  1 -2 -1  1 -1  1 = 4
```

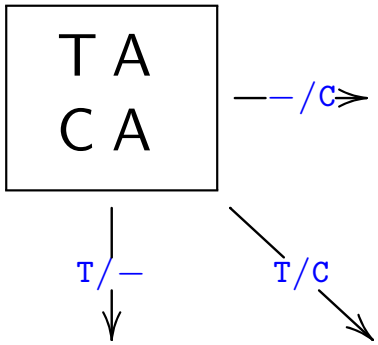
Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`



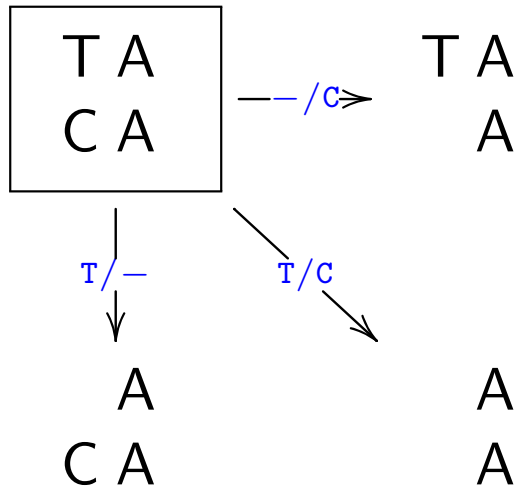
Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`



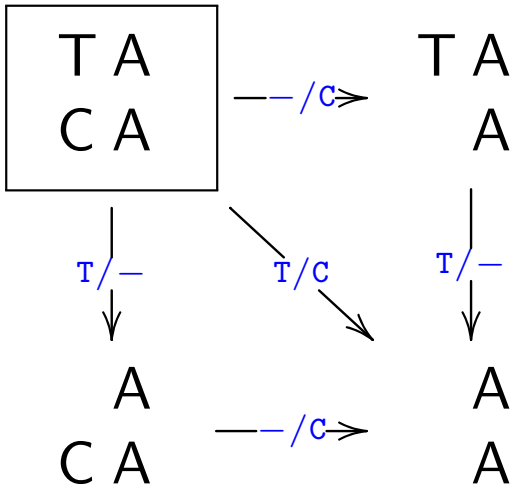
Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`



