Génomique comparative et phylogénies bactériennes

Guy Perrière

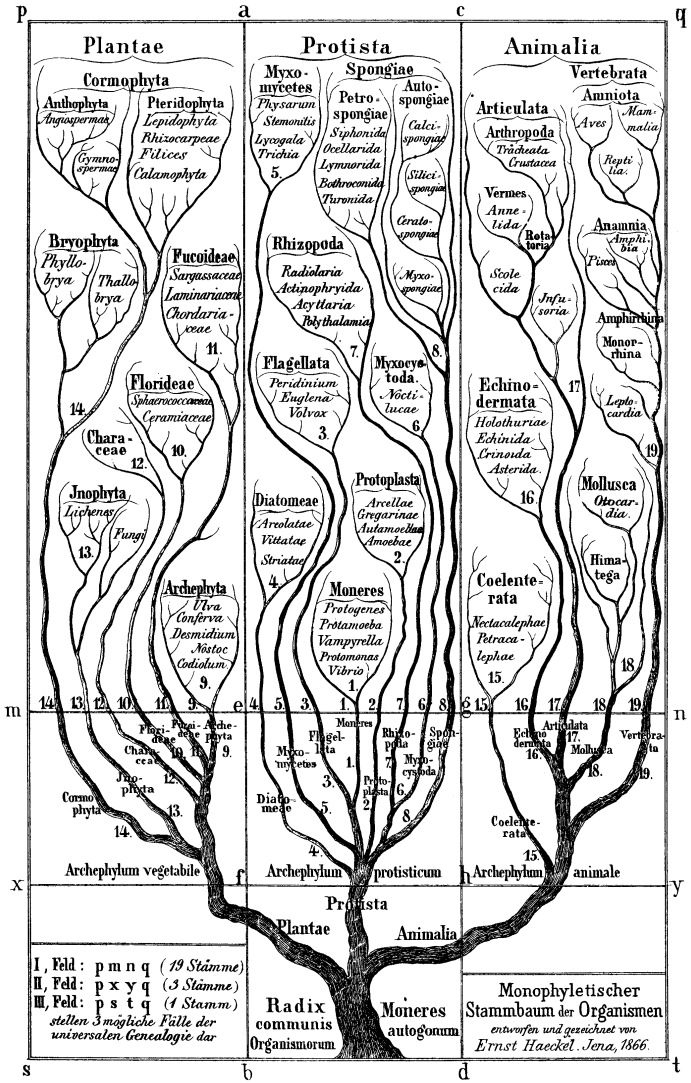
Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive
UMR CNRS n° 5558
Université Claude Bernard – Lyon 1

18 septembre 2017

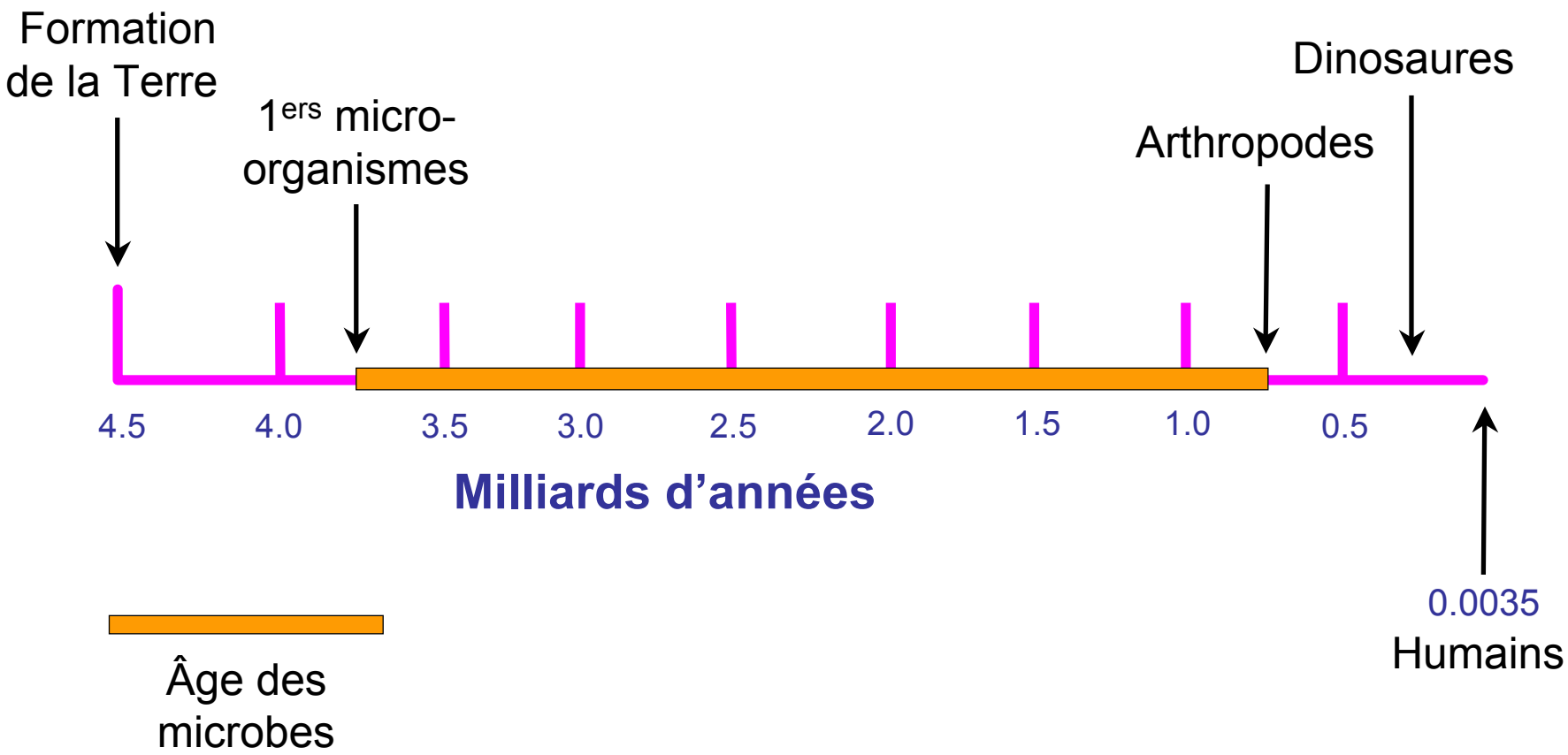
http://pbil.univ-lyon1.fr/members/perriere/cours/EcoMi/

Classification phylogénétique

- Premier arbre « universel » publié en 1866 par Haeckel :
  - Subdivision du vivant en trois règnes :
    - Plantes.
    - Animaux.
    - Protistes.
  - Position des organismes microscopiques unicellulaires ?
    - Question qui se pose encore aujourd'hui.

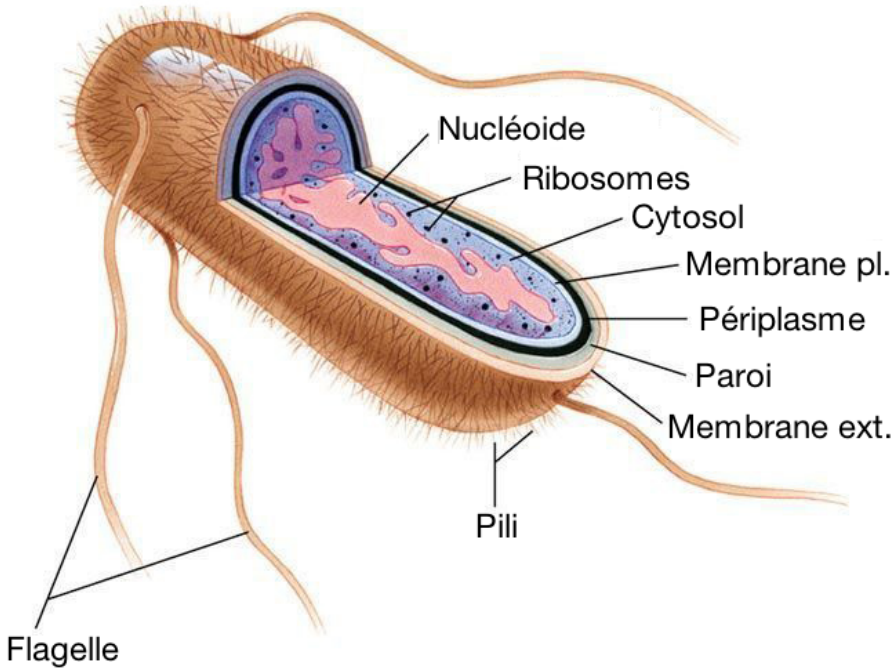


Histoire de la vie sur Terre



Les procaryotes

- Comprennent les bactéries et les archées :
  - Organisation générale comparable :
    - Organismes unicellulaires dépourvus de noyau.
  - Différences au niveau :
    - Des mécanismes de réplication et de traduction.
    - Des phospholipides de la membrane plasmique.



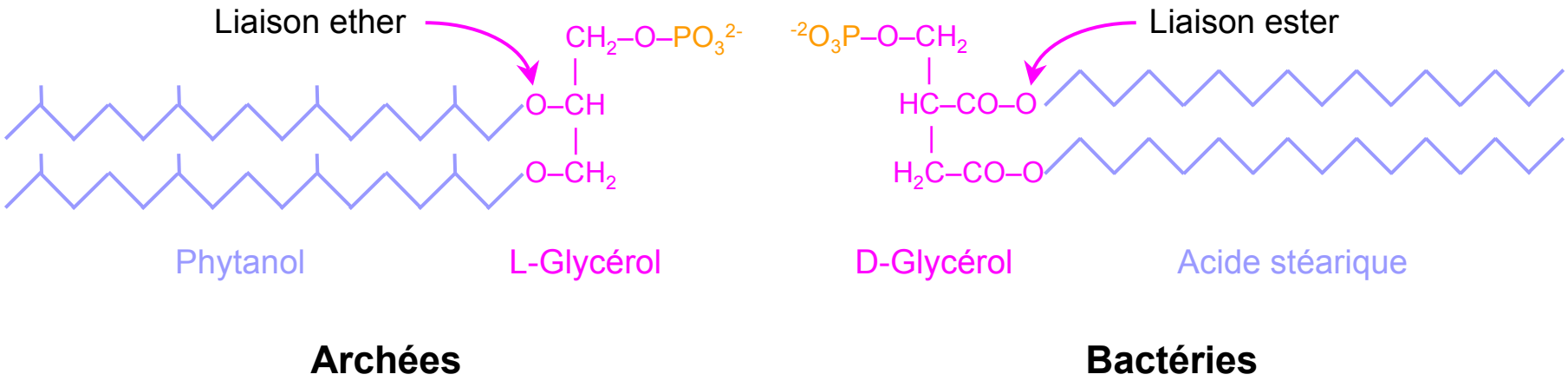
Comment les classer

- Critères morphologiques inopérants.
- Pendant longtemps, utilisation de critères biochimiques :
  - Coloration (Gram positives et Gram négatives).
  - Fonctions biochimiques (principe des galeries Api) :

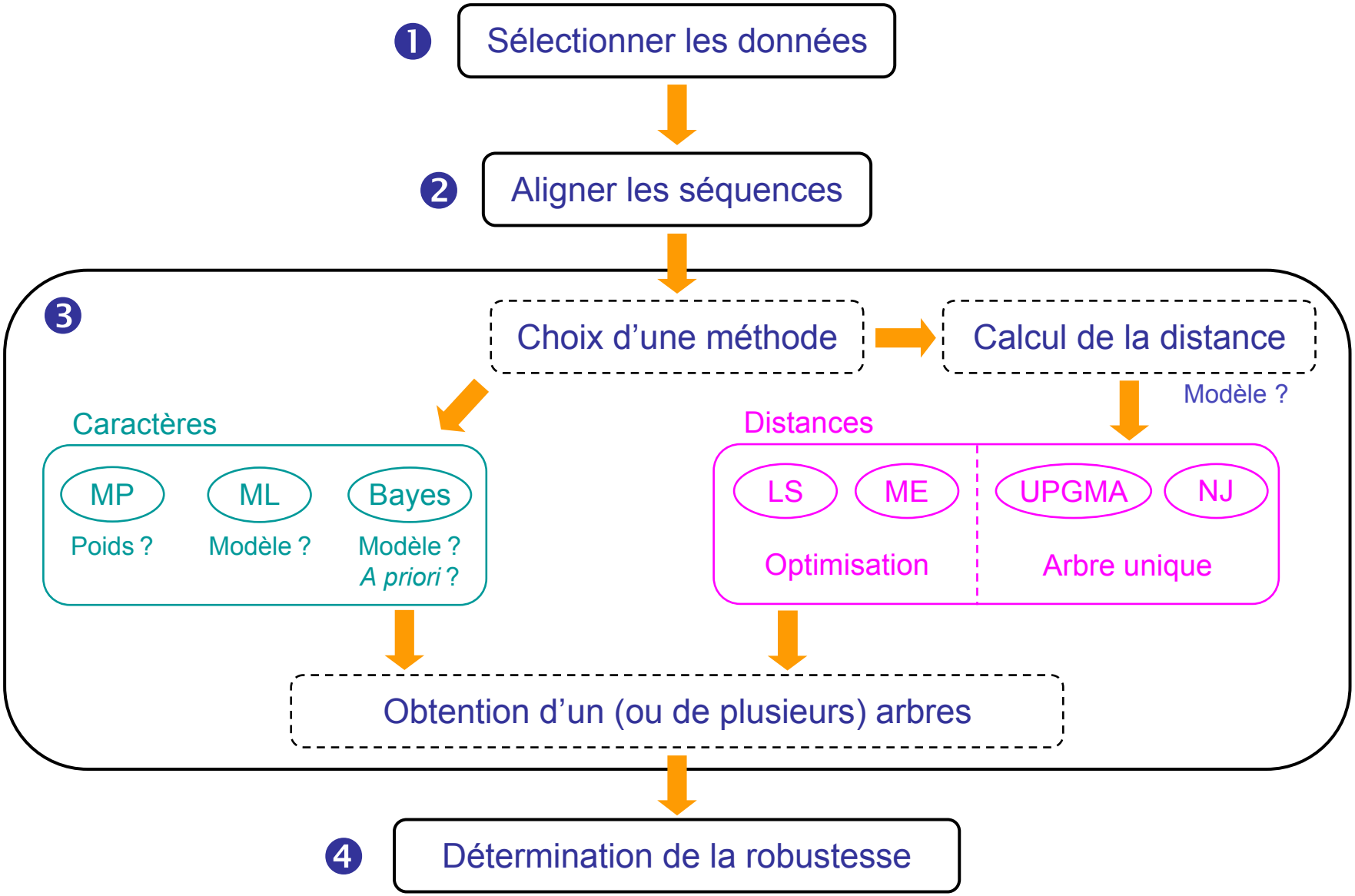
- Depuis 1977, utilisation des données de séquences :
  - Construction de phylogénies moléculaires.

Paroi des archées

- Structure particulière :
  - Pas de peptidoglycane.
  - Diglycérides-phosphates membranaires spécifiques :
    - L-Glycérol au lieu de D-Glycérol.
    - Isoprènes au lieu d'acides gras.
    - Liaisons avec le Glycérol de type ether au lieu d'ester.



Étapes d'une phylogénie

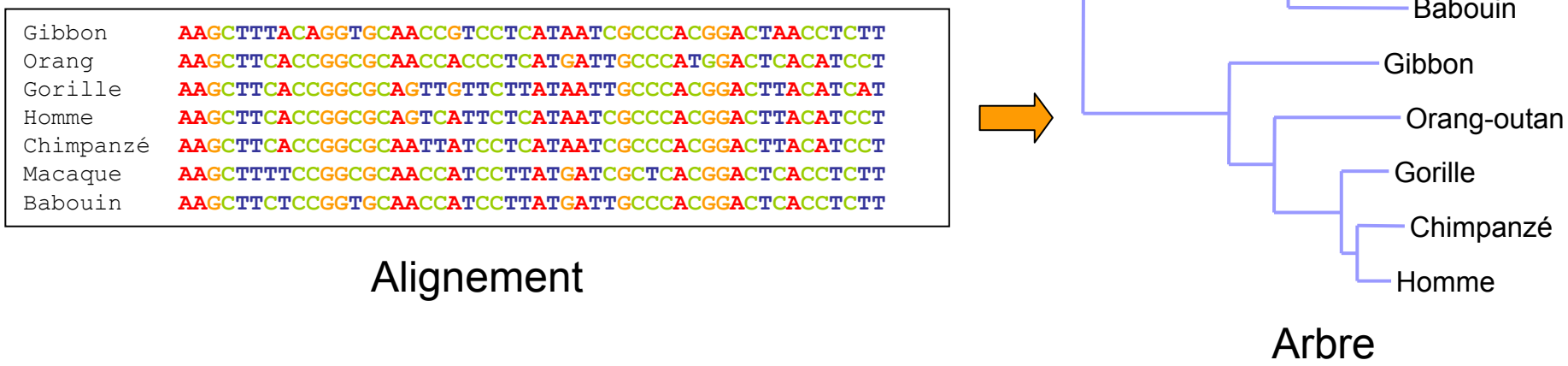


Typologie des méthodes

- Méthodes fondées sur l'utilisation de caractères :
  - Maximum de parcimonie (*Maximum of Parsimony* – MP).
  - Maximum de vraisemblance (*Maximum Likelihood* – ML).
  - Approche bayésienne.
- Méthodes fondées sur des matrices de distances :
  - Classification ascendante hiérarchique au lien moyen (*Unweighted Pair-Group Method with Arithmetic means*, UPGMA).
  - Moindres carrés (*Least Squares* – LS).
  - Minimum d'évolution (*Minimum of Evolution* – ME).
  - *Neighbor-Joining* (NJ).

