FouDanGA : Fouille de données pour l'annotation de génomes d'actinomycètes

Jean-François Mari, Fabrice Touzain, Sébastien Hergalant, Isabelle Debled-Rennesson

FouDanGA : Fouille de données pour l'annotation de génomes d'actinomycètes

http://www.loria.fr/research/aci/imp/en

CONTEXTE

L'accumulation des séquences issues des projets de séquençage oblige la mise en œuvre de méthodes de fouilles de données pour comprendre les mécanismes impliqués dans l'expression, la transmission et l'évolution des gènes. Nous nous intéressons aux méthodes combinatoires et stochastiques permettant de prédire les séquences promotrices et autres petites séquences régulatrices chez les bactéries.

OBJECTIFS

Extraction par des méthodes de fouille de données de motifs d'ADN (SFFT comme Site de Fixation de Facteur Transcriptionnel). impliqués dans la régulation de l'expression génique chez les bactéries du groupe des actinomycètes qui comprennent aussi bien des espèces d'intérêt industriel comme les *Streptomyces*, les plus importants producteurs d'antibiotiques microbiens, que des espèces pathogènes comme certaines mycobactéries (par exemple, *Mycobacterium tuberculosis*). Nous utilisons les génomes séquencés de *S. coelicolor*, *S. avermitilis* et *M. tuberculosis* ainsi que le génome de *S. ambofaciens* en cours de séquençage par l'UMR 1128 en collaboration avec le Génoscope (CNS, Evry). Deux approches informatiques sont développées. La première correspond à l'utilisation d'algorithmes de recherche de mots puis de couples de mots sur-représentés dans les régions en amont de gènes orthologues d'espèces phylogénétiquement proches. La seconde correspond à une méthode de fouille de données génomiques sans *a priori* pour faire émerger des sous-séquences d'ADN dans les régions intergéniques. Le processus de fouille de données se traduit par la spécification de modèles de Markov cachés du second-ordre (HMM2), leur apprentissage et leur utilisation pour faire apparaître des irrégularités dans des grandes séquences d'ADN.

SIGffRid [4]

Principe de SIGffRid : Recherche des sites promoteurs d'une bactérie B1 en utilisant des informations issues d'une bactérie B2 phylogénétiquement proche de B1.

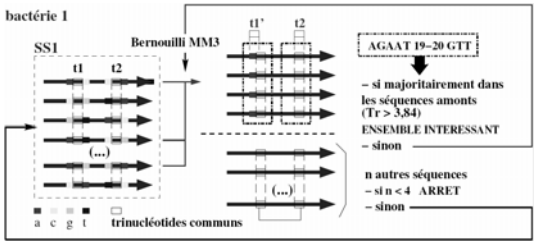
Etapes de l'algorithme

A- **Définition** avec R'MES* **d'un dictionnaire *D* de mots** (de 3 à 7 lettres) **de B1 statistiquement intéressants**.

B- **Détermination d'un lot de paires de séquences orthologues de B1 et B2** (MGBD). **Recherche**, pour chaque paire de séquences amonts d'orthologues s_{1i} et s_{2i} ($i \in [1..n]$), de triplets $C_i=\{w^1_i,w^2_i,\{s_{1i},s_{2i}\}\}$ avec w^1_i et w^2_i des mots conservés appartenant à *D* séparés par un espacement variable *e*.

C- **Recherche de paires de trinucléotides dans les C_i** : Pour chaque triplet $(t1,t2, d)_j$ possible, avec t1 et t2 des trinucléotides et *d* un espace, en considérant l'ensemble des C_i obtenus, **création d'un ensemble G_j** contenant les C_i qui vérifient: $(t1 \subset w^1_i) \wedge (t2 \subset w^2_i) \wedge (d \in [e..e+1])$.
Pour chaque G_j, **regroupement des séquences** : $SS_{1\,j} = Us_{1i} \in G_j$ et $SS_{2\,j} = Us_{2i} \in G_j$.

D- **Extension des trinucléotides et création des motifs candidats en fonction des séquences des SS_{1j} et de critères probabilistes:**



Regroupement et extension des motifs candidats dirigés par approche statistique.