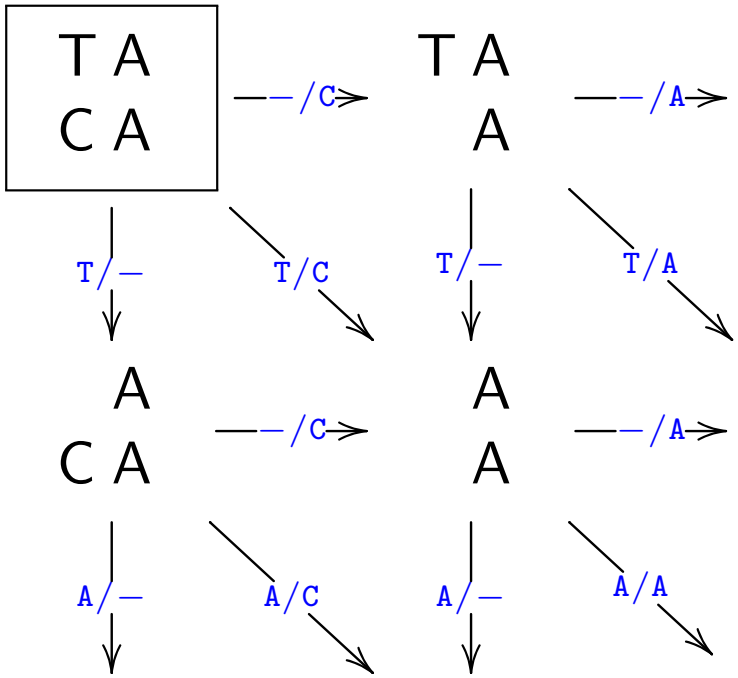
Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`



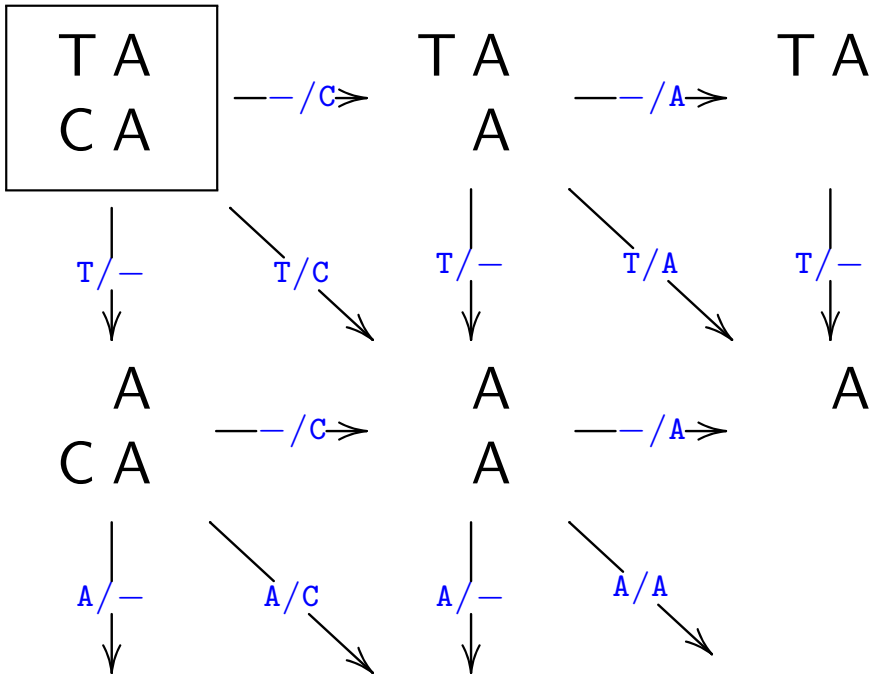
Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`



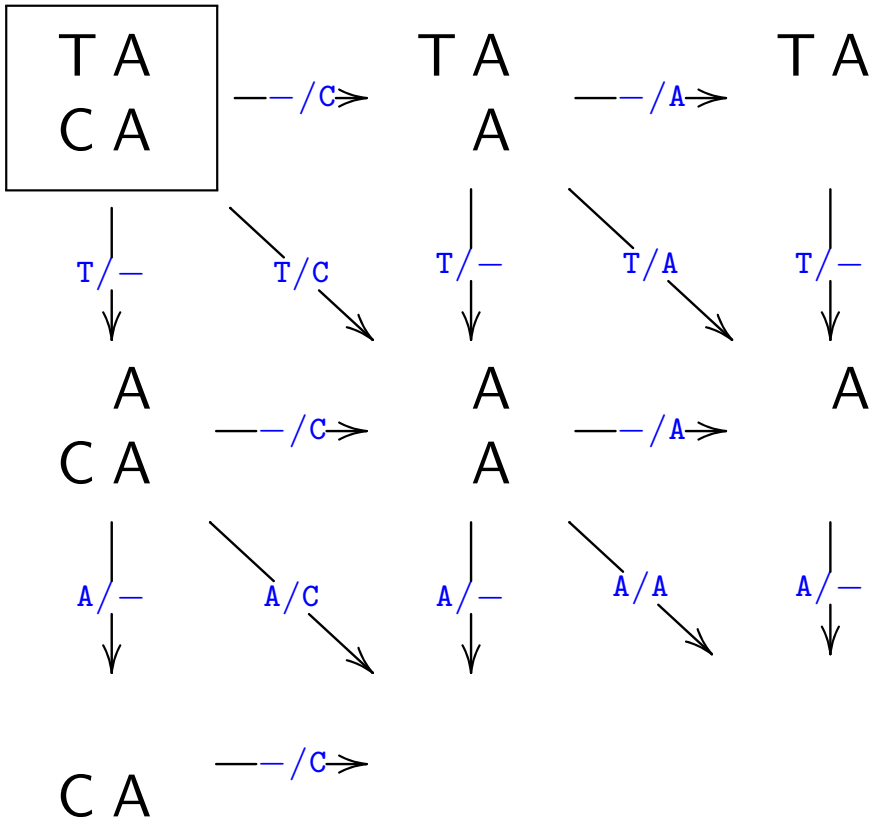
Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`



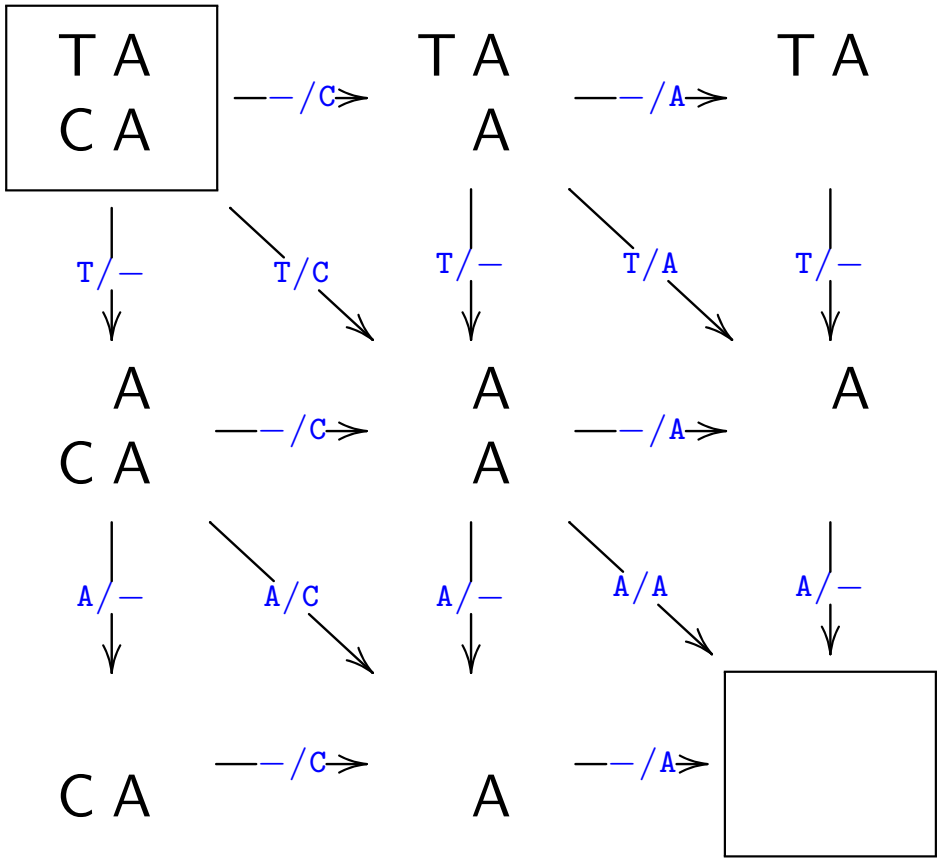
Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`



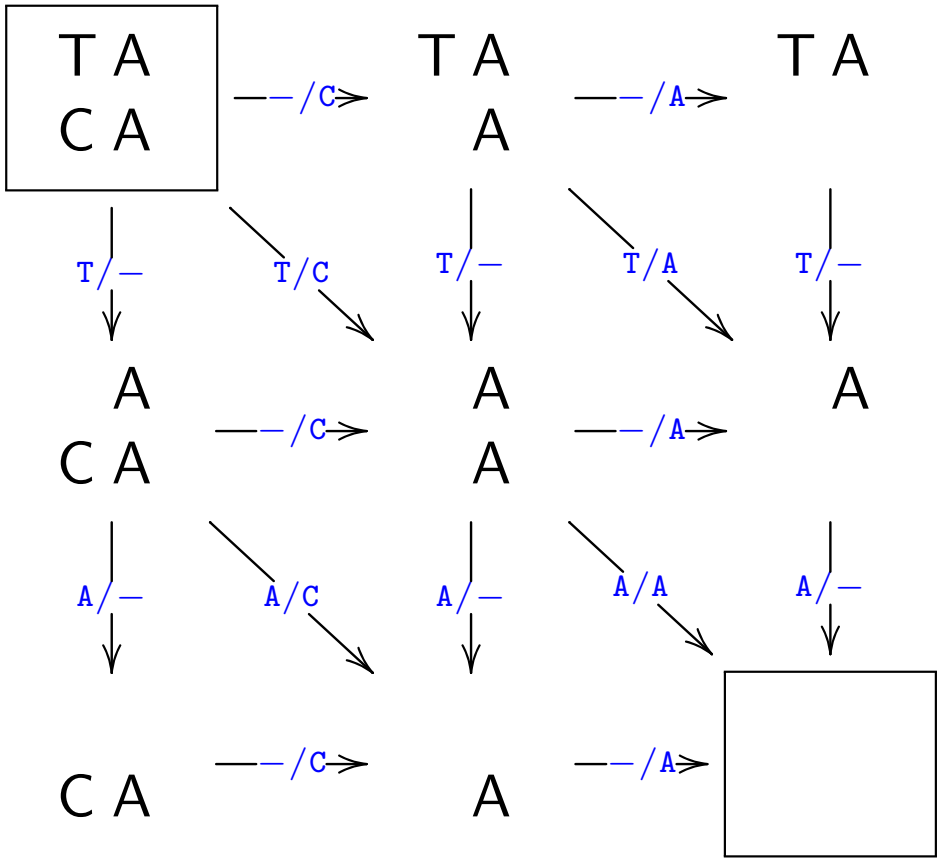
Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`



Comment calculer le meilleur alignement ?

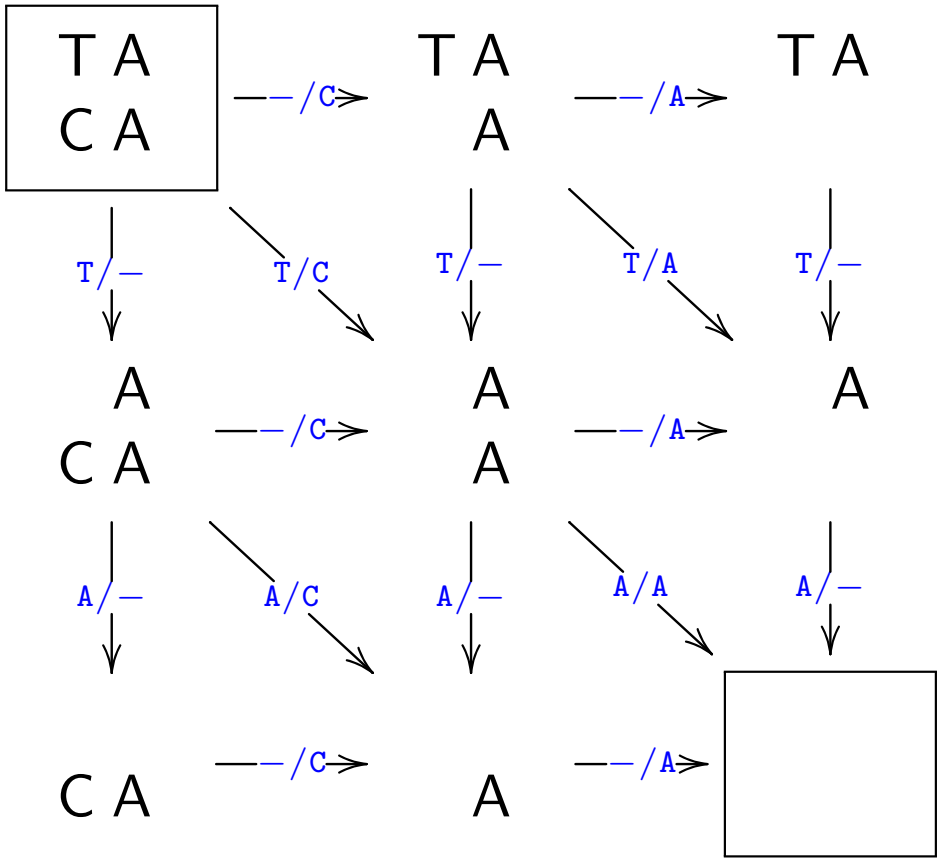
- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`