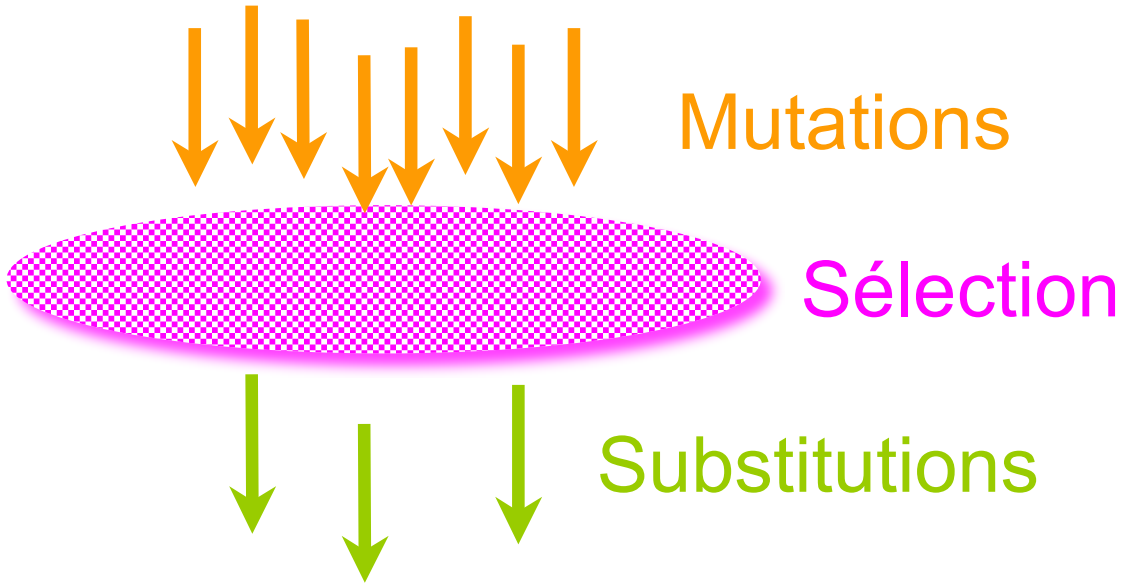
Données utilisées

- Point de départ :
  - Un ensemble de séquences *homologues* alignées.
  - Chaque position dans l'alignement constitue un *site*.
- Résultat obtenu :
  - Un arbre décrivant les relations évolutives entre les séquences (*i.e.*, un arbre phylogénétique).



Mutations et substitutions

- La grande majorité des *mutations* sont soit neutres (*i.e.*, n'ont aucun effet sur le phénotype), soit délétères :
  - Les mutations avantageuses sont très rares.
- Les *substitutions* correspondent aux mutations qui ont passé le crible de la sélection naturelle.

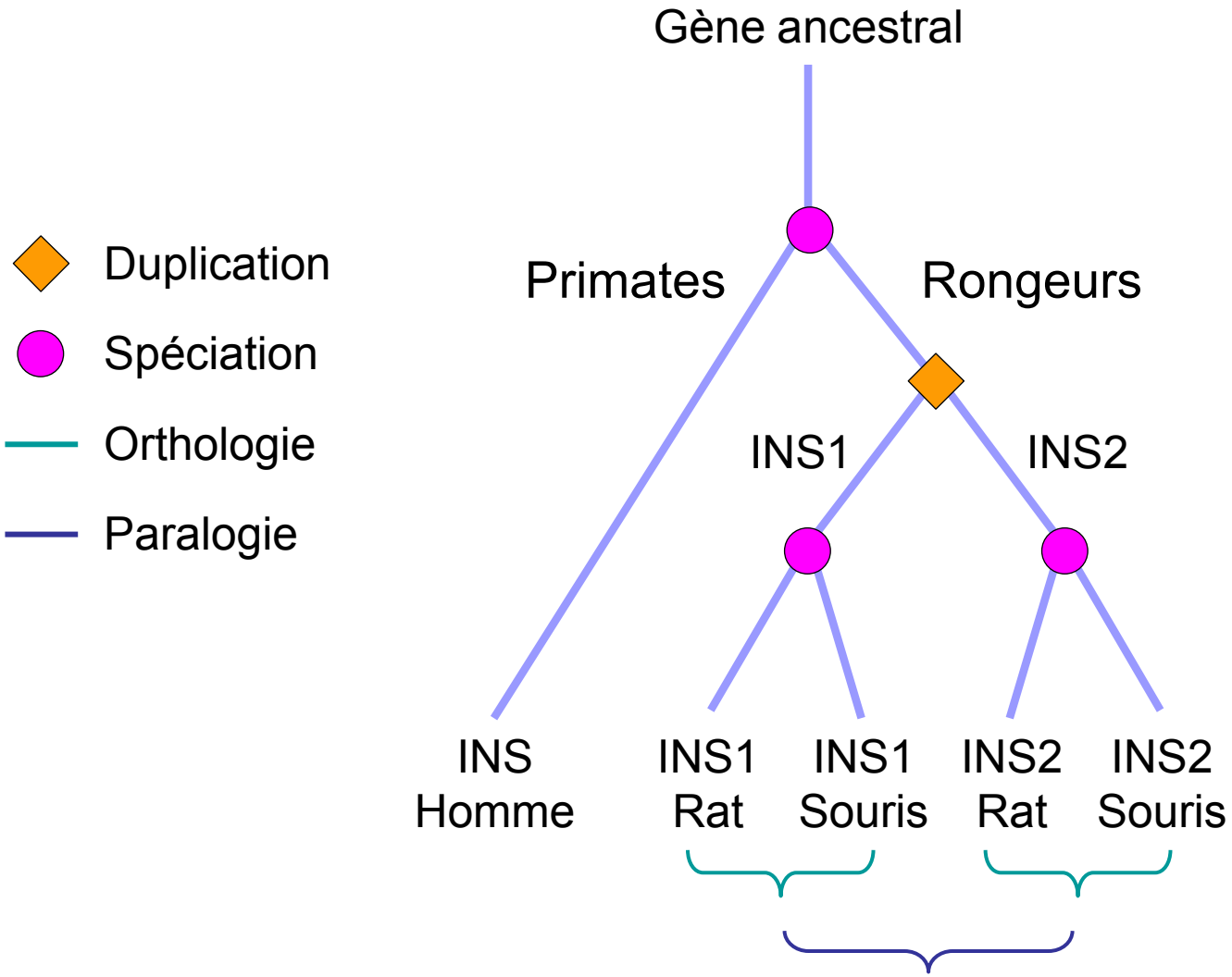


Homologie ou similarité ?

- La phylogénie moléculaire est fondée sur l'utilisation de séquences homologues :
  - Deux séquences sont dites homologues si et seulement si elles possèdent un ancêtre commun.
  - L'existence d'un ancêtre commun est inférée à partir de la similarité.
  - Seuil variable suivant les circonstances :
    - Similarité sans homologie (convergence, répétitions).
    - Homologie avec faible similarité (limitation à quelques positions clés dans les séquences).

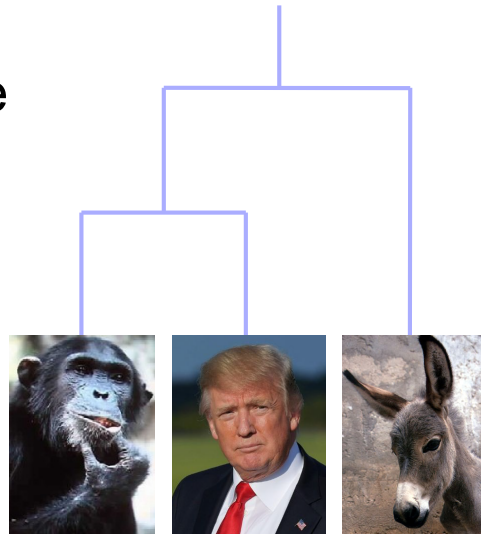
Famille des insulines

Orthologues et paralogues

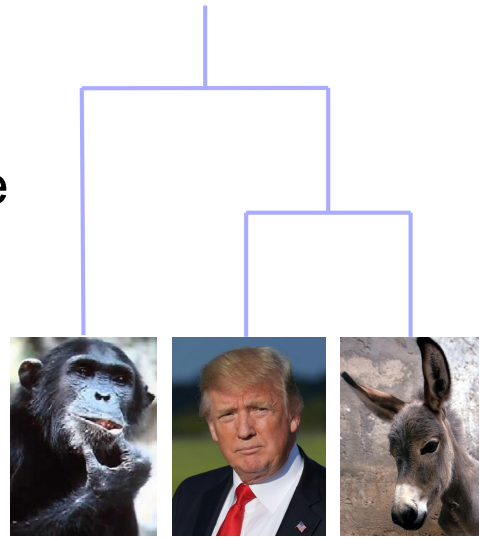


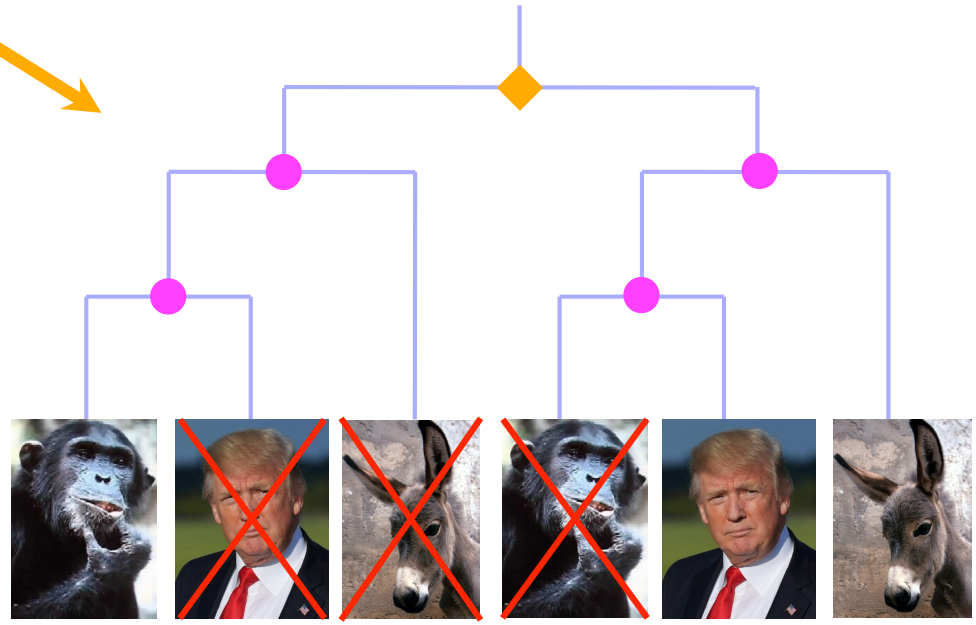
Duplications et phylogénie

Phylogénie vraie



Phylogénie déduite





Duplication

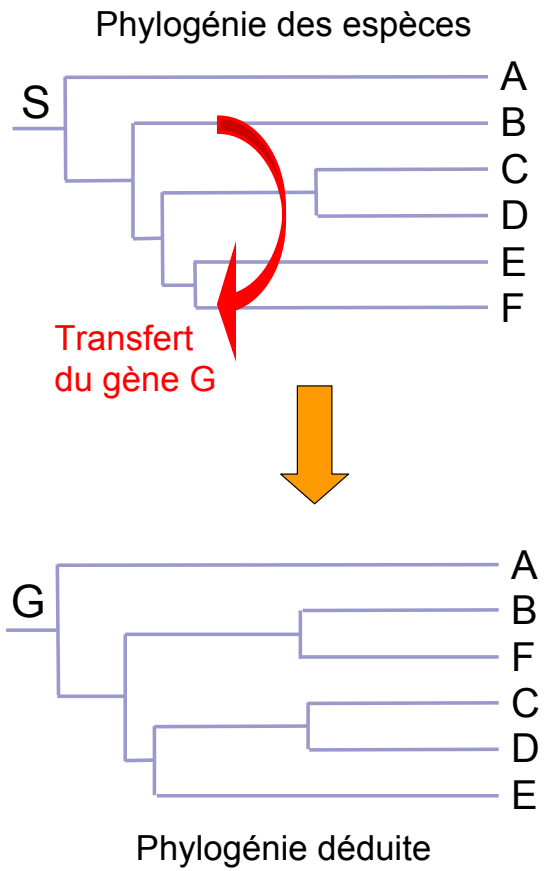
Spéciation

Les paralogues sont fréquents

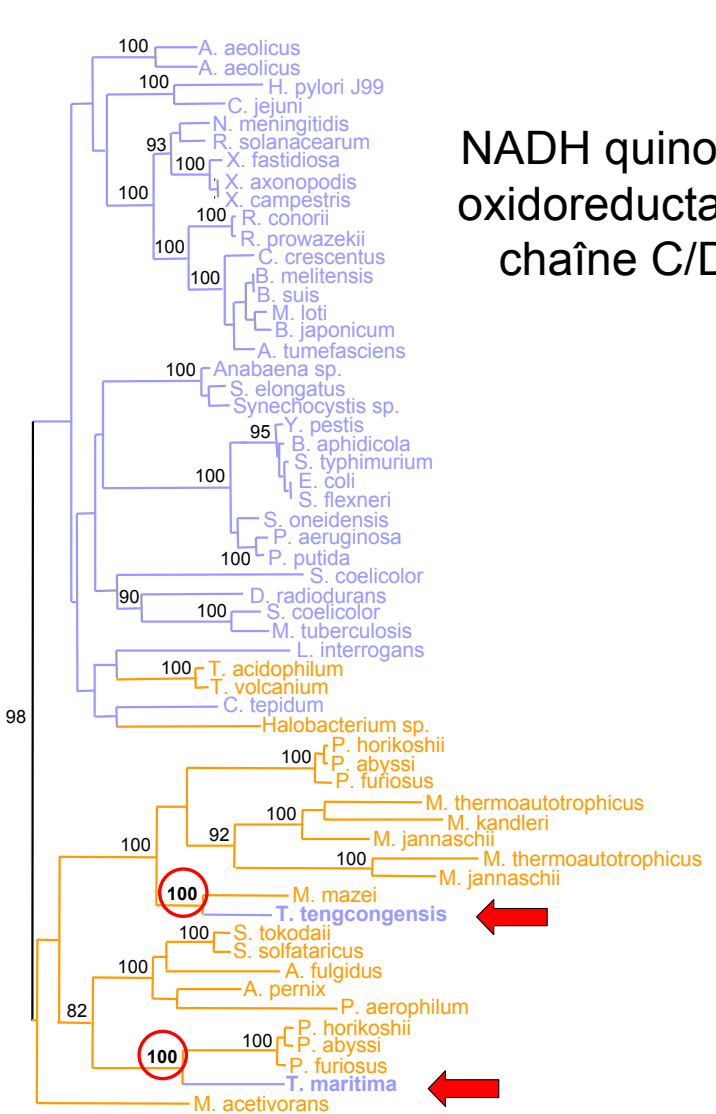
- Nombre très important même chez les organismes unicellulaires :
  - 30% des gènes d'*E. coli* K12.
  - 40% en moyenne chez les mammifères.
- Existence de duplications multiples :
  - Les relations d'orthologie sont souvent non bijectives.
- Divergences pouvant être importantes après duplication :
  - Difficulté à identifier de nombreux paralogues.

Les transferts horizontaux

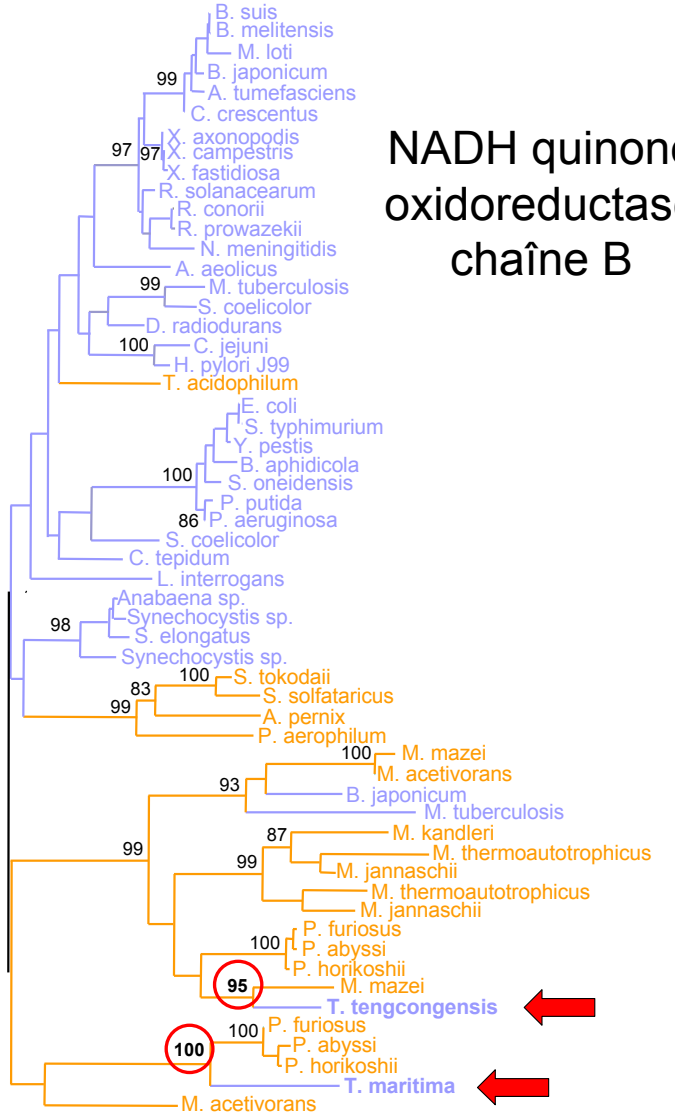
- Transmission de gènes entre taxons différents.
- Phénomènes supposés très fréquents chez les procaryotes :
  - Implication de différents mécanismes :
    - Transformation.
    - Conjugaison.
    - Transduction.
  - 17.6% des gènes d'*E. coli* auraient été obtenus par transfert.