T_R correspond à la mesure de la significativité de la spécificité du motif pour les séquences amonts.

Cette démarche, généralisable à tout couple de bactéries proches, permet de prédire les SFFT qui leur sont communs. Trois SFFT connus sont retrouvés ou confirmés, avec un grand nombre de nouveaux gènes co-régulés candidats pour chacun. Deux groupes de motifs ressemblent à divers SFFT référencés, suggérant certaines hypothèses biologiques sur les résultats connus. Au moins deux nouveaux SFFT sont proposés, à la fois chez *Streptomyces coelicolor* et *Streptomyces avermitilis*.

LABORATOIRES IMPLIQUES

UMR7503 LORIA et INRIA-Lorraine / Nancy
Laboratoire de Génétique et Microbiologie UMR INRA 1128, UHP Nancy

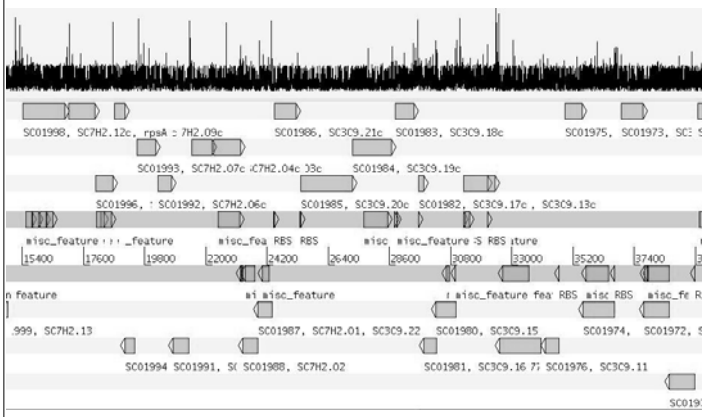
MOTS CLES

fouille de données, approche comparative, SFFT, facteur sigma

PUBLICATIONS PRINCIPALES

[1] M. Benoit , F. Le Ber, J.-F. Mari, C. Mignolet, C. Schott. CarrotAge, un logiciel pour la fouille de données agricoles, Colloque STIC et Environnement SE'2003, Rouen, 2003.
[2] F. Touzain, I. Debled-Rennesson, B. Aigle, P. Leblond et G. Kucherov.Identification of Transcription Factor Binding Sites in Streptomyces coelicolor A3 (2) by Phylogenetic Comparison. Poster, ECCB, Paris, 2003.
[3] C. Eng, A. Thibessard, S. Hergalant, J.-F. Mari, P. Leblond. Data Mining Using Hidden Markov Models to Detect Heterogeneities into Bacterial Genomes, poster JOBIM, Lyon, 2005.
[4] F. Touzain, S. Schbath, I. Debled-Rennesson, B. Aigle, P. Leblond et G. Kucherov. SIGffRid: Programme de recherche des sites de fixation des facteurs de transcription par approche comparative. Communication longue JOBIM, 2005.
[5] Hergalant S., Aigle B., Leblond P. et Mari J.-F. Fouille de données du génome à l'aide de modèles de Markov cachés. Ateliers EGC 2005, Paris, 141-148.
[*] S. Schbath. An efficient statistic software to detect over- and under-represented words in dna sequences. *J. Comp. Biol.*, 4 :189-192, 1997.

HMM2 [5]



1. Recherche des pics sur 1,2 Mb d'ADN de *S. coelicolor*
2. Classification hiérarchique par alignement multiple (*Clustalin*)
3. Pour chaque classe m de motifs faire
   Définition du consensus de la classe m
   Recherche des occurences de m sur le génome
4. Sélection des paires m1-d-m2 séparées par $0 \leq d \leq 25$ nucléotides
5. Recherche des occurences de m1-d-m2 sur le génome (isolats)
6. Sélection des occurences de m1-d-m2 situées majoritairement en proche amont des ORF (<500 pb)

Conclusions

Spécification de deux méthodes combinatoire / stochastique pour la recherche de TFBS.
Améliorations conjointes des deux systèmes
Validations biologiques plus complètes à venir