- une suite de couples de lettres en suivant les flèches donne un alignement

Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`

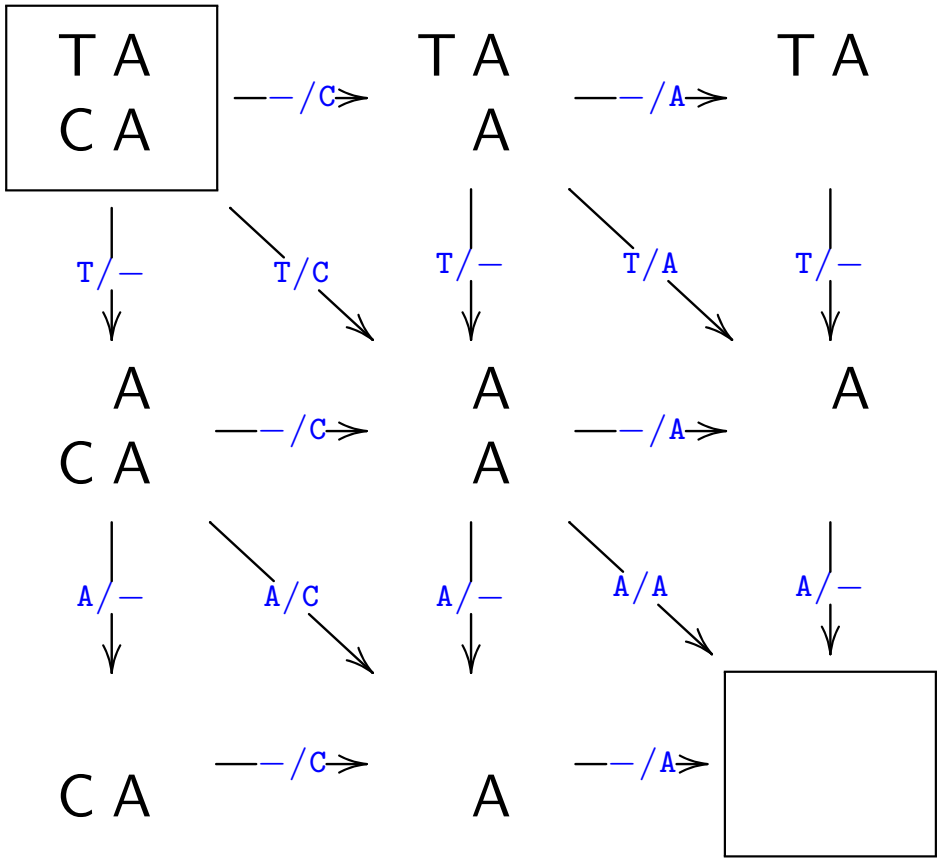


TA
CA

- une suite de couples de lettres en suivant les flèches donne un alignement

Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`

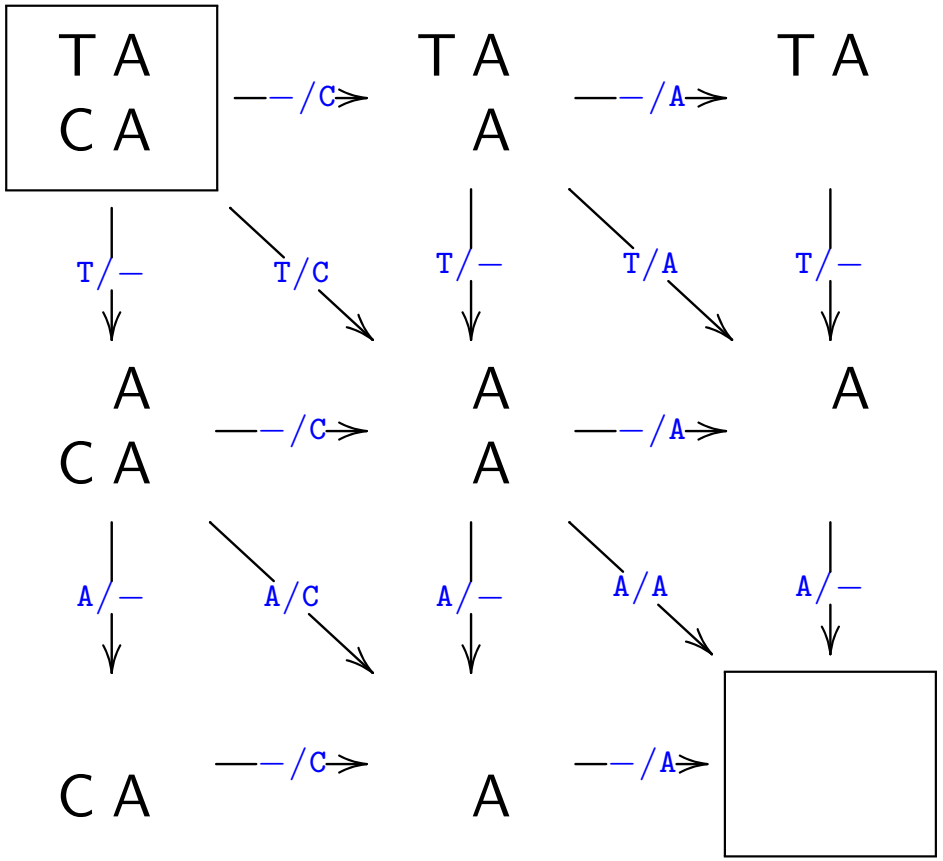