Exemple de transfert

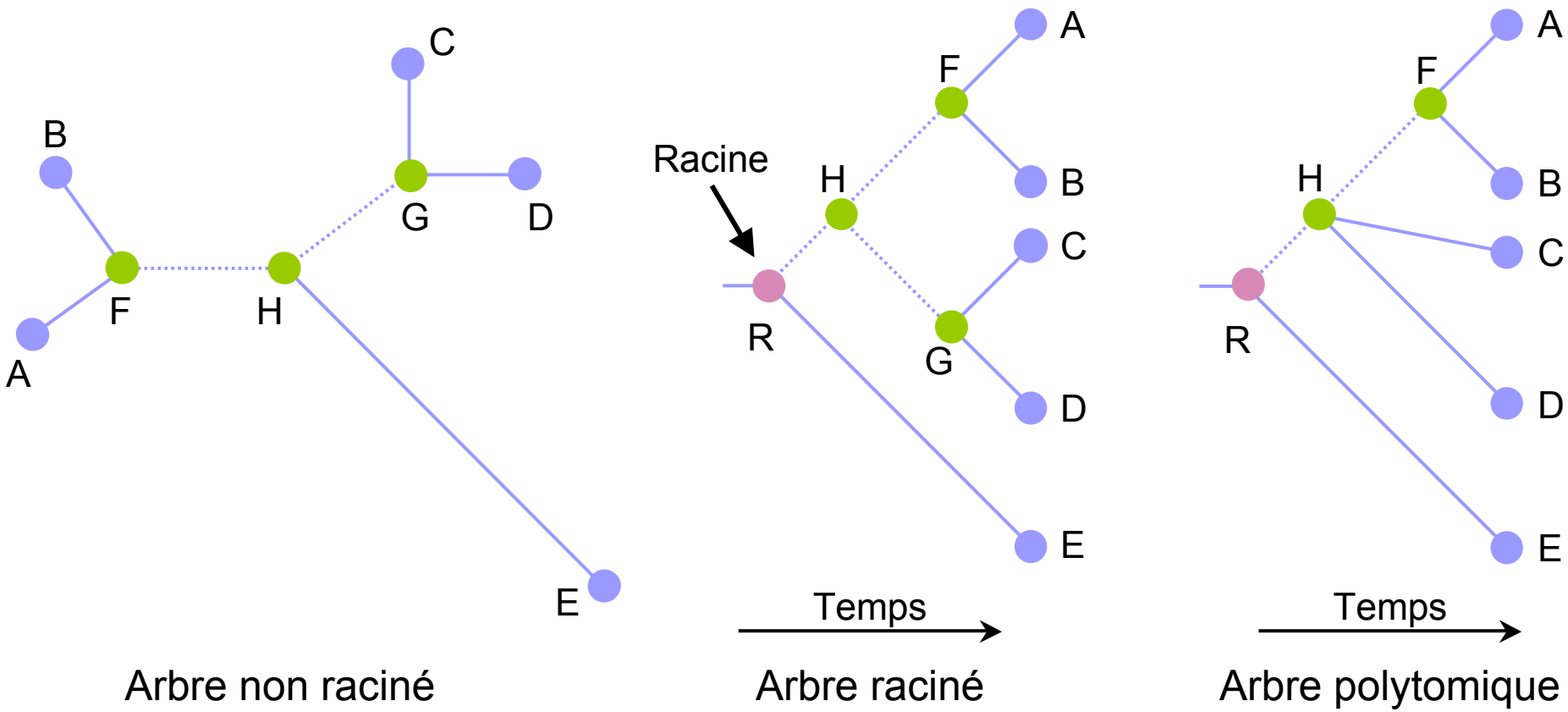


NADH quinone oxidoreductase chaîne C/D

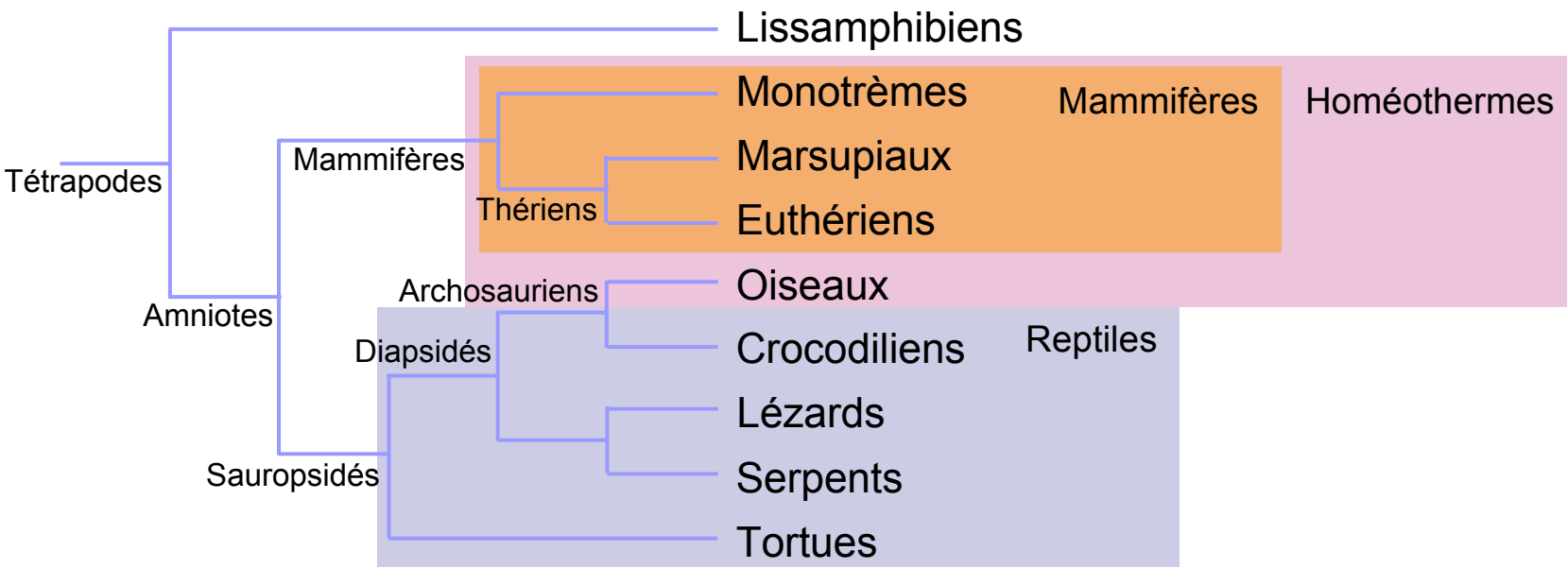


NADH quinone oxidoreductase chaîne B

Typologie des arbres



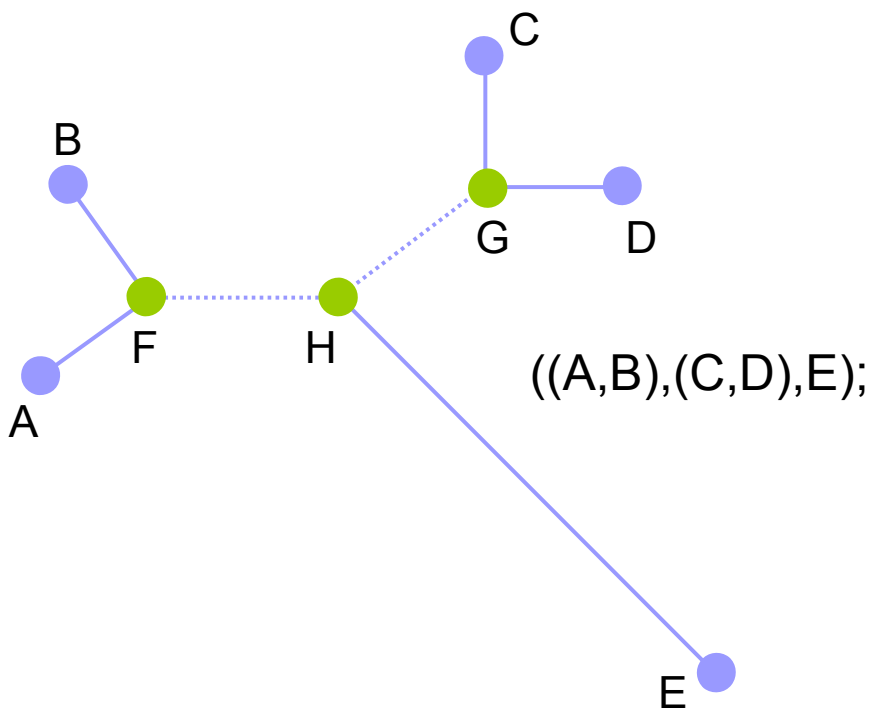
Mono-, poly- et paraphylie



- Dans cette phylogénie des Tétrapodes :
  - Les Mammifères sont *monophylétiques*.
  - Les Homéothermes sont *polyphylétiques*.
  - Les Reptiles (au sens ancien du terme) sont *paraphylétiques*.

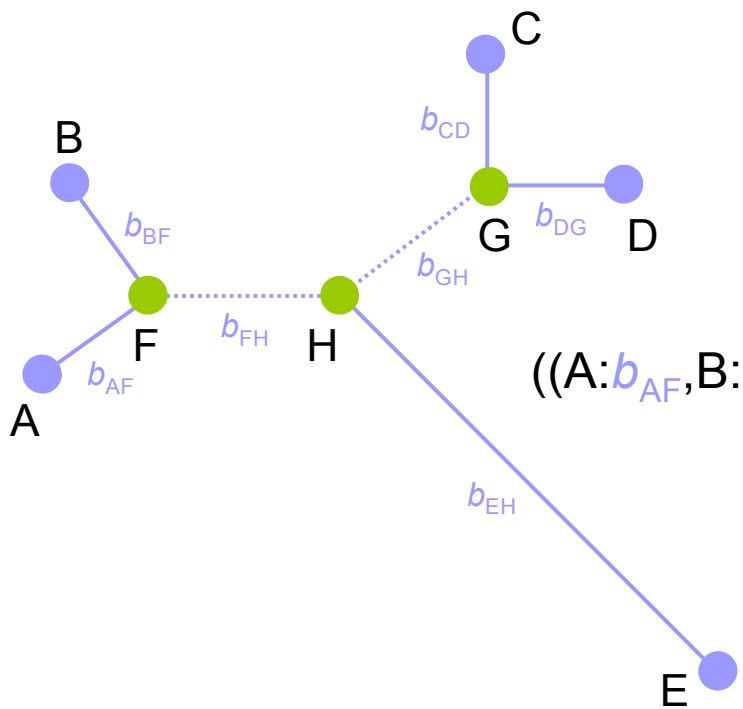
Format Newick standard

- Les UTO (ou groupes d'UTO) descendants d'un même nœud sont placés entre parenthèses.
- Les UTO et groupes d'UTO sont séparés par des virgules.
- La fin de l'arbre est indiquée par un point virgule.



Extensions courantes

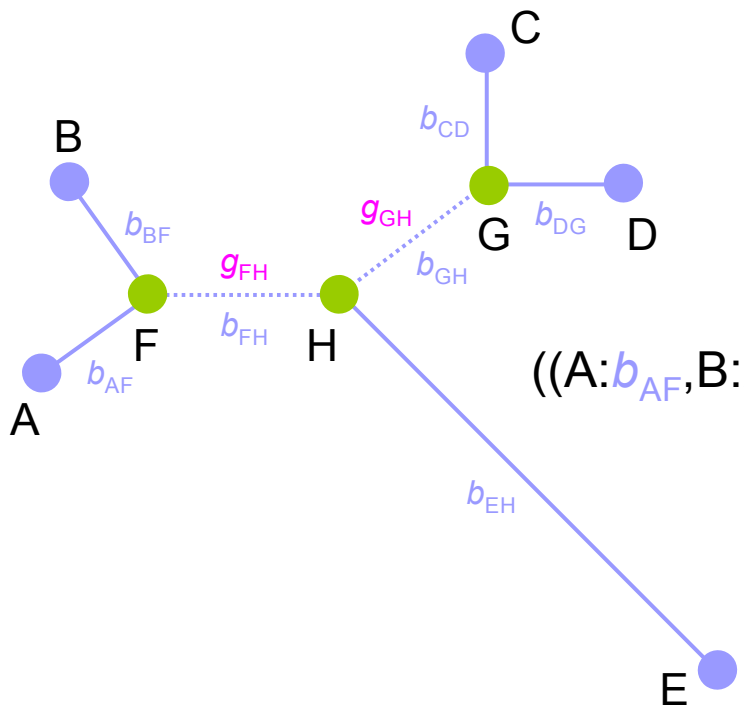
- Longueurs des branches indiquées par leur valeur précédée de deux points.



((A:b_{AF},B:b_{BF}):b_{FH},(C:b_{CG},D:b_{DG}):b_{GH},E:b_{EH});

Extensions courantes

- Longueurs des branches indiquées par leur valeur précédée de deux points.
- Robustesse des branches internes indiquées par un nombre localisé après les parenthèses fermantes délimitant les groupes.



$((A:b_{AF},B:b_{BF})g_{FH}:b_{FH},(C:b_{CG},D:b_{DG})g_{GH}:b_{GH},E:b_{EH});$

Nombre d'arbres racinés

- Soit $B_r^{(n)}$ le nombre d'arbres racinés à n UTO :
- Pour construire un arbre raciné à n UTO, il suffit d'ajouter une UTO à un arbre raciné à $n-1$ UTO.
- Un arbre raciné à $n-1$ UTO possède $n-1$ branches terminales et $n-2$ branches internes, soit $2n-3$ branches au total.
- On en déduit la formule de récurrence :

$$\begin{aligned} B_r^{(n)} &= (2n-3)B_r^{(n-1)} \\ &= (2n-3) \times (2n-5) \times \cdots \times 9 \times 7 \times 5 \times 3 \times 1 \end{aligned}$$

Il est ensuite facile de démontrer que :

$$B_r^{(n)} = \frac{(2n-3)!}{2^{n-2}(n-2)!}$$

Nombre d'arbres non racinés

- Soit $B_u^{(n)}$ le nombre d'arbres non racinés à n UTO.
- Pour construire un arbre non raciné à n UTO, il suffit d'ajouter une UTO à un arbre non raciné à $n-1$ UTO.
- Un arbre non raciné à $n-1$ UTO possède $n-1$ branches terminales et $n-4$ branches internes, soit $2n-5$ branches au total.
- On en déduit la formule de récurrence :

$$\begin{aligned} B_u^{(n)} &= (2n-5)B_u^{(n-1)} \\ &= (2n-5) \times (2n-7) \times \cdots \times 9 \times 7 \times 5 \times 3 \times 1 \end{aligned}$$

De la même façon que précédemment, on en déduit que :

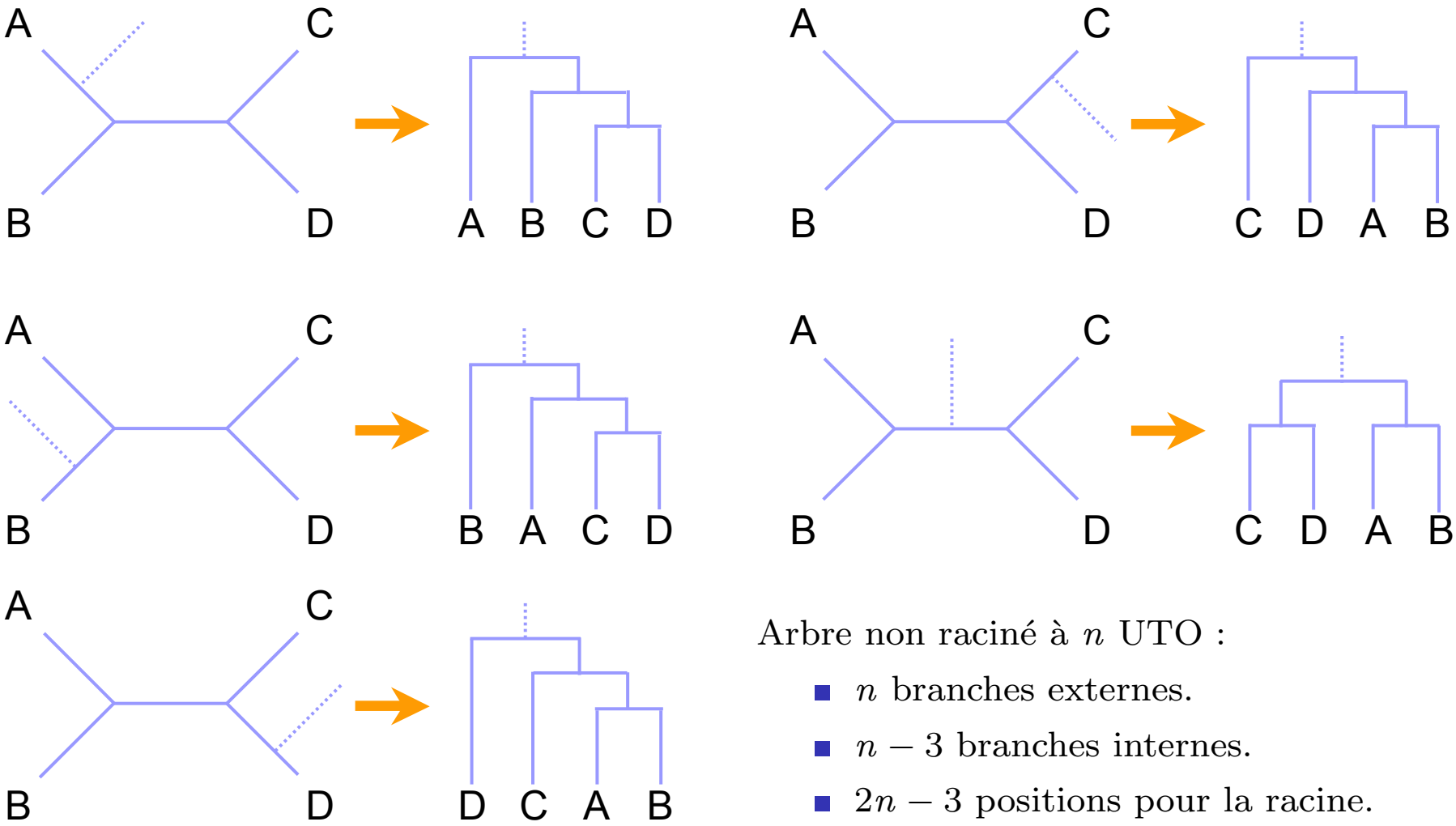
$$B_u^{(n)} = \frac{(2n-5)!}{2^{n-3}(n-3)!} = B_r^{(n-1)}$$

L'arbre caché dans la forêt

- Le nombre d'arbres (racinés ou non) croît donc extrêmement rapidement :
  - Retrouver le bon arbre est pratiquement impossible dès que $n \geq 12$.