```
TA
CA

TA-     TA-     -TA
-CA     C-A     CA-

-TA     T-A     T-A
C-A     -CA     C-A
```

- une suite de couples de lettres en suivant les flèches donne un alignement

Comment calculer le meilleur alignement ?

- prenons 2 séquences de longueur n toutes les deux : alignement de longueur maximale $2n$
- exemple avec les séquences `TA` et `CA`




```
TA
CA

TA-     TA-     -TA
-CA     C-A     CA-

-TA     T-A     T-A
C-A     -CA     C-A

TA--    --TA
--CA    CA--

T-A-    -T-A    -TA-
-C-A    C-A-    C--A
```

- une suite de couples de lettres en suivant les flèches donne un alignement

Difficulté du problème

- nombre max d'alignements (séq. de lg n)

$$\binom{2n}{n} = \frac{(2n)!}{(n!)^2} \sim \frac{2^{2n}}{\sqrt{2\pi n}}$$

pour deux séquences de longueur 100 : 2.10^{57} *alignements*

- grâce à la représentation en tableau : complexité en temps et en espace $\mathcal{O}(n^2)$

(proportionnel au produit de la longueur des séquences)

pour deux séquences de longueur 100 : 10000 *opérations*

Alignement global

Needleman & Wunsch, 1970

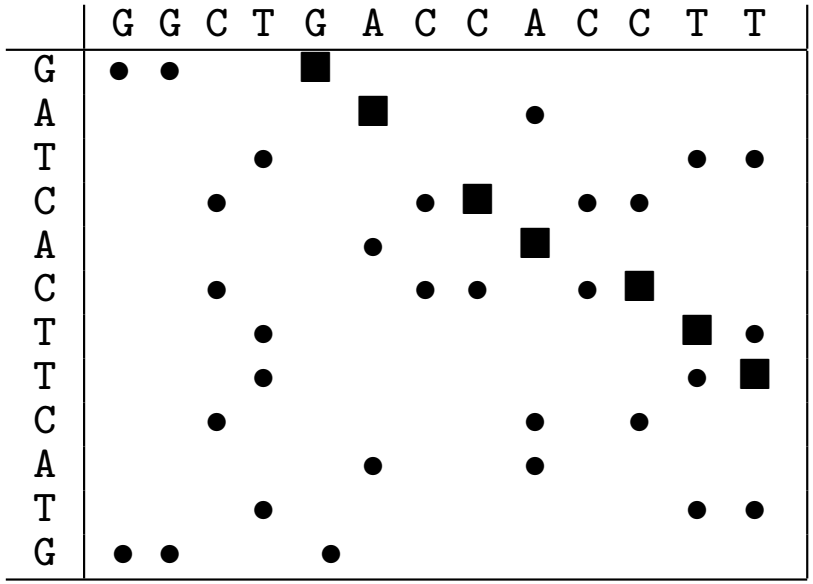
- évaluation d'une ressemblance globale entre deux séquences
- recherche du meilleur alignement global.

Alignement local

Smith & Waterman, 1981

- évaluation d'une ressemblance locale entre deux séquences
- recherche de la région de plus forte similarité.

```
alignement global
G G C T G A C C A C C - T T
|     |   | |     | |   |
G A - T C A C T T C C A T G
alignement local
G A C C A C C T T
| |   | |   | | |
G A T C A - C T T
```



les séquences présentent une similarité que l'alignement global ne révèle pas

Alignement semi-global

```
CAGCACTTGGATTCTCGG
||||      | |     ||
CAGC-----G-T----GG

CAGCA-CTTGGATTCTCGG
   ||  |  |||
---CAGCGTGG--------
```

$\Rightarrow$ l'alignement global préfère le 1er alignement

Alignement semi-global

```
CAGCACTTGGATTCTCGG
||||      | |     ||
CAGC-----G-T----GG

CAGCA-CTTGGATTCTCGG
   ||  |  |||
---CAGCGTGG--------
```

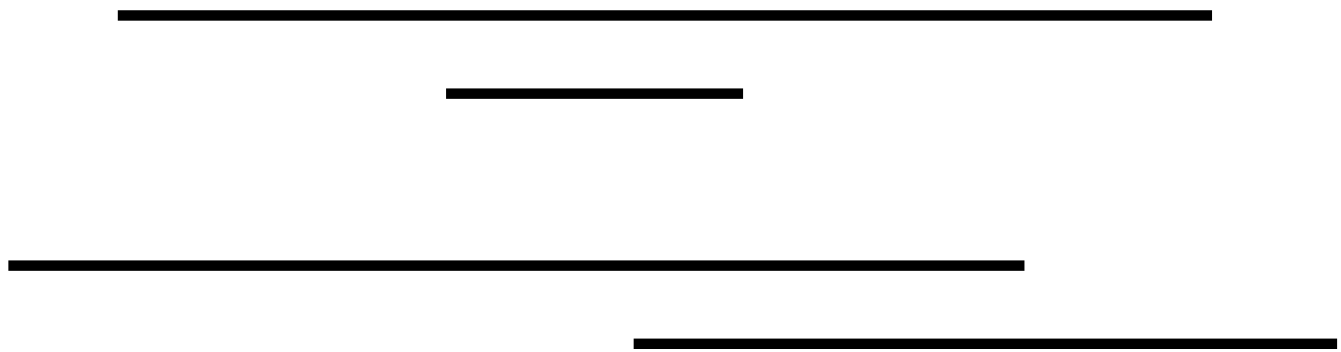
$\Rightarrow$ l'alignement global préfère le 1er alignement

$\Rightarrow$ l'alignement semi-global préfère le 2eme alignement

Alignement semi-global

Principe

- ne pénalise pas les *gaps* (séries d'indels) aux extrémités
- sinon, similaire à l'alignement global
- permet de détecter des similarités de ce type :



Pénalité associée aux *gaps*

- fonctions de *gaps* différentes $\Rightarrow$ algorithmes différents

Pénalité associée aux *gaps*

- fonctions de *gaps* différentes $\Rightarrow$ algorithmes différents
- la plus simple $\Rightarrow$ fonction linéaire : $g \times l$

  (l : longueur du *gap*)

Pénalité associée aux *gaps*

- fonctions de *gaps* différentes $\Rightarrow$ algorithmes différents
- la plus simple $\Rightarrow$ fonction linéaire : $g \times l$

  (l : longueur du *gap*)
- fonctions plus réalistes :
  - fonctions affines : $o + e \times l$

Pénalité associée aux *gaps*

- fonctions de *gaps* différentes $\Rightarrow$ algorithmes différents
- la plus simple $\Rightarrow$ fonction linéaire : $g \times l$

  (l : longueur du *gap*)
- fonctions plus réalistes :
  - fonctions affines : $o + e \times l$
    - o : pénalité d'ouverture de *gap*
    - e : pénalité d'extension de *gap*

Pénalité associée aux *gaps*

- fonctions de *gaps* différentes $\Rightarrow$ algorithmes différents
- la plus simple $\Rightarrow$ fonction linéaire : $g \times l$

  (l : longueur du *gap*)
- fonctions plus réalistes :
  - fonctions affines : $o + e \times l$
    - o : pénalité d'ouverture de *gap*
    - e : pénalité d'extension de *gap*
  - fonctions logarithmiques

Influence du jeu de scores sur l'alignement

	jeux de score			
	A	**B**	**C**	**D**
Match Cost	1	1	1	1
Mismatch Cost	-1	-1	-1	-1
Gap Open Penalty (o)	0	-1	-1	-1
Gap Extension Penalty (e)	0	-1	0	-0.1

AL1 :
```
ATGCGGGACATG
|  |||    | ||
AGGCG--CC-TG
```
(7 matches, 2 mismatches, 1 gap of 1 bp, 1 gap of 2 bp)

AL2 :
```
ATGCGGGACATG
|  |||    | ||
AGGCGC--C-TG
```
(7 matches, 2 mismatches, 1 gap of 1 bp, 1 gap of 2 bp)

AL3 :
```
ATGCGGGACATG
|  |||    | ||
AGGCG---CCTG
```
(7 matches, 2 mismatches, 1 gap of 3 bp)

AL4 :
```
ATGCGGGACATG
|  |||    | ||
AGGCG-C-C-TG
```
(7 matches, 2 mismatches, 3 gaps of 1 bp)

Comment bien choisir ?

- peu de connaissance a priori
- spécificité aux données
- valeurs typiques pour une fonction de gap affine
  - $0.5 < o < 5.0$
  - $0.05 < e < 1.0$
- toujours prendre (en valeur absolue) $o > \frac{1}{2} substitution$