n	$B_r^{(n)}$	$B_u^{(n)}$
2	1	1
3	3	1
4	15	3
5	105	15
6	945	105
7	10395	945
8	135135	10395
9	2027025	135135
10	34459425	2027025
15	$\approx 2.13 \times 10^{14}$	$\approx 7.91 \times 10^{12}$
20	$\approx 8.20 \times 10^{21}$	$\approx 2.22 \times 10^{20}$
30	$\approx 4.95 \times 10^{38}$	$\approx 8.69 \times 10^{36}$
50	$\approx 2.75 \times 10^{76}$	$\approx 2.84 \times 10^{74}$

Position de la racine



Arbre non raciné à n UTO :

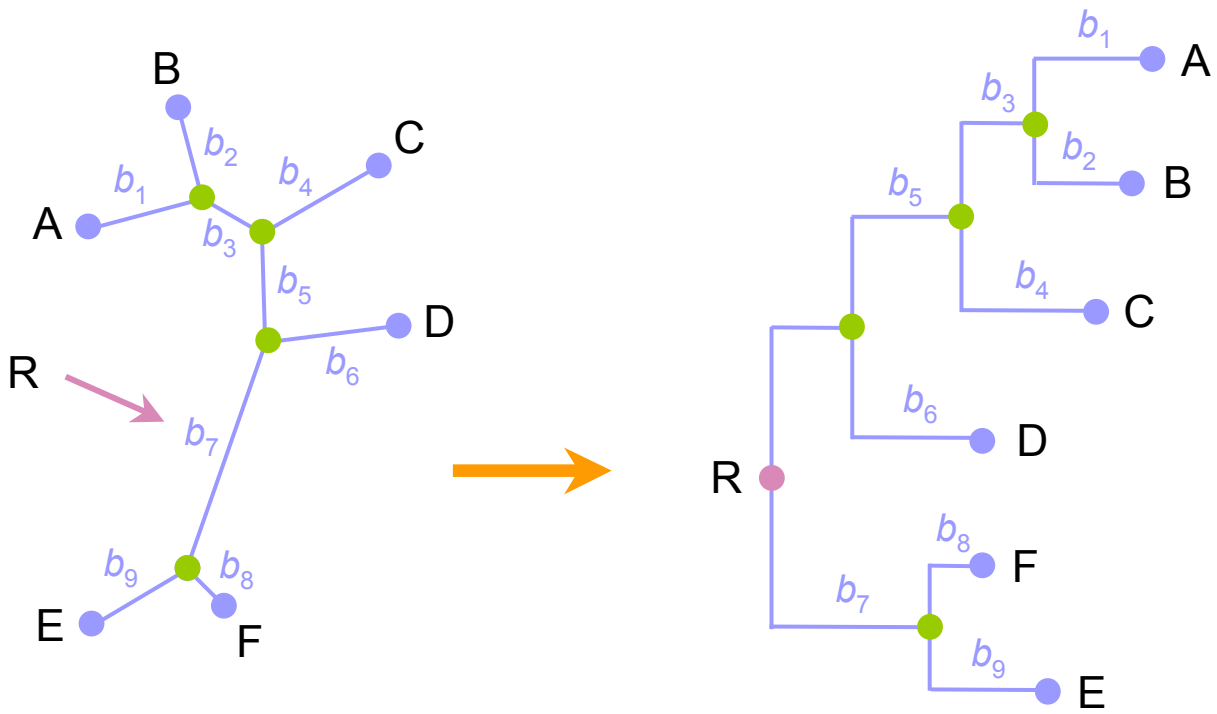
- n branches externes.
- $n - 3$ branches internes.
- $2n - 3$ positions pour la racine.

Racinement d'un arbre

- La plupart des méthodes produisent des arbres sans racine :
  - Pas d'estimation de la direction des changements au cours du temps.
- Plusieurs méthodes de racinement existent :
  - Au point moyen :
    - Hypothèse que toutes les séquences ont évolué à la même vitesse depuis leur divergence avec l'ancêtre commun.
  - À l'aide d'un groupe externe (*outgroup*) fixé *a priori* et connu comme étant extérieur aux taxons étudiés.
  - En utilisant un paralogue.

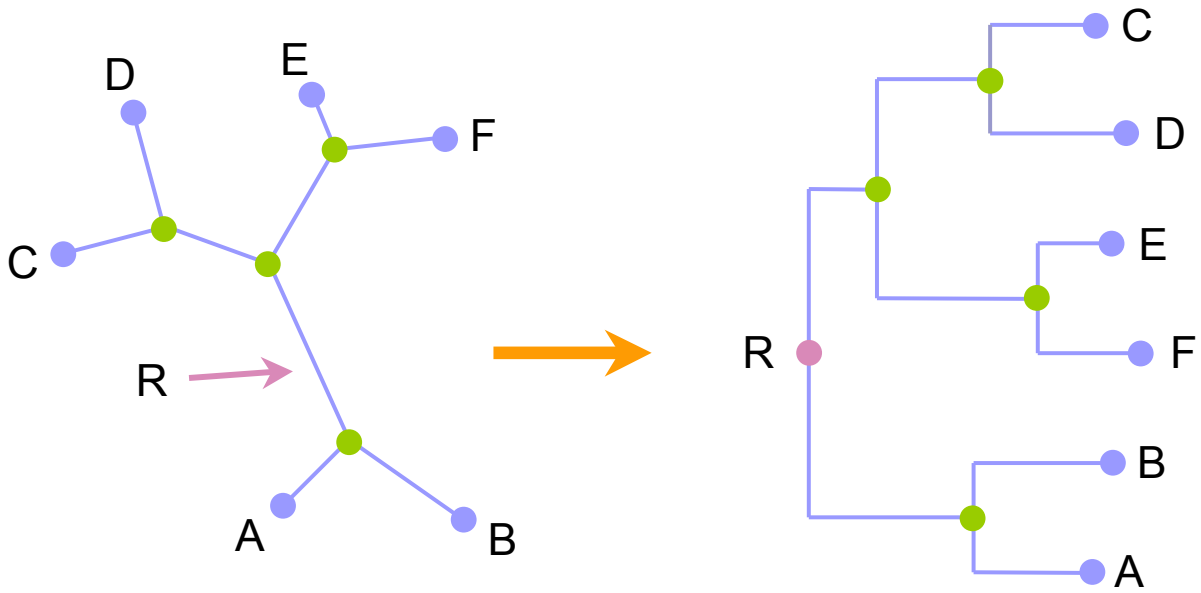
Racinement au point moyen

- Détermination des deux UTO les plus distantes dans l'arbre :
  - Placement de la racine au milieu du chemin.
- Dans l'arbre ci-dessous, A et E sont les deux UTO les plus éloignées et le racinement au point moyen donne :



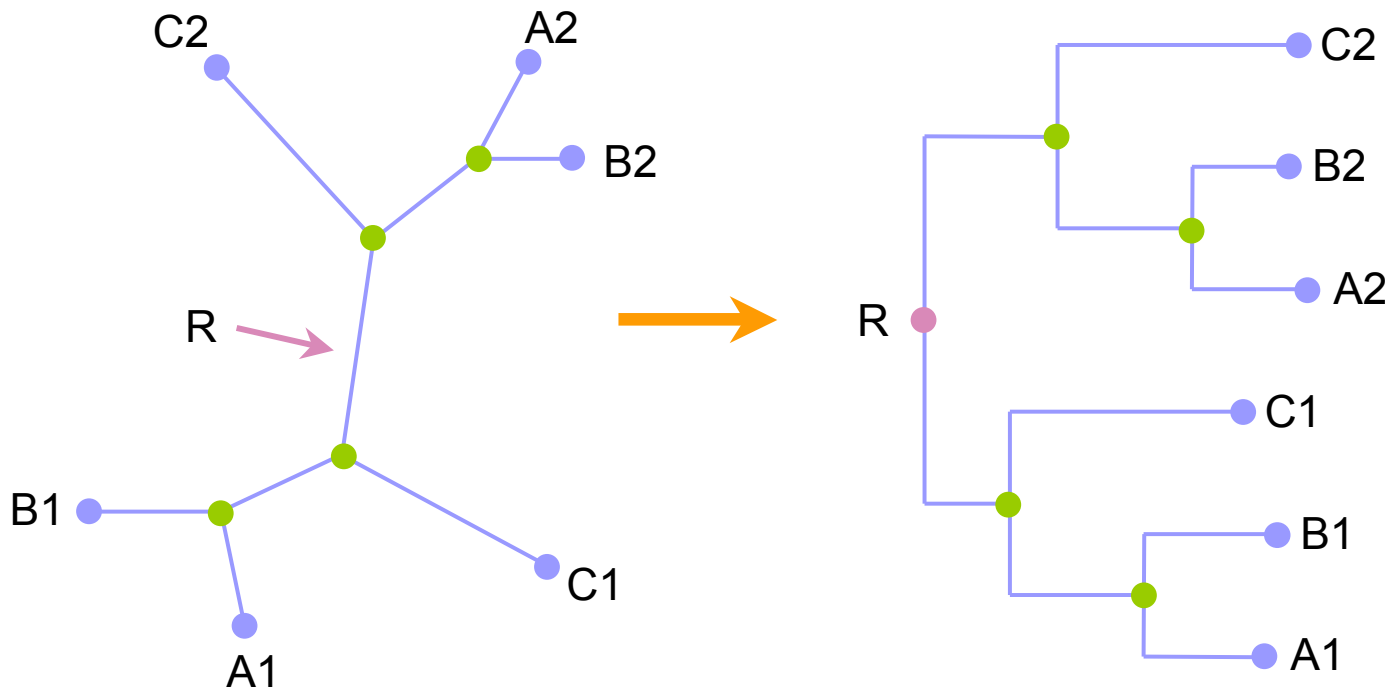
Racinement par un groupe externe

- Choix du groupe externe :
  - Une espèce ou un groupe d'espèces monophylétique qui ne soit ni trop proche ni trop éloigné des organismes d'interêt.
- Racinement par le groupe {A, B}, supposé extérieur aux organismes d'intérêt que sont C, D, E et F :



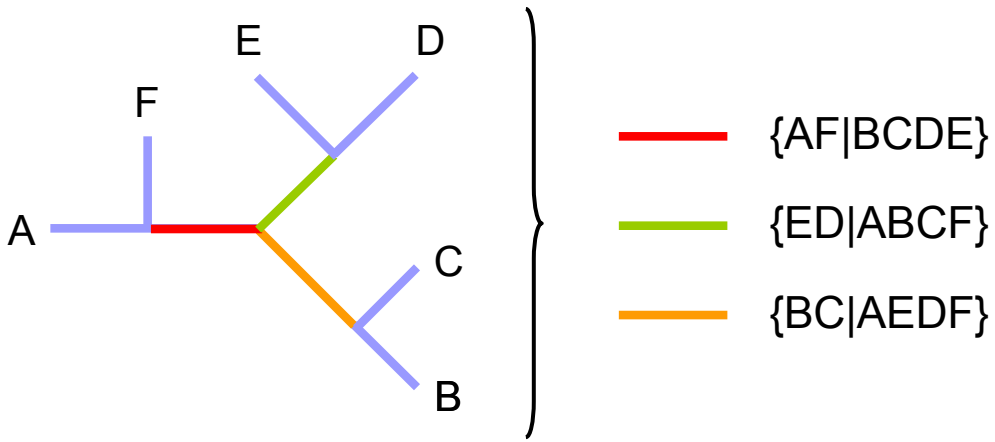
Racinement par un paralogue

- Duplication chez l'ancêtre commun à l'ensemble des organismes étudiés :
  - Racinement en utilisant une des deux copies paralogues.
  - Utilisé pour la construction de phylogénies « universelles » (*i.e.*, regroupant les trois domaines du vivant).



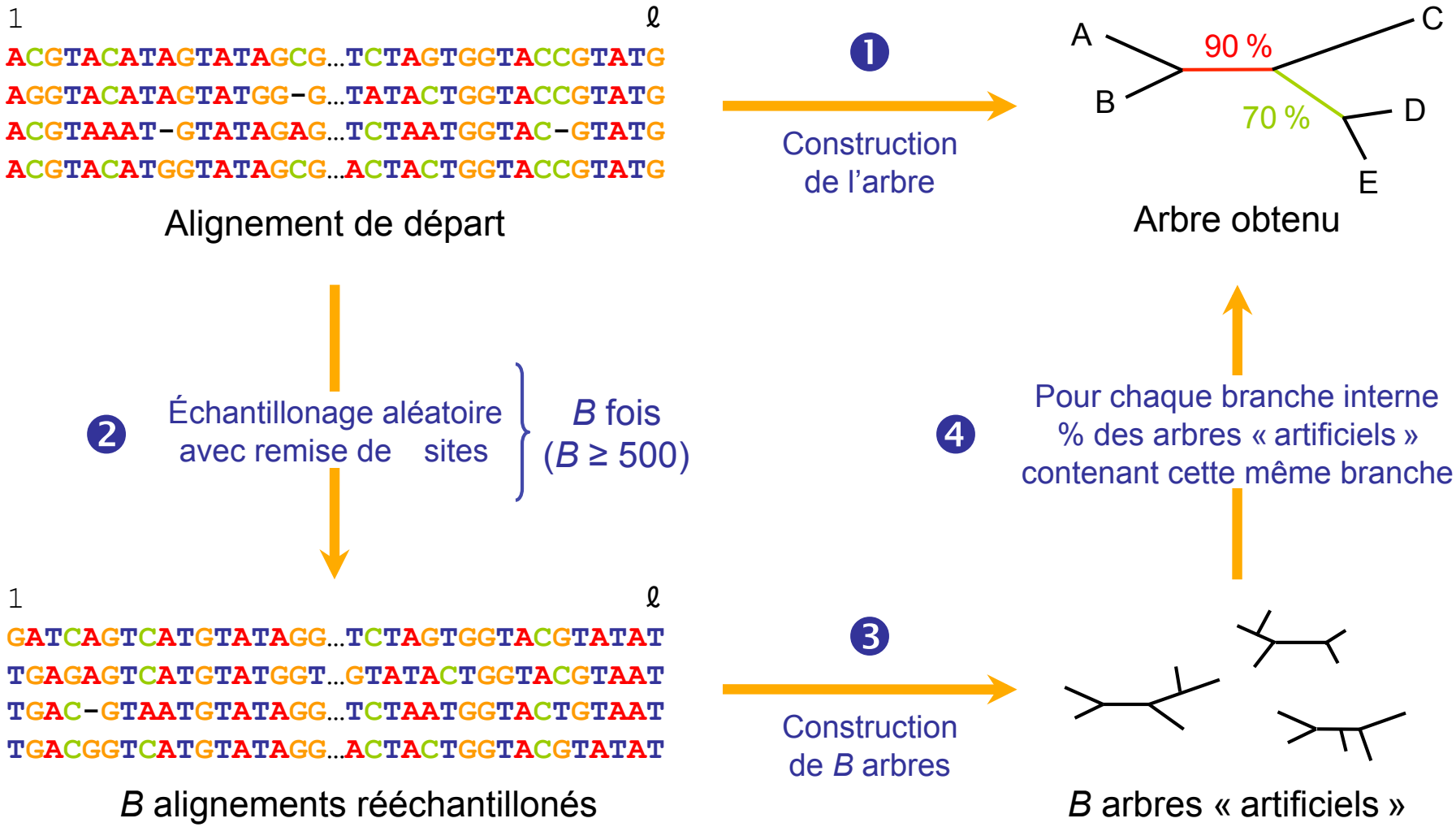
Mesure de la fiabilité

- L'information véhiculée par un arbre réside entièrement dans ses branches internes :
  - La topologie τ se déduit de l'ensemble des *bipartitions* définies par les branches internes :



  - La fiabilité d'un arbre se ramène donc à la fiabilité de ses branches internes.