```
ACCTG-A-CGTA-AGC          ACCTGACGTAAGC
||||    |||  |||          ||||  ||| |||
ACCT-C-TCGT-TAGC          ACCTCTCGTTAGC
```

- poids “naturels” (Thorne, Kishino & Felsenstein, 1991)
  estimation de la vraisemblance que les deux séquences proviennent du même ancêtre

Evaluer la qualité d'un alignement ?

```
A C C T G A C G T A A G C
| | | | | | | | | | | |
A C C T G A C G T A A G C
```

```
A C C A G T G C A G T - - T C
| | |     | |     | |       |
A C C - - T G A C G T A A G C
```

```
A C T T G A C G T - A G C
| |   | | | | | |   | | |
A C C T G A C G T A A G C
```

```
- - C T A C C T C G A C T - C A G C
    | |         | |         |
A C C T G A - - C G T A A G C - - -
```

Quelques principes informels

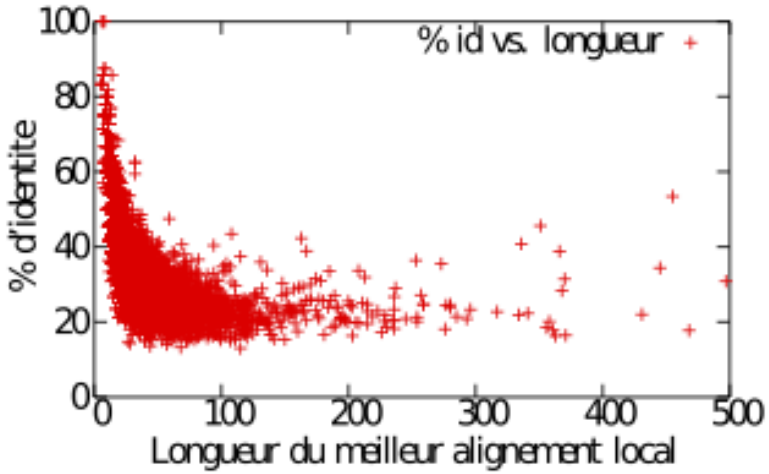
- robustesse aux paramètres choisis pour le calcul du score

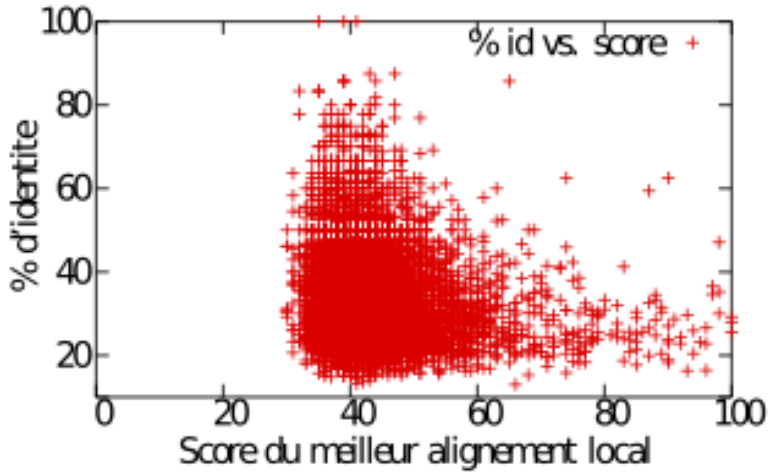
  On peut douter d'un alignement si de faibles changements (environ 10%) dans l'établissement des pénalités d'insertion-délétion modifient sensiblement cet alignement.
- fréquence des indels

  On peut douter d'un alignement s'il nécessite plus d'une insertion en moyenne pour 20 acides aminés.
- deux séquences nucléiques d'au moins 100 bases et identiques à 50% n'ont pas forcément de relation biologique.
- des séquences protéiques de 100 résidus ou plus, possèdant au moins 25% d'identité entre elles ont certainement un ancêtre commun *(Doolittle, 1990 - PDB)*.

Le pourcentage d'identité

- dépend de la composition en bases, ou acides aminés
- dépend de la longueur des séquences





Une fausse bonne idée

Approche empirique

- test de la robustesse du score
- S : score de l'alignement entre U et V
- méthode
  1. Génération de 100 (200, 1000, ...) permutations de V (même longueur , même composition)
  2. Alignements avec U
  3. Distribution des scores d'alignement

Où se situe S dans cette distribution ?

Exemple

Alignement local pour ACCAGTGCAGTTC et ACCTGACGTAAGC

```
A C C A G T G C A G T
| | |     | |     | |
A C C - - T G A C G T
```

score du meilleur alignement local : 16