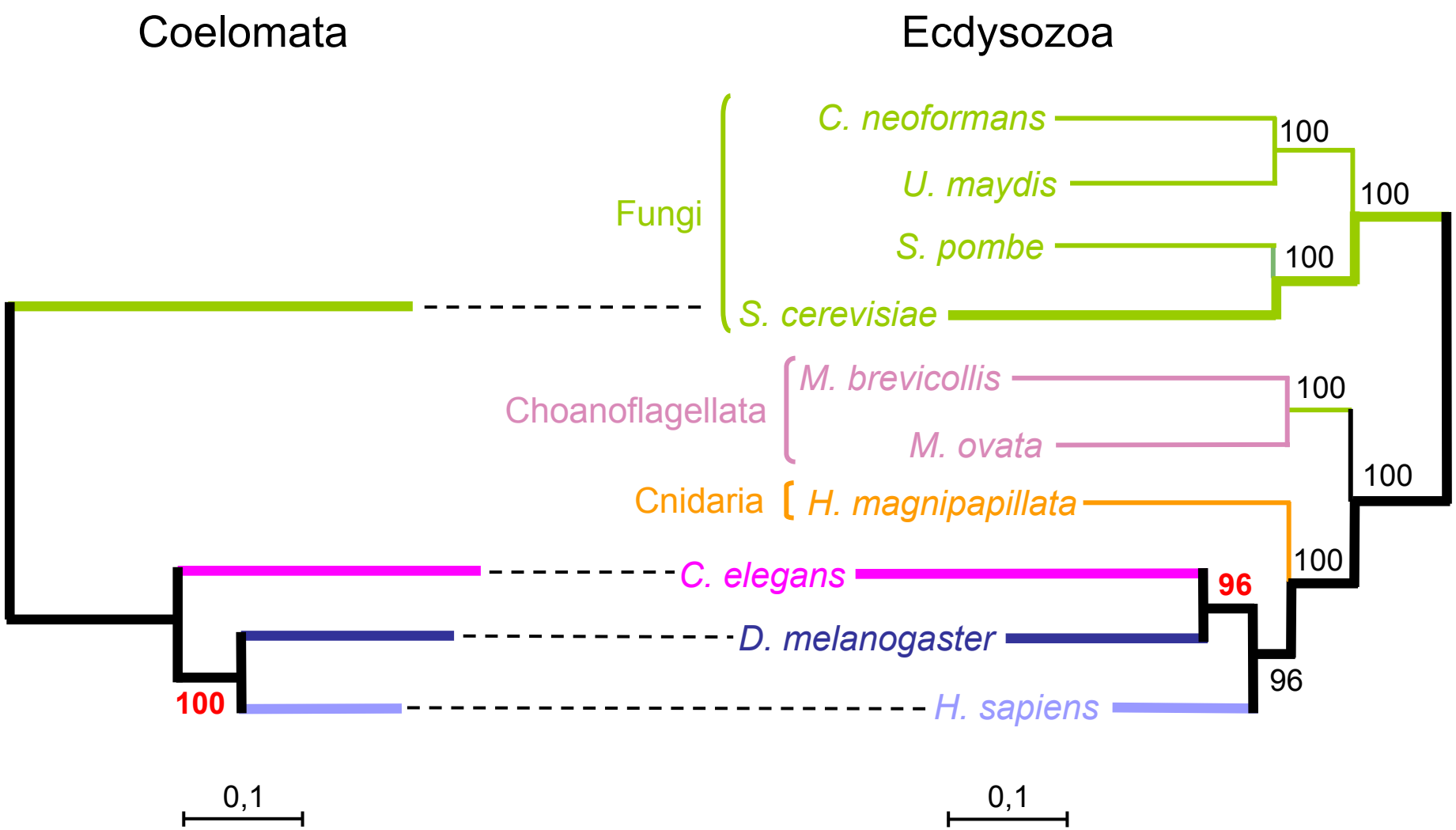
Principe du *bootstrap*



Limitations et usage

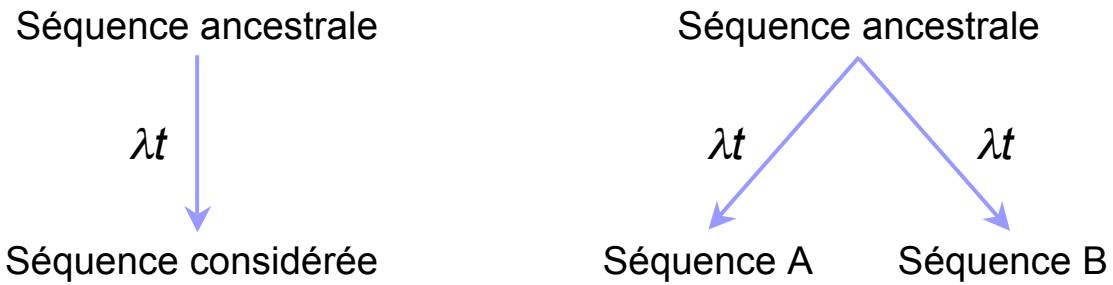
- Ne permet pas de déterminer si un arbre est vrai ou faux :
  - Un arbre faux peut avoir des branches soutenues par de fortes valeurs de *bootstrap*.
- Non-indépendance des observations (sites) :
  - Surestimation des scores faibles et sous-estimation des scores forts.
- En théorie, seuil en fonction d'un risque d'erreur fixé *a priori* :
  - En pratique, valeurs fluctuantes suivant les utilisateurs.
  - Seuils communément admis :
    - 100% : robustesse maximale.
    - 95-99% : très fort soutien par les données.
    - 90-94% : fort soutien par les données.
    - 80-89% : soutien modéré par les données.
    - $< 80\%$: pas de soutien.

Un exemple classique



Distances évolutives

- Utilisées par toutes les méthodes de reconstruction sauf la parcimonie.
- Mesurent le nombre de substitutions produites sur les deux lignées depuis la divergence de l'ancêtre commun :
  - Sont rapportées à la longueur des séquences.
  - Sont exprimées en nombre de substitutions/site.



Divergence observée

- Appelée p (ou p-distance), c'est l'estimation la plus simple de la distance entre deux séquences :

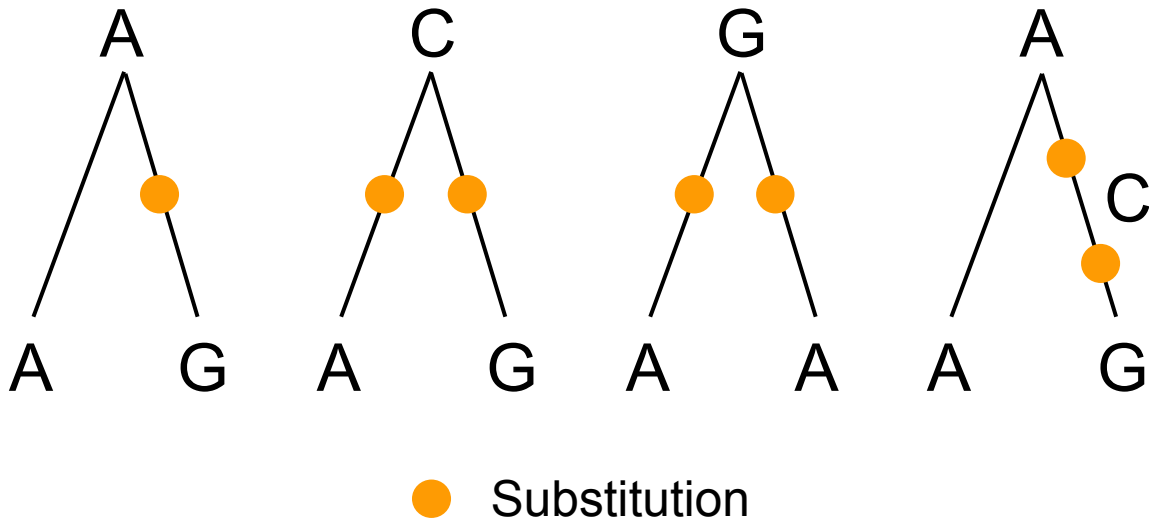
$$p = n/\ell$$

avec n le nombre total de substitutions et ℓ le nombre de sites homologues comparés.

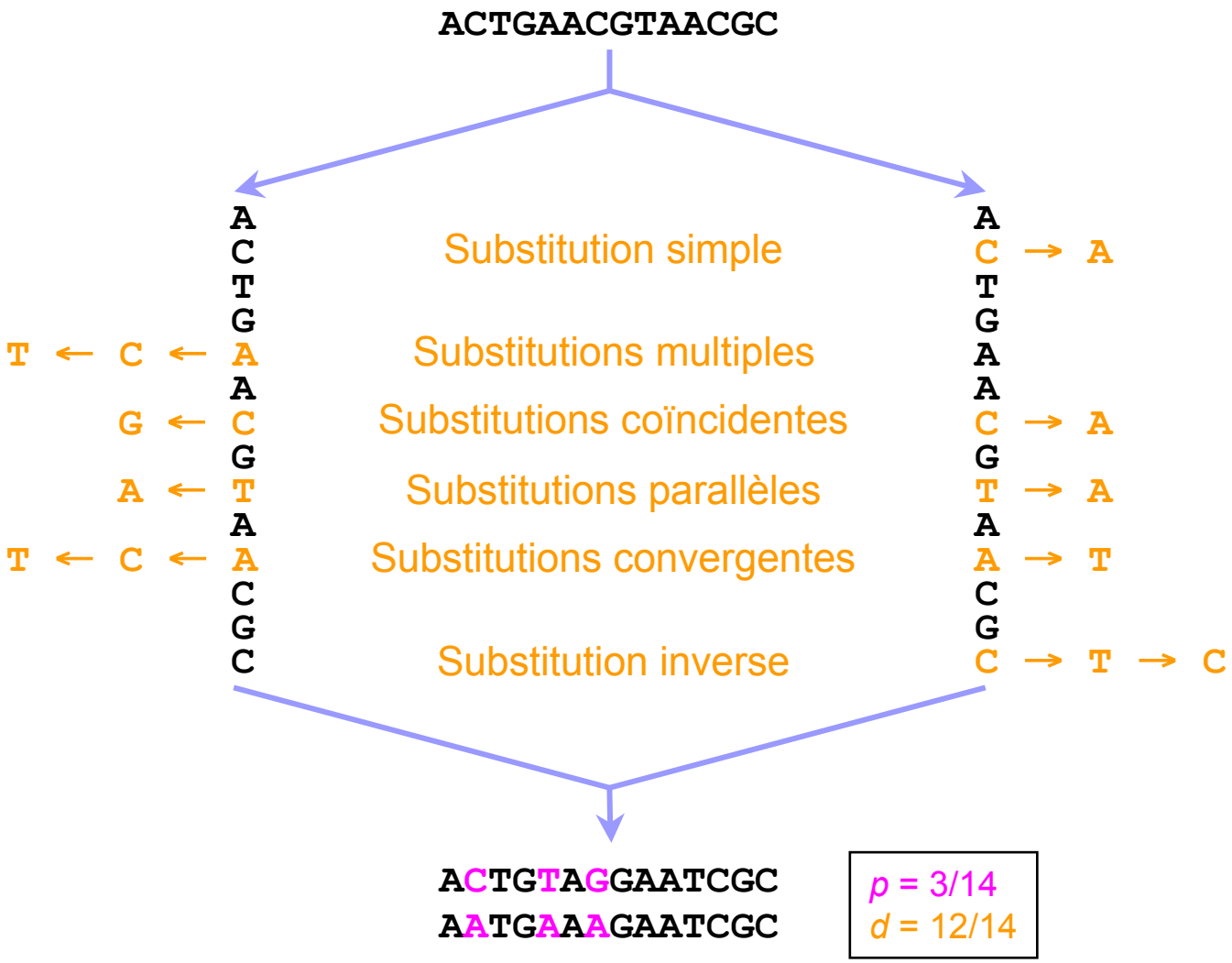
- Variation pour deux séquences de composition homogène :
  - Pour l'ADN : $0 \leq p \leq 0.75$.
  - Pour les protéines : $0 \leq p \leq 0.95$.

Substitutions multiples

- La distance évolutive réelle (d) est généralement supérieure à la divergence observée (p).
- En faisant des hypothèses sur la nature du processus évolutif, il est possible d'estimer d à partir de p.

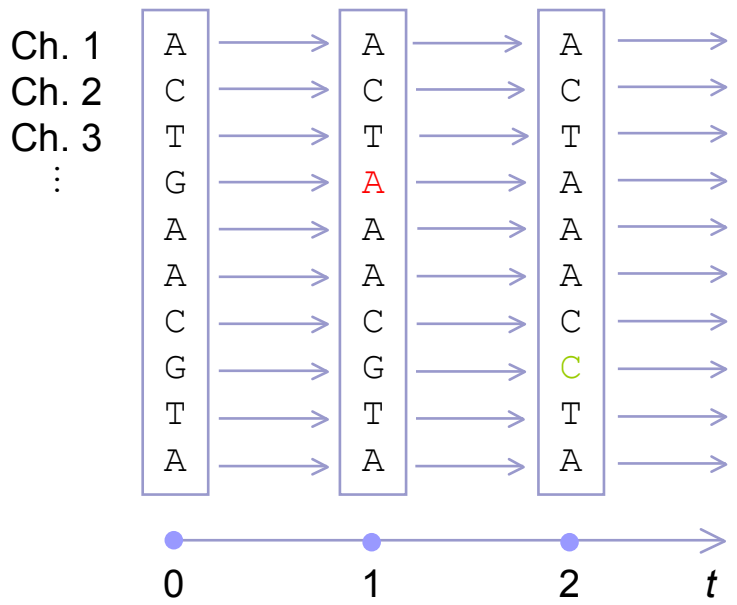


Types de substitutions



Modèlisation markovienne de l'évolution

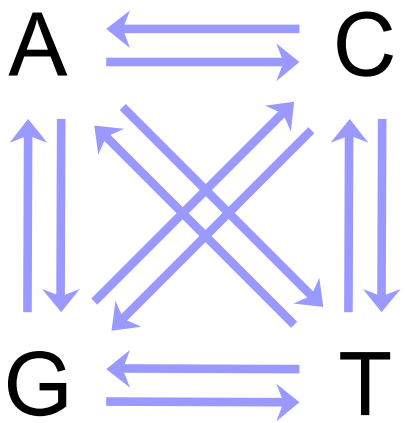
- Utilisée pour les séquences nucléotidiques et protéiques.
- Hypothèse que les phénomènes de substitution suivent un processus *markovien* :
  - Détermination des probabilités de substitution :
    - Calcul de la distance évolutive d.
- Propriétés fondamentales :
  - Indépendance des sites.
  - Tous les sites évoluent suivant le même processus.



Évolution des sites d'une séquence d'ADN selon un processus markovien

Modèle de Jukes et Cantor

- Premier modèle d'évolution moléculaire pour les séquences nucléotidiques (1969).
- Toutes les substitutions sont équiprobables :
  - Taux de substitution instantané α pour chaque nucléotide.
  - Calcul d'une seule probabilité de substitution.



α

$\pi_A, \pi_C, \pi_T, \pi_G = 1/4$

Propriétés

- Distance évolutive inférée :

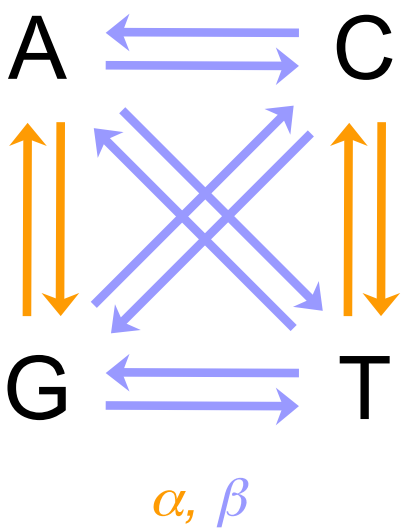
$$d = -\frac{3}{4} \ln \left(1 - \frac{4}{3} p \right)$$

  avec p la divergence observée.
- Approprié uniquement pour des séquences peu divergentes ($p \leq 0.1$).
- Calcul impossible si les séquences sont trop divergentes :

$$p \to 0.75 \Rightarrow d \to \infty$$

Modèle de Kimura à deux paramètres

- Deuxième modèle « historique », proposé par Kimura (1980).
- Distingue les transitions des transversions :
  - Définition de deux taux instantanés (α et β).
  - Calcul de deux probabilités de substitution.



$\pi_A, \pi_C, \pi_T, \pi_G = 1/4$

Propriétés

- Distance évolutive inférée :

$$d = -\frac{1}{2}\ln(1-2r-v) - \frac{1}{4}\ln(1-2v)$$

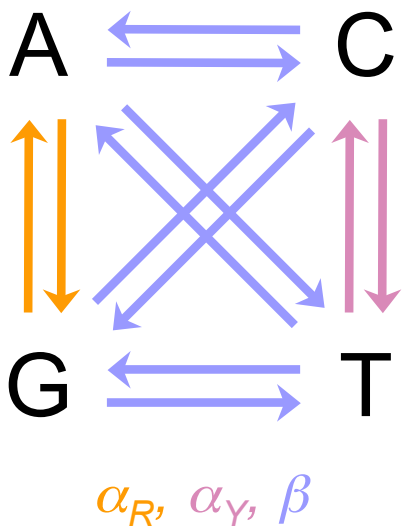
avec r et v resp. les fréquences observées des transitions et des transversions.

- Calcul impossible si les séquences sont trop divergentes :

$$v \to 0.5 \Rightarrow d \to \infty$$
$$r \to (1-v)/2 \Rightarrow d \to \infty$$

Modèle de Tamura et Nei

- Introduction des fréquences des bases du jeu de données (π_A, π_C, π_T, π_G) comme paramètres du modèle.
- Distingue les transitions entre purines de celles entre pyrimidines et les transversions :
  - Définition de trois taux instantanés (α_R, α_Y et β).
  - Calcul de trois probabilités de substitution.



π_A, π_C, π_T, π_G quelconques

Distance évolutive inférée

- Formule de Tamura et Nei pour le calcul du nombre de substitutions :

$$d = \frac{2\pi_T\pi_C}{\pi_Y}(a_1 - \pi_R b) + \frac{2\pi_A\pi_G}{\pi_R}(a_2 - \pi_Y b) + 2\pi_Y\pi_R b$$

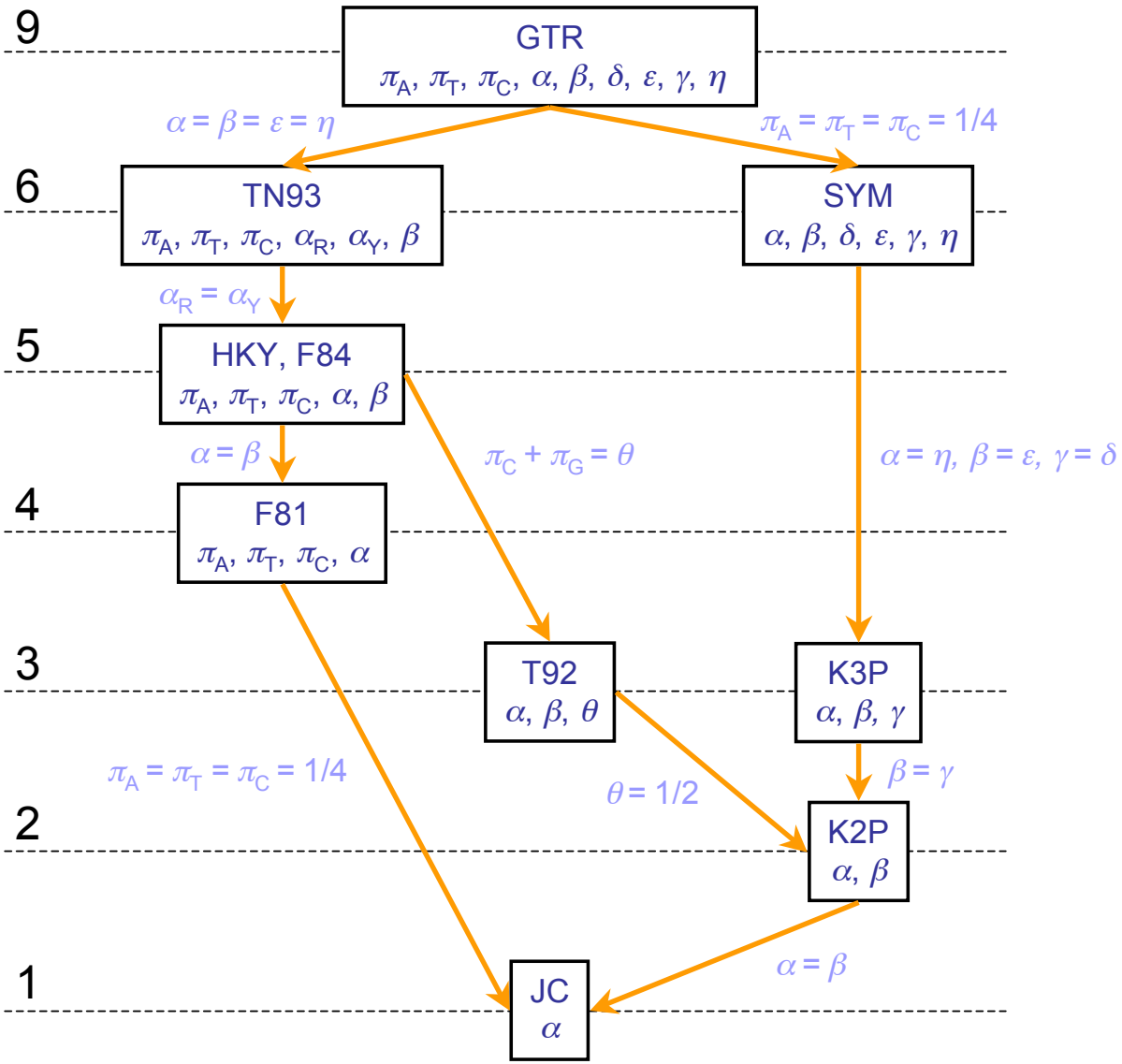
$$\text{avec : } \begin{cases} a_1 = -\ln\left(1 - \frac{\pi_Y}{2\pi_T\pi_C}r_Y - \frac{1}{2\pi_Y}v\right) \\ a_2 = -\ln\left(1 - \frac{\pi_R}{2\pi_A\pi_G}r_R - \frac{1}{2\pi_R}v\right) \\ b = -\ln\left(1 - \frac{1}{2\pi_R\pi_Y}v\right) \end{cases}$$

et r_R, r_Y et v, les fréquences observées des deux types de transitions et des transversions entre deux séquences.

Propriétés

- Modèle le plus complexe pour lequel il existe une solution analytique au calcul des probabilités de substitution.
- Limites d'utilisation :
  - Logarithmes indéfinis pour les valeurs de a_1, a_2 ou b si séquences trop divergentes (valeurs négatives).
  - Le modèle n'est pas utilisable pour des séquences présentant plus de 50% de transversions.

Imbrication des modèles



Utilité des modèles complexes

- Modélisent mieux l'évolution des séquences :
  - Plus proches de la réalité biologique.
- Séquences trop courtes :
  - Erreurs d'échantillonnage (valeurs de $d < 0$).
  - Variance importante.
- Séquences trop divergentes :
  - Méthodes à plus de quatre paramètres fréquemment inapplicables.
- Séquences peu divergentes :
  - Toutes les méthodes donnent des résultats comparables.

Modèles protéiques simples

- Adaptation du modèle de Jukes et Cantor aux acides aminés :

$$d = -\frac{19}{20} \ln \left(1 - \frac{20}{19} p \right)$$

- Modèle de Poisson (hypothèse de l'absence de réversions) :

$$d = -\ln(1 - p)$$

- Approximation de Kimura pour le modèle PAM :

$$d = -\ln(1 - p - 0.2p^2)$$

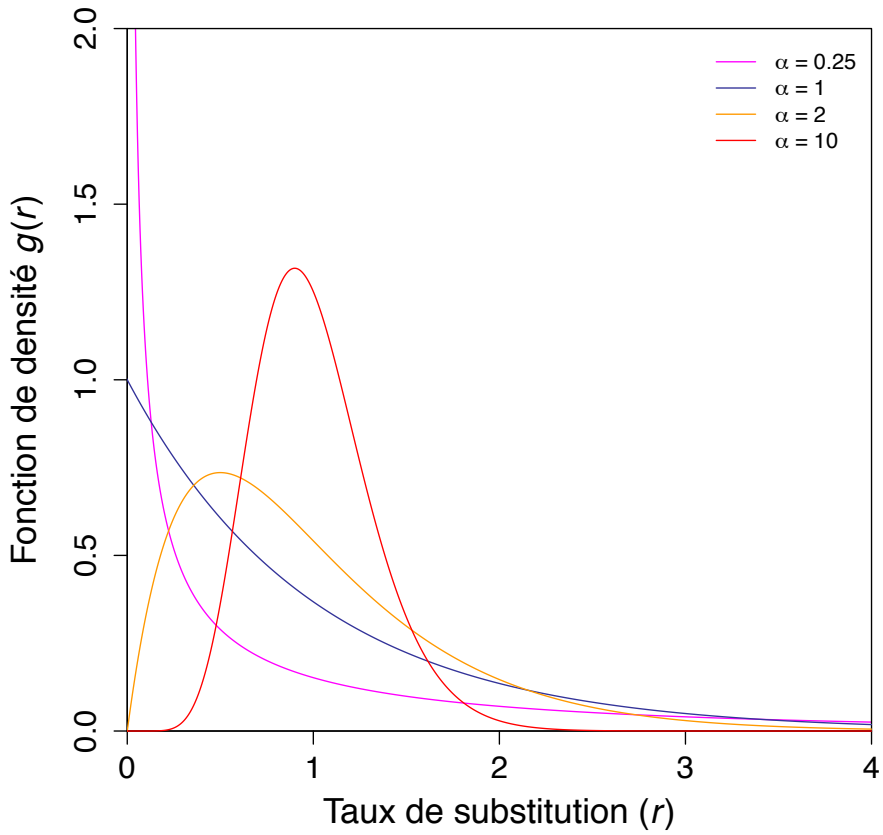
- Hypothèses sous-jacentes très simplificatrices !

Modèles protéiques empiriques

- Pas d'expression analytique pour le calcul des probabilités de substitution.
- Estimation des valeurs à partir des fréquences observées sur des grands ensembles de séquences alignées :
  - Inférence par maximum de parcimonie :
    - PAM (*Point Accepted Mutation*, Dayhoff *et al.*, 1978).
    - JTT (Jones, Taylor et Thornton, 1992).
  - Inférence par maximum de vraisemblance :
    - WAG (Whelan et Goldman, 2001).
    - LG (Le et Gascuel, 2008).
- Calcul de la distance évolutive par approximation numérique.

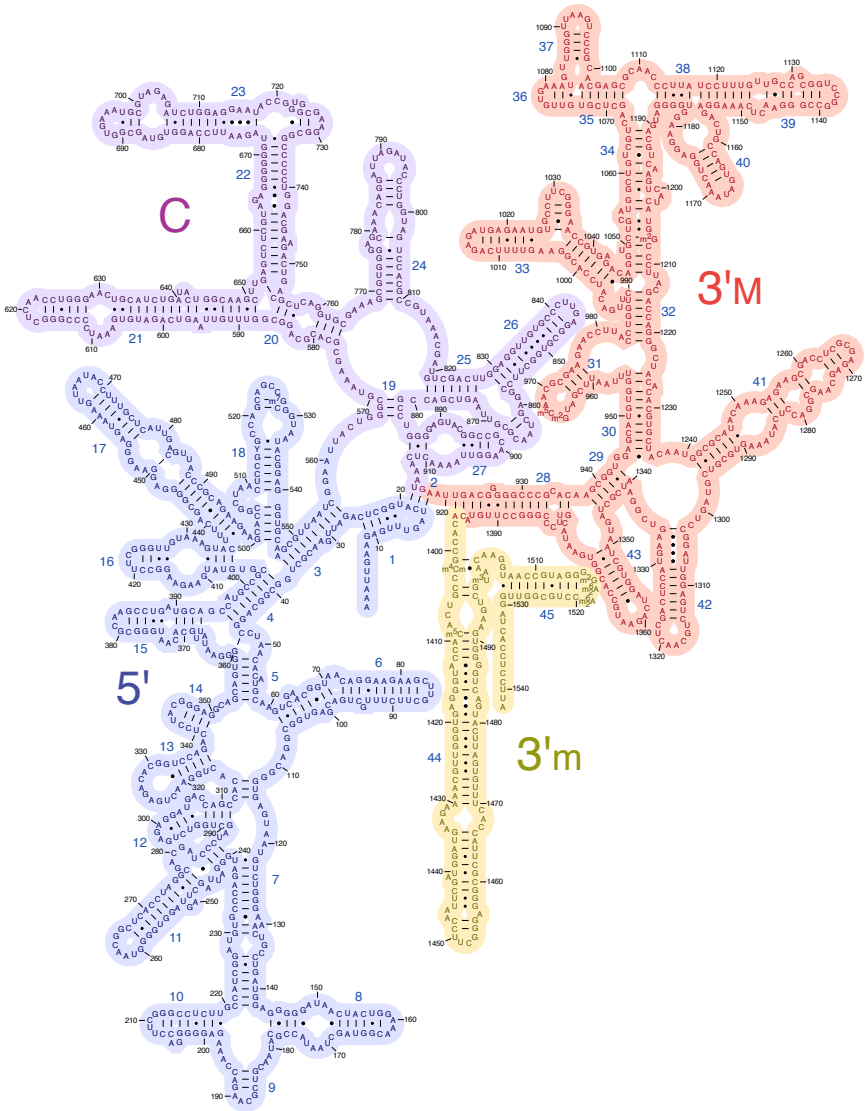
Correction par la loi Gamma

- Hypothèse des modèles standards :
  - Tous les sites évoluent à la même vitesse :
    - Existence de nombreux contre-exemples (*e.g.*, ARNr).
- Introduction d'un facteur correctif r :
  - Modélisation par une distribution Γ :
    - Détermination du paramètre de forme (α) de cette loi.



Contraintes structurales

- La structure secondaire d'un ARNr est indispensable à sa fonction :
  - Conservation au cours de l'évolution.
  - Conséquences au niveau des séquences :
    - Vitesse peu élevée au niveau des régions appariées.
    - Vitesse plus importante au niveau des boucles.



Choix d'un marqueur

- Gènes évoluant très lentement (temps de divergence entre 10^7 et 10^9 ans).
- Présents dans l'ensemble des organismes étudiés.
- Pas de transferts !
- Seul un très petit nombre de gènes répondent aux critères précédents :
  - ARNr de la petite (16S/18S) sous-unité du ribosome.
  - Protéines *heat-shock* (*e.g.*, Hsp70).
  - Facteurs d'élongation de la traduction.
  - Protéines ribosomiques.

Séquences disponibles

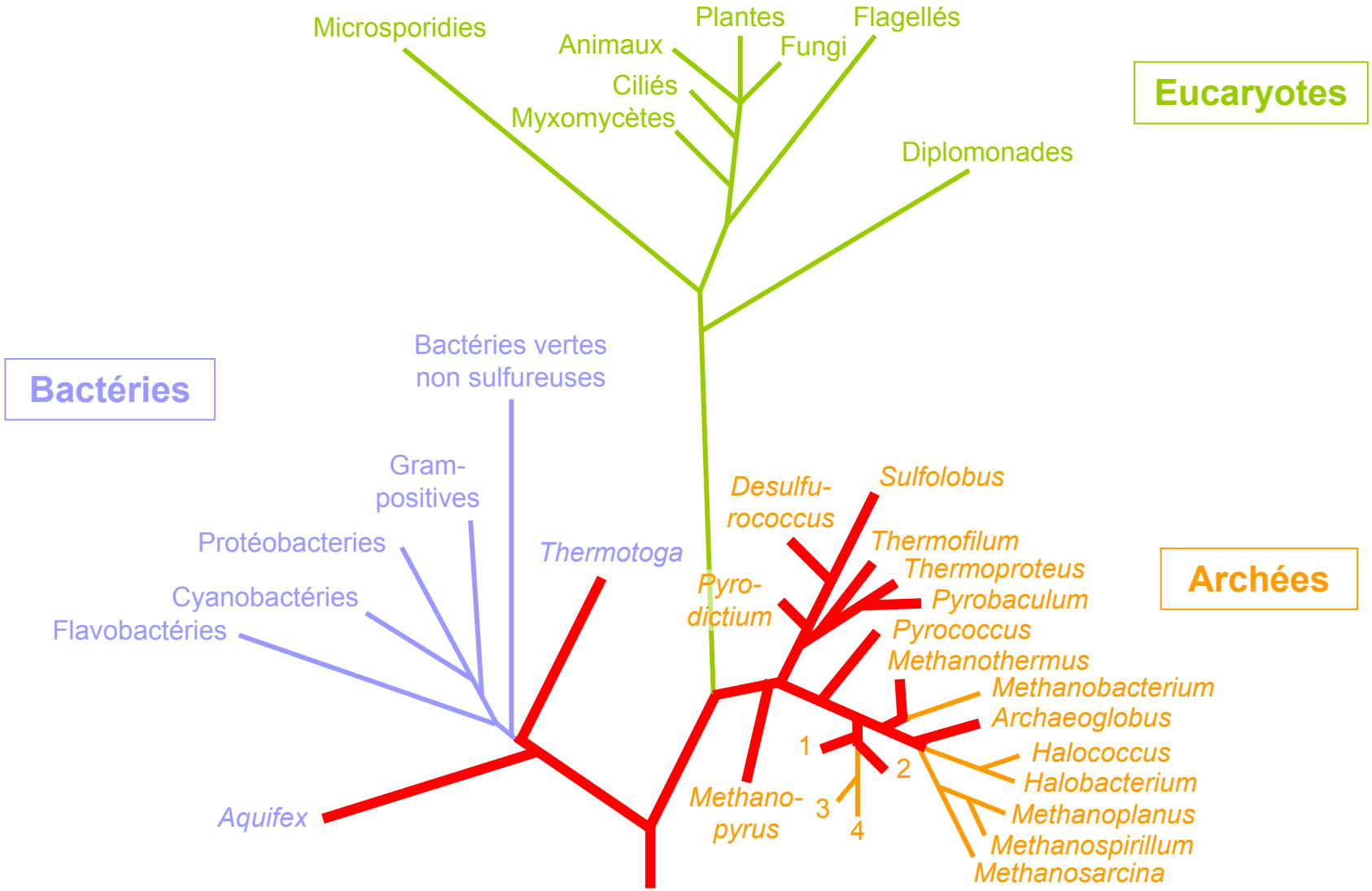
- 7 534 917 séquences d'ARNr 16S/18S dans GenBank (2 septembre 2016).
- Banques de données contenant des séquences directement utilisables pour la reconstruction phylogénétique :
  - *Ribosomal Database Project* :

    `http://rdp.cme.msu.edu/`
  - *SILVA rRNA Database Project* :

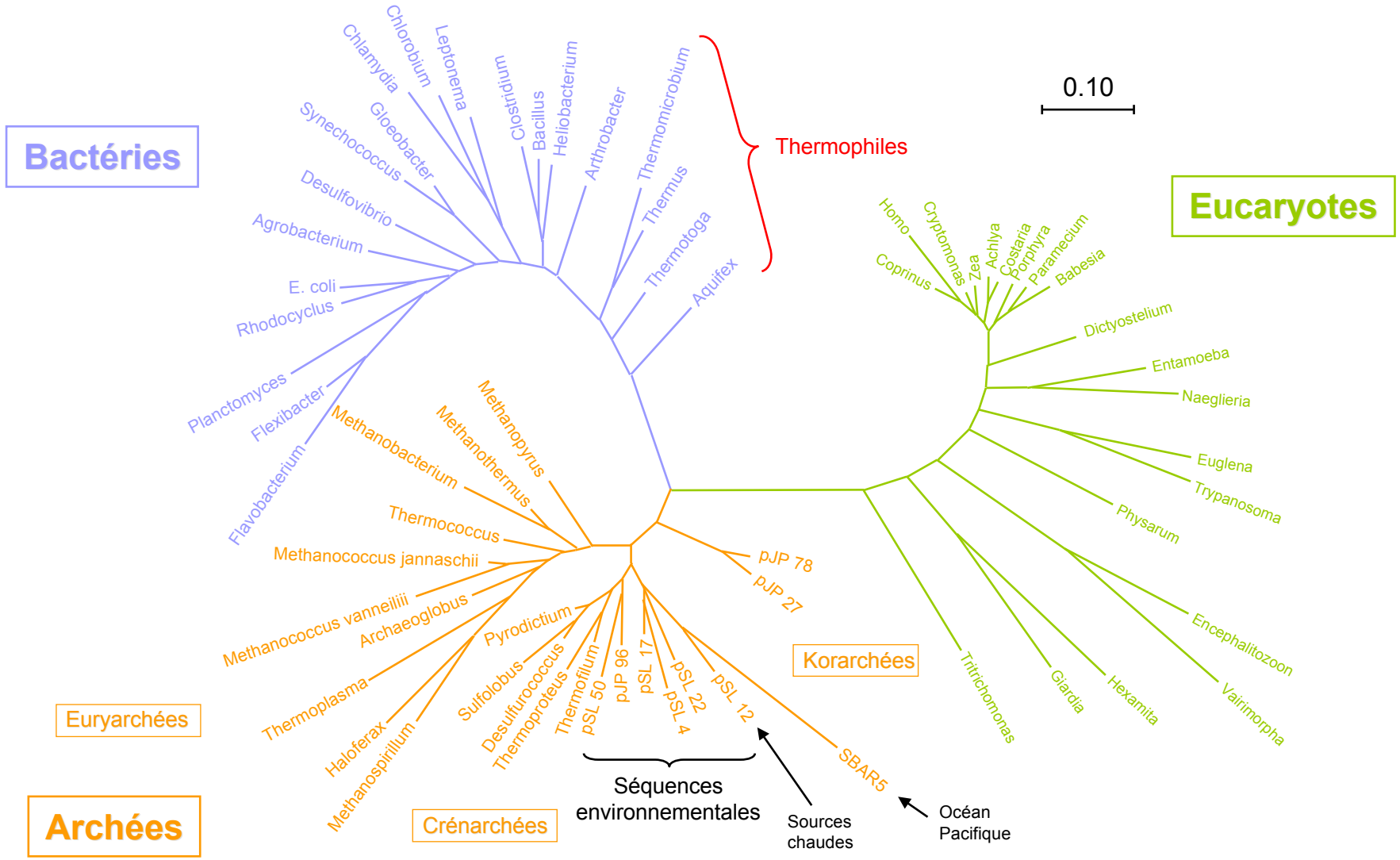
    `http://www.arb-silva.de/`
  - *Greengenes 16S rRNA gene database* :