```
score  s-w
0    0 :
4  138 :================================
8  166 :========================================
12 146 :==================================
16  33 :=========
20   7 :==
24   8 :==
28   2 :
32   0 :
36   0 :
40   0 :
44   0 :                              500 séquences aléatoires
48   0 :
```

Exemple

```
Human alpha haemoglobin (141 aa) vs. Human myoglobin (153 aa)

VLSPADKTNVKAAWGKVGAHAGEYGAEALERMFLSFPTTKTYFPHF-DLS-----HGSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALSAL
 :: ..   : ..:::::.:.  ..:.:.: :.: . :.: . : .: .:.     ..:...: :: .: .::.. . . ..  .....:
GLSDGEWQLVLNVWGKVEADIPGHGQEVLIRLFKGHPETLEKFDKFKHLKSEDEMKASEDLKKHGATVLTALGGILKKKGHHEAEIKPL

SDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEFTPAVHASLDKFLASVSTVLTSKYR------
.. :: : ..    ...:.:.:. .:... :..:.........: :.  .. ..:.:.
AQSHATKHKIPVKYLEFISECIIQVLQSKHPGDFGADAQGAMNKALELFRKDMASNYKELGFQG



Chicken lysozyme (129 aa) vs. Bovine ribonuclease (124 aa)

KVFGRCELAAAMKRHGLDNYRGYSLGNWVCAAKFESNFNTQATNRNTDGSTDYGILQINSRWWCNDGRTP--GSRNLCNIPCSALLSSD
:  .    :: ..:. .:.  . . ..  :....:.  :..  . ... .. .. ....   :.. ...  .... :  ..:..  .:
KETA----AAKFERQHMDSSTSAASSSNYCNQMMKSRNLTKDRCKPVNTFVHESLADVQAV--CSQKNVACKNGQTNCYQSYSTMSITD

ITASVNCAKKIVSDGDGMNAWVAWRNRCKGTDVQAWIRGCRL
  .. ...:   .. .. .:       :.:.   .   . ..
CRET-GSSKYPNCAYKTTQANKHIIVACEGNPYVPVHFDASV
```

PRSS sur les globin

PRSS : Probability of Random Shuffle Sequence

```
< 20     0     0:
  22     0     0:           one = represents 1 library sequences
  24     0     0:
  26     0     0:
  28     0     0:
  30     1     1:*
  32     3     3:==*
  34     9     7:======*==
  36    25    15:==============*==========
  38    37    25:========================*============
  40    29    34:============================    *
  42    33    42:================================        *
  44    51    46:================================================*=====
  46    41    47:=========================================     *
  48    32    45:================================             *
  50    51    41:=========================================*==========
  52    31    36:==============================    *
  54    24    31:========================      *
  56    30    26:==========================*====
  58    18    21:==================  *
  60    24    17:================*=======
  62    19    14:=============*=====
  64     4    11:====      *
  66    10     9:=========*=
  68     5     7:===== *
  70     4     5:=====*
  72     7     4:===*===
  74     3     3:==*
  76     2     3:==*
  78     3     2:=*=
  80     1     2:=*
  82     0     1:*
  84     1     1:*
  86     0     1:*
  88     1     1:*
  90     0     0:      unshuffled s-w score: 177
  92     1     0:=    For 500 sequences, a score >= 177 is expected 3.096e-06 times
  94     0     0:
```

PRSS poulet/bovin

PRSS : Probability of Random Shuffle Sequence

```
< 20     0     0:
  22     0     0:           one = represents 1 library sequences
  24     0     0:
  26     0     0:
  28     0     0:
  30     0     1:*
  32     3     3:==*
  34     9     7:=======*=
  36    17    15:==============*==
  38    24    25:========================*
  40    35    34:==================================*=
  42    44    42:==========================================*==
  44    57    46:================================================*===========
  46    50    47:=============================================*===
  48    44    45:==========================================*
  50    45    41:=========================================*====
  52    25    36:========================          *
  54    28    31:============================  *
  56    20    26:====================     *
  58    24    21:=====================*===
  60    17    17:================*
  62    10    14:==========   *
  64     8    11:========  *
  66    10     9:=========*=
  68     3     7:===   *
  70     6     5:=====*=
  72     6     4:====*==
  74     2     3:==*
  76     2     3:==*
  78     2     2:=*
  80     5     2:=*===
  82     1     1:*
  84     0     1:*
  86     2     1:*=
  88     0     1:*
  90     0     0:
  92     0     0:    unshuffled s-w score: 43
  94     1     0:=   For 500 sequences, a score >= 43 is expected 267.1 times
  96     0     0:
```

Approche statistique

Definition (E-value)

Nombre de fois attendu de trouver un alignement de score supérieur à S par hasard quand on aligne une séquence de longueur n avec une séquence de longueur m.

- décrit le bruit aléatoire qui existe lorsque on aligne des séquences
- croit de manière proportionnelle en fonction de n et de m
- décroit de manière exponentielle en fonction du score S
- **plus la E-value est proche de 0, plus la similarité est significative**