    `http://greengenes.lbl.gov/`

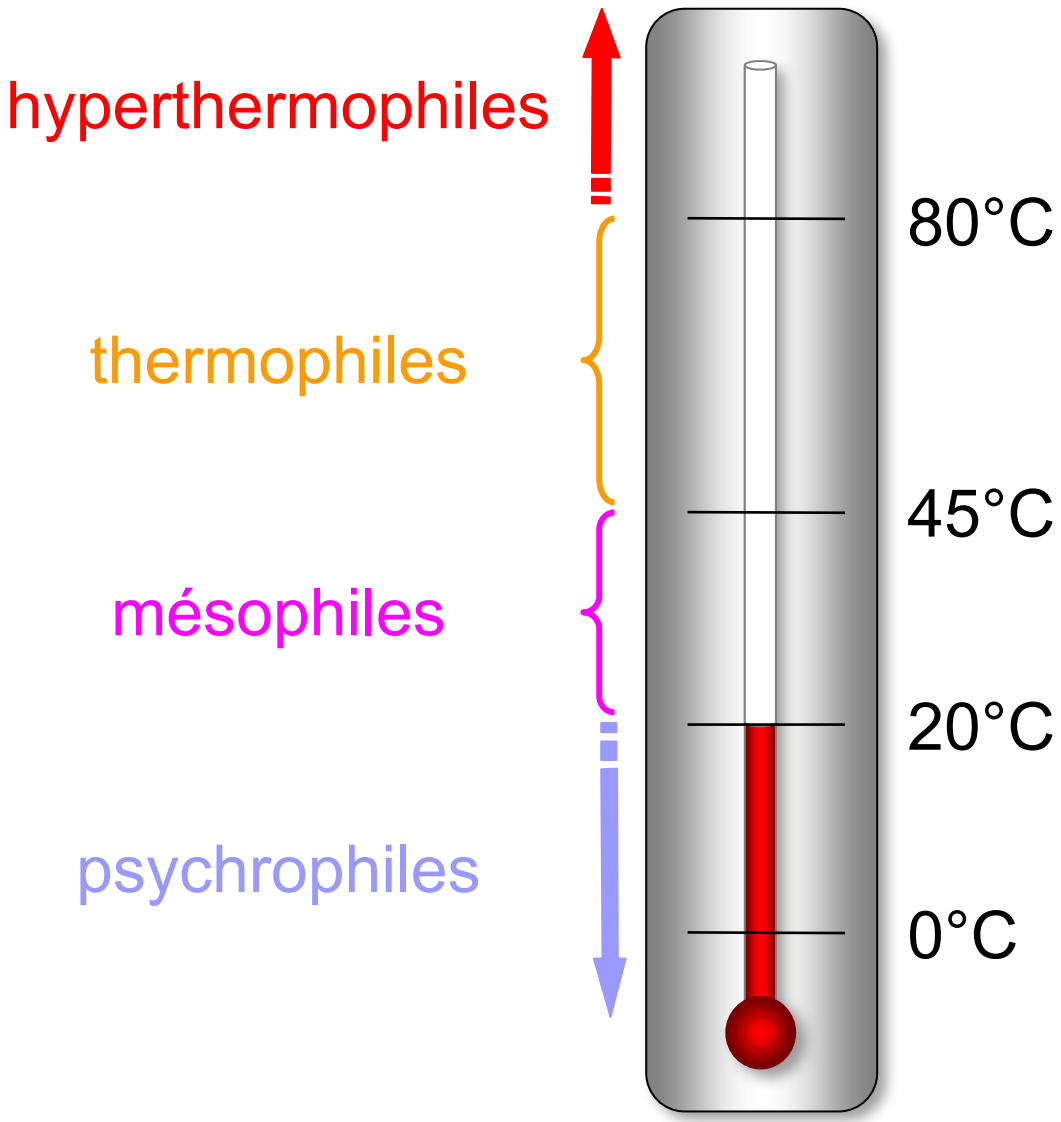
Arbre de Stetter *et al.* (1996)



Arbre de Barns *et al.* (1996)



Température optimale de croissance



Principaux taxons bactériens I

Division	Subdivision	Genres représentatifs
Actinobactéries		*Actinomyces, Streptomyces*
Armatimonadètes	Armatimonadales	*Armatimonas*
	Chthonomonadètes	*Chthonomonas*
	Fimbriimonales	*Fimbriimonas*
Aquificales		*Aquifex, Hydrogenobacter*
Bactéries vertes non sulfureuses	Chloroflexales	*Chloroflexus, Herpetosiphon*
	Déhalococcoidètes	*Dehalogenimonas*
	Thermomicrobiales	*Thermomicrobium*
Bactéroidètes/Chlorobi	Bactéroidètes	*Aquimarine, Flavobacterium*
	Chlorobiales	*Chlorobium, Chloroherpeton*
	Ignavibactériales	*Ignavibacterium, Melioribacter*
Chlamydiales/Verrucomicrobiales	Chlamydiales	*Chlamydia, Chlamydophila*
	Lentisphaérales	*Lentisphaera*
	Verrucomicrobiales	*Roseibacillus, Verrucomicrobium*
Cyanobactéries	Chroococcales	*Cyanobacterium, Synechocystis*
	Nostocales	*Brasilonema, Nostoc*
	Oscillatoriales	*Microcoleus, Oscillatoria*
	Pleurocapsales	*Dermocarpa, Xenococcus*
	Stigonématales	*Fischerella, Stigonema*
Déinococcus/Thermus	Déinococcales	*Deinococcus*
	Thermophiles	*Thermus*

Principaux taxons bactériens II

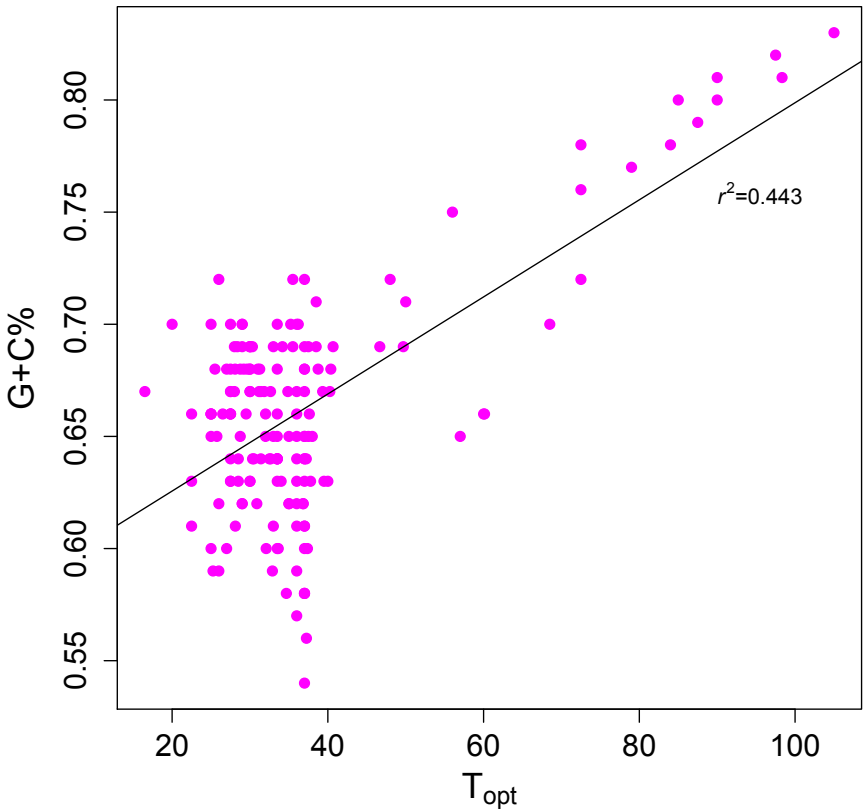
Fibrobactères/Acidobactéries	Acidobactériales	*Acidobacterium, Bryocella*
	Fibrobactériales	*Fibrobacter*
Firmicutes	Bacilli	*Bacillus, Staphylococcus*
	Clostridiales	*Clostridium, Thermoanaerobacter*
	Sélénomonadales	*Anaerovibrio, Dialister, Megasphaera*
	Thermolithobactériales	*Thermolithobacter*
Fusobactéries	Fusobactériales	*Fusobacterium, Leptotrichia*
Planctomycètes	Planctomycétales	*Isosphaera, Pirellula*
	Phycisphaérales	*Phycisphaera*
Protéobactéries	α-Protéobactéries	*Agrobacterium, Rickettsia*
	β-Protéobactéries	*Neisseria, Ralstonia*
	δ-Protéobactéries	*Myxobacterium*
	ϵ-Protéobactéries	*Helicobacter, Campylobacter*
	γ-Protéobactéries	*Escherichia, Buchnera, Pseudomonas*
Spirochètes	Spirochètales	*Treponema, Borrelia*
	Leptospirales	*Leptonema, Leptospira*
Ténéricutes	Acholéplasmatales	*Acholeplasma*
	Anaeroplasmatales	*Anaeroplasma*
	Entomoplasmatales	*Mesoplasma, Spiroplasma*
	Mycoplasmatales	*Mycoplasma, Ureaplasma*
Thermodésulfobactéries	Thermodésulfobactériales	*Thermodesulfobacterium*
Thermotogales		*Thermotoga, Geotoga, Thermopallium*

Principaux taxons archéens

Division	Subdivision	Genres représentatifs
Crénarchées	Thermoprotéales	*Thermoproteus, Pyrobaculum, Thermofilum*
	Sulfolobales	*Sulfolobus, Acidianus*
	Désulfurococcales	*Aeropyrum, Desulfurococcus*
	Cénarchéales	*Cenarchaeum*
	Caldisphérales	*Caldisphaera*
Euryarchées	Méthanobactériales	*Methanobacterium, Methanothermobacter*
	Méthanococcales	*Methanococcus, Methanothermococcus*
	Halobactériales	*Halobacterium, Halococcus*
	Thermoplasmatales	*Thermoplasma, Ferroplasma*
	Thermococcales	*Pyrococcus, Thermococcus*
	Archaéoglobales	*Archaeoglobus*
	Méthanopyrales	*Methanopyrus*
	Méthanomicrobiales	*Methanogenium*
	Méthanosarcinales	*Methanosarcina, Methanococcoides*
Thaumarchées		*Cenarchaeum, Nitrosoarchaeum, Nitrososphaera*
Nanoarchées [?]		*Nanoarchaeum*
Korarchées [?]		*Korarcheum*
Lokiarchées [?]		*Lokiarchaeum*

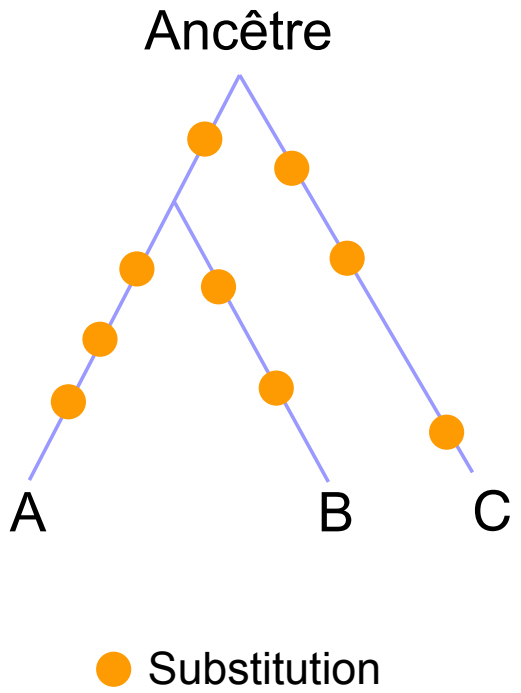
Le biais hyperthermophile

- La structure secondaire des ARNr est indispensable à leur fonction.
- Les régions appariées sont d'autant plus stables qu'elles sont riches en G+C :
  - Trois liaisons H au lieu de deux.
  - Enrichissement en G+C chez tous les hyperthermophiles :
    - Regroupement des hyperthermophiles entre eux.

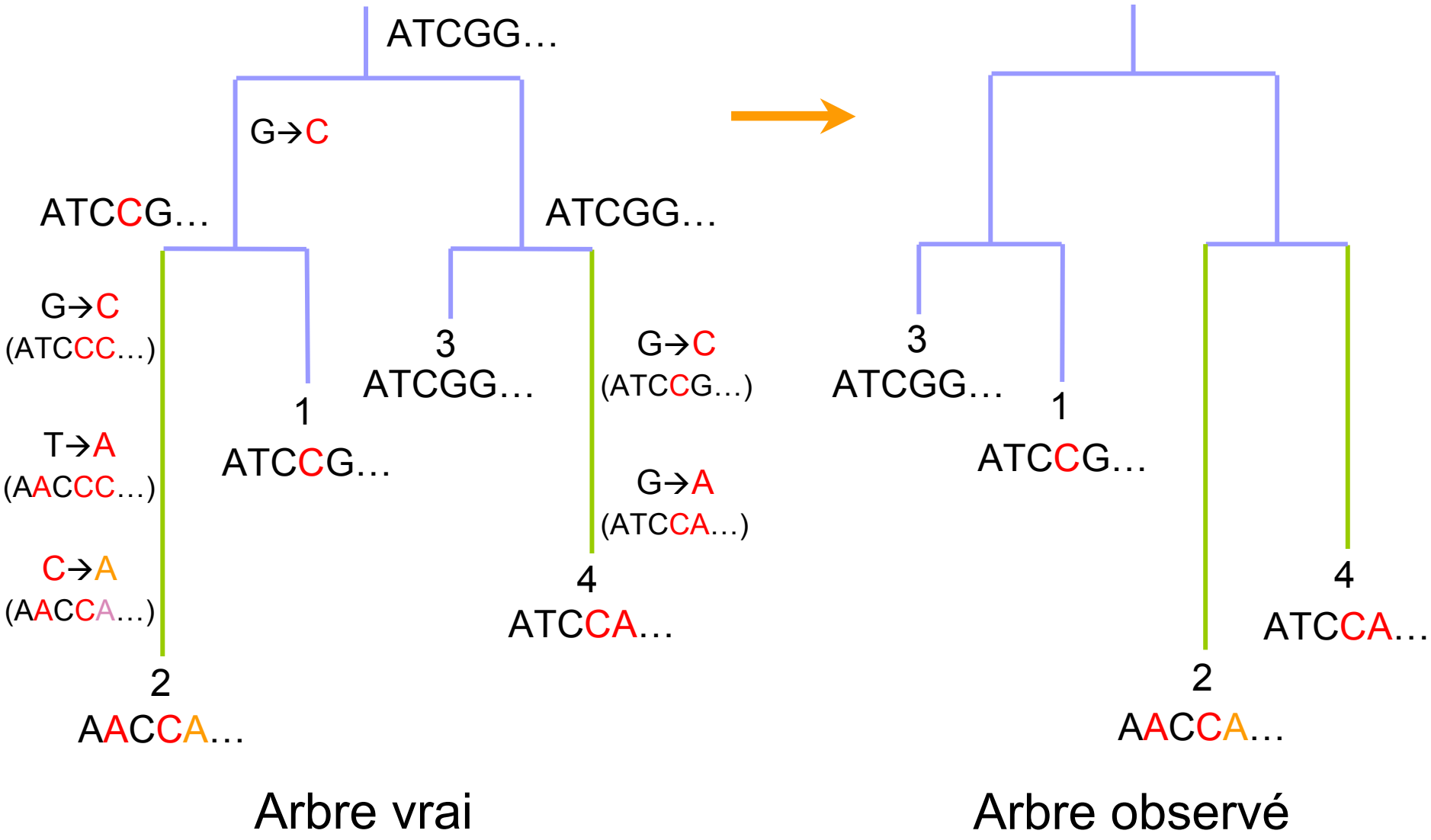


Phénomène de saturation

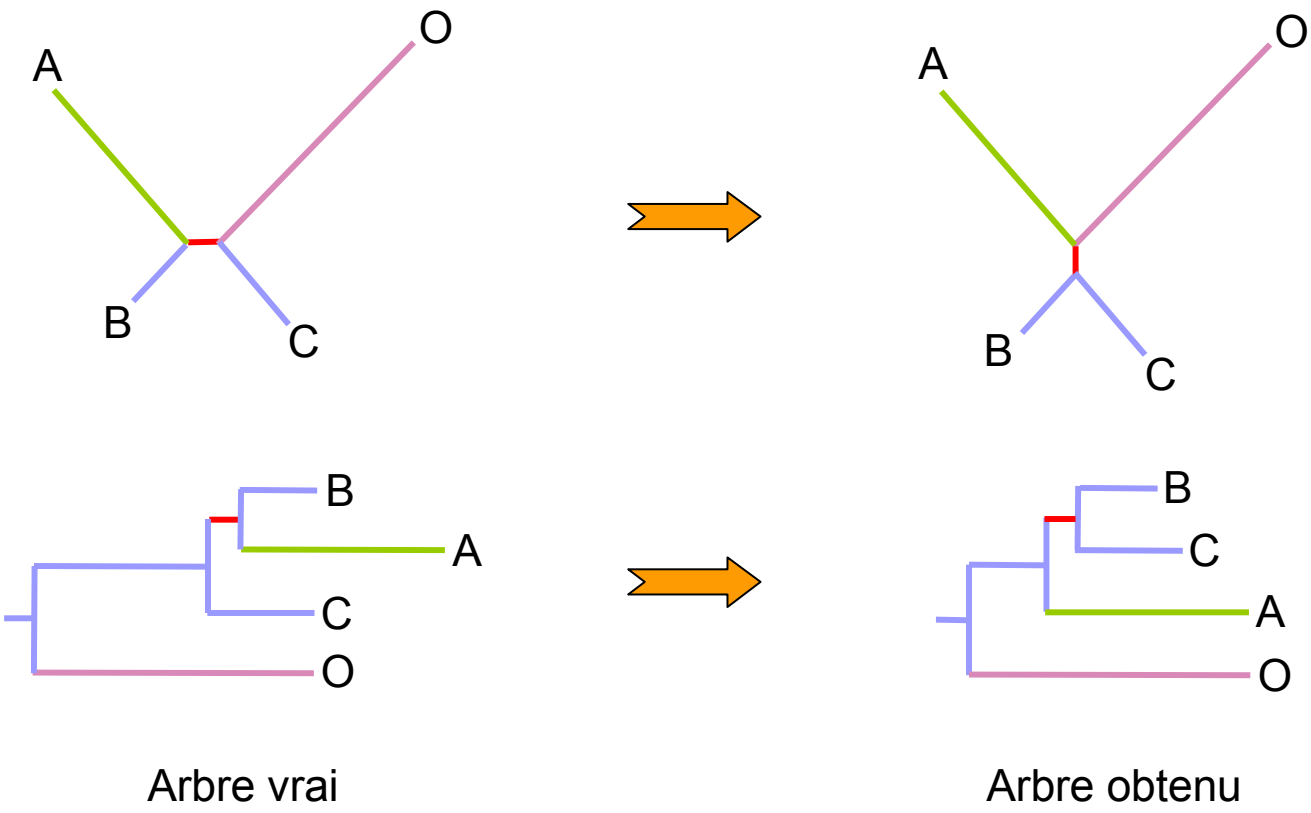
- Trop de substitutions depuis la divergence avec l'ancêtre commun :
  - Perte du signal phylogénétique.
  - Impossibilité de reconstruire l'arbre vrai quels que soient :
    - Le modèle.
    - La méthode.



Attraction des longues branches



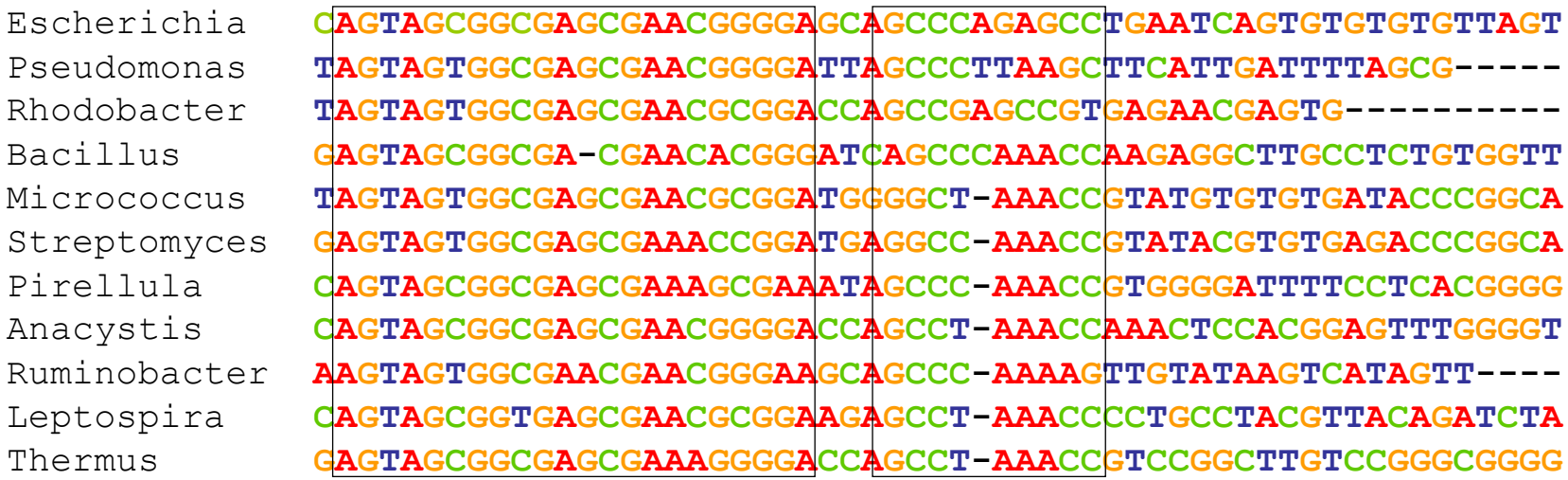
Effet de l'*outgroup*



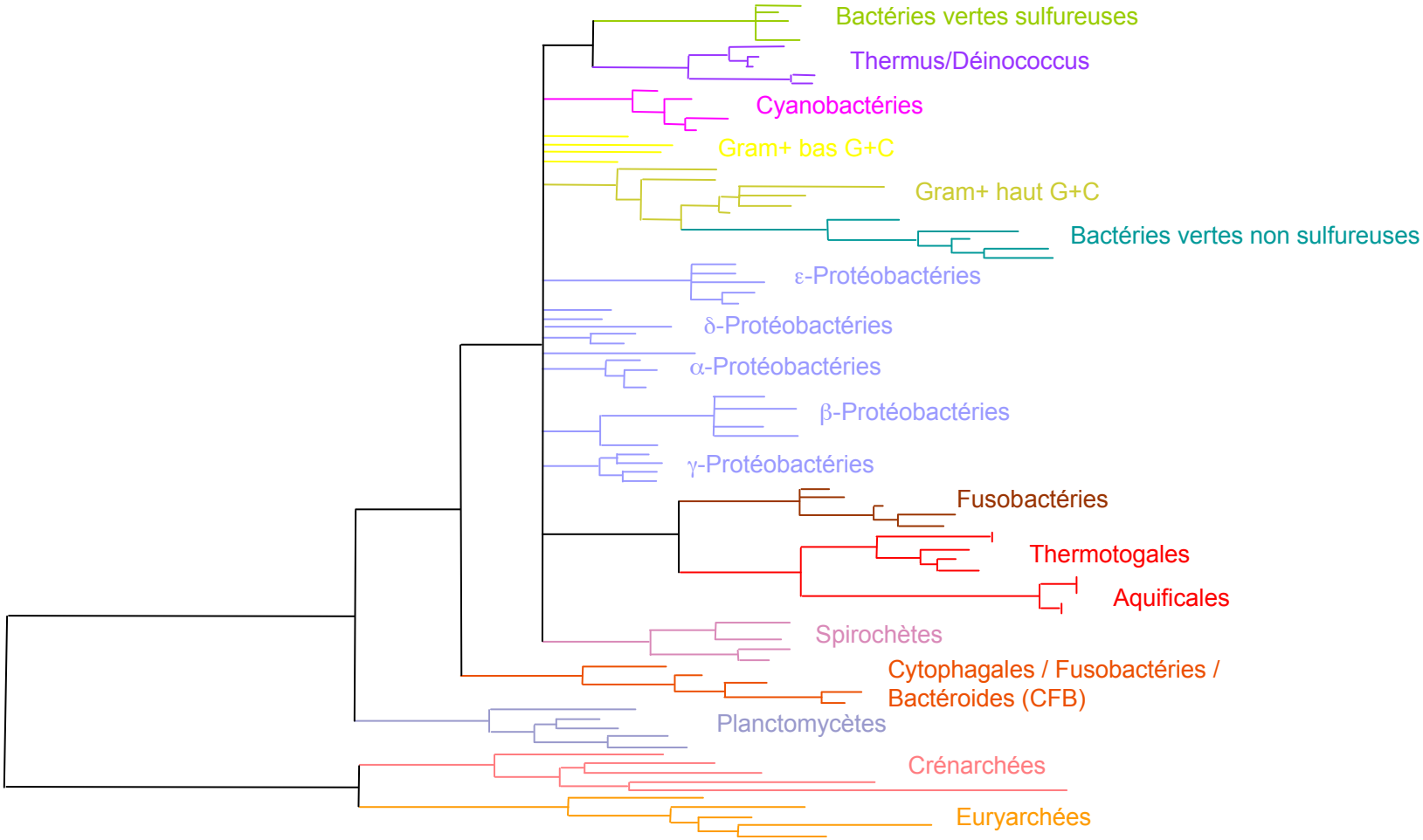
Attraction de la longue branche de la séquence A par la longue branche de l'*outgroup* (O)

Sélection des sites

- Consiste à n'utiliser que les sites évoluant lentement (*i.e.*, non saturés) pour construire une phylogénie :
  - Sélection manuelle avec un éditeur (*e.g.*, SeaView).
  - Utilisation de programmes de filtrage des alignements (*e.g.*, Gblocks, trimAl) :
    - Paramètres à utiliser ?



Arbre de Brochier et Philippe (2002)



Utilisation des sites de l'ARNr évoluant lentement

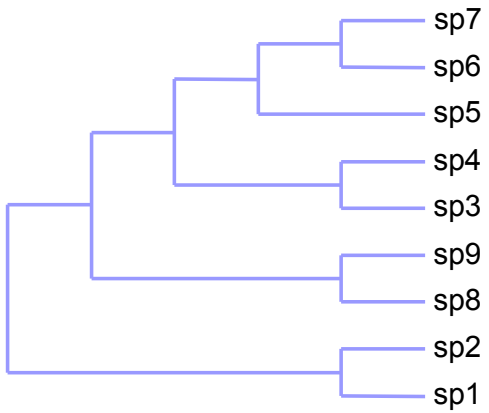
La phylogénomique

- Difficultés de résoudre les phylogénies au moyen d'un seul gène si les espèces sont très divergentes.
- Utilisation de l'information portée par un grand nombre de gènes, provenant de génomes complets :
  - Codage en présence/absence.
  - Concaténation d'orthologues présents dans de nombreuses espèces.
  - Construction de super-arbres intégrant l'information de nombreuses familles.

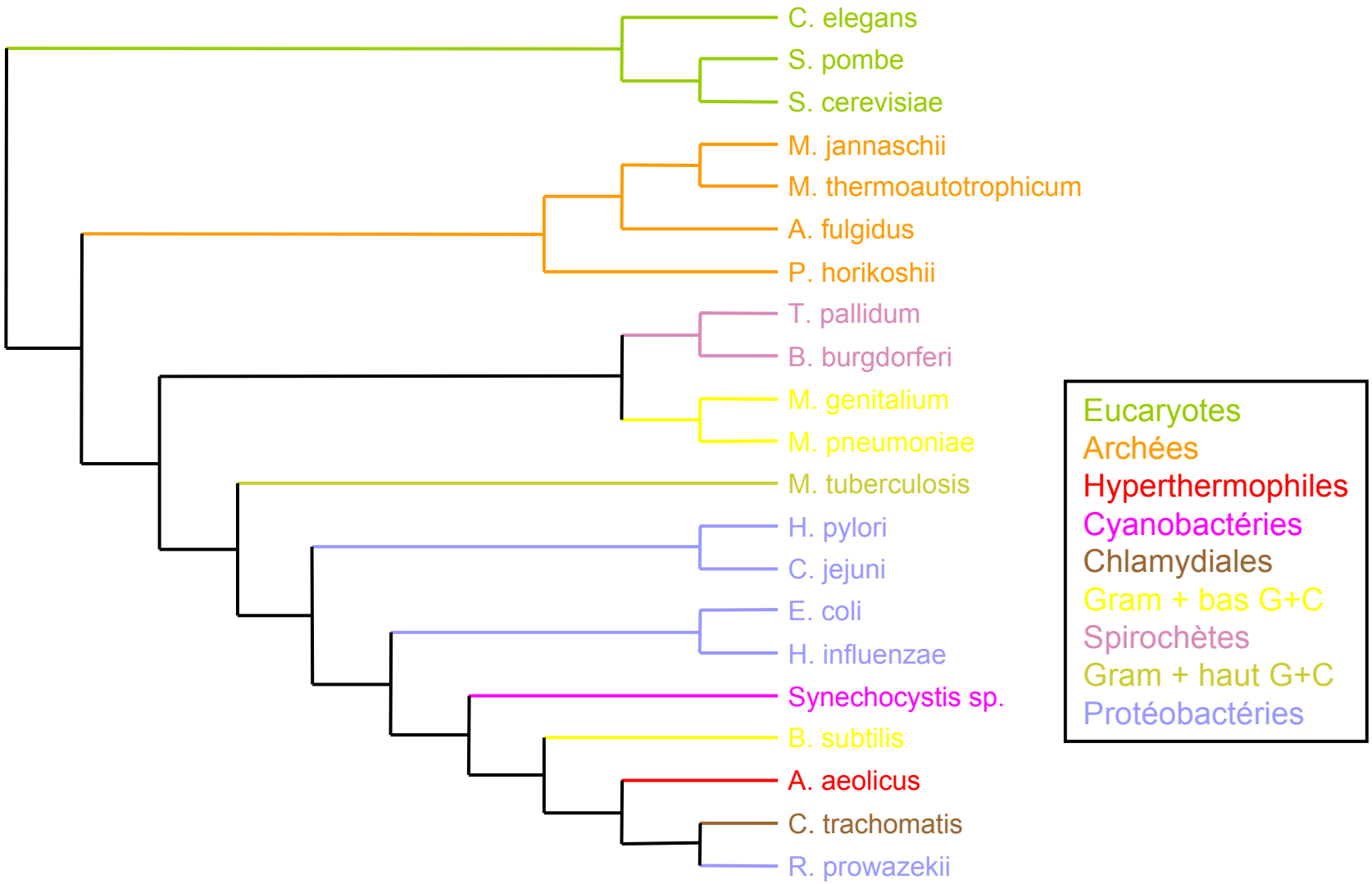
Codage en présence/absence

- Approche rarement utilisée.
- Détermination de tous les orthologues présents ou non dans un ensemble d'espèces.
- Construction d'une matrice binaire.
- Calcul de l'arbre par maximum de parcimonie.

	g1	g2	g3	g4	g5	...
sp1	0	1	1	0	1	
sp2	1	0	0	0	1	
sp3	1	0	0	1	0	
sp4	1	0	0	1	0	
...						



Arbre de Tekaia (1999)



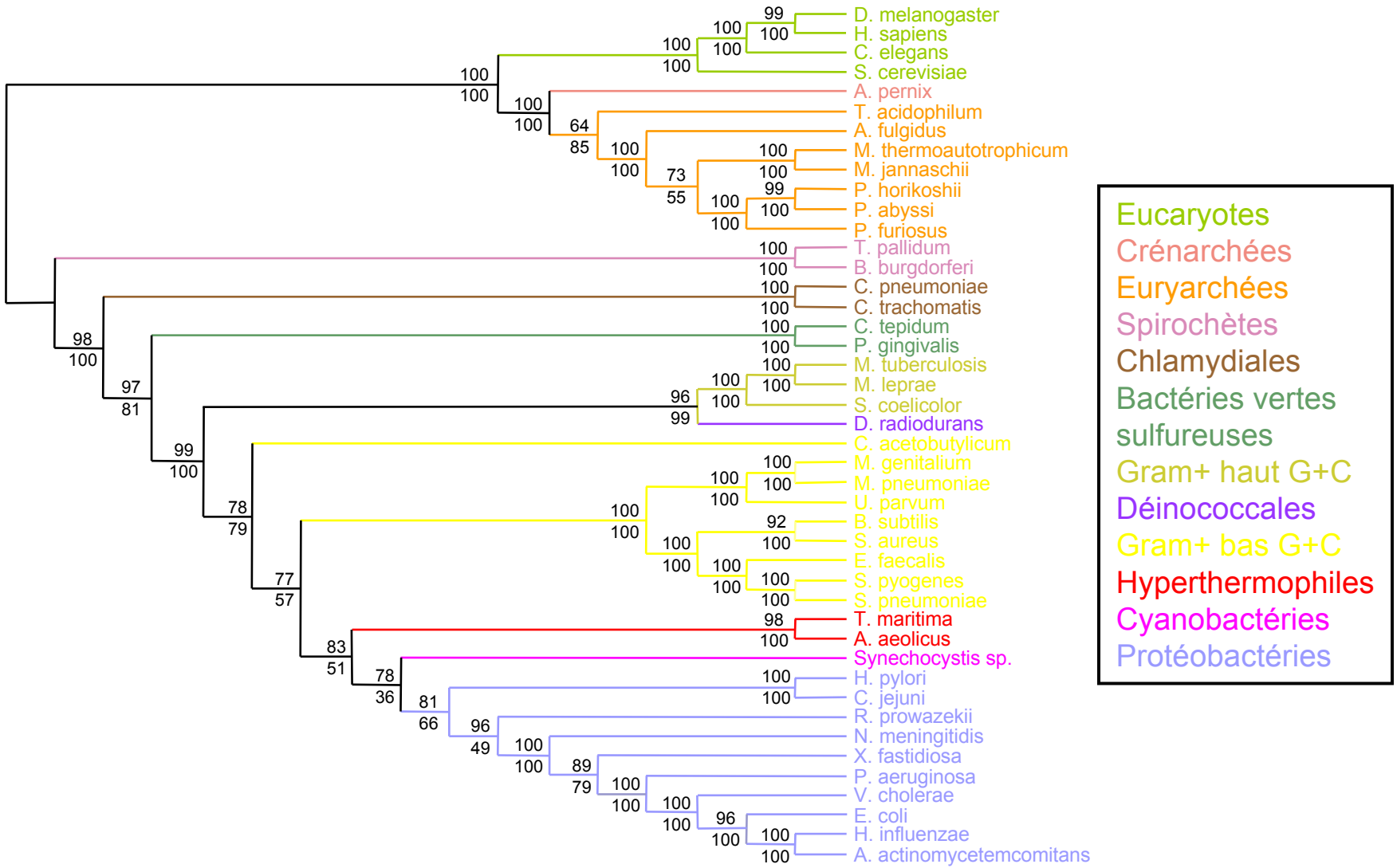
Problèmes et limitations

- Pas de prise en compte de l'information phylogénétique contenue dans les gènes.
- Faible nombre de gènes en commun entre les différents organismes considérés :
  - Possibilités limitées de construire un arbre comprenant beaucoup de taxons.
  - Polyphylie de certains grands groupes taxonomiques (*e.g.*, Gram+ bas G+C) jamais retrouvée dans d'autres études.
  - Topologie très sensible à l'ajout ou au retrait de certains taxons.

Concaténation d'orthologues

- Méthode désormais la plus couramment utilisée en phylogénomique.
- Première utilisation pour la phylogénie des procaryotes par Brown *et al.* (2001) :
  - Utilisation de 23 gènes retrouvés dans 45 espéces (Bactéries, Archées et Eucaryotes) :
    - Incertitude quant à l'absence de transferts pour neuf d'entre eux.
  - Pas de prise en compte des différences de vitesses d'évolution entre/à l'intérieur des gènes :
    - Probables biais d'attraction des longues branches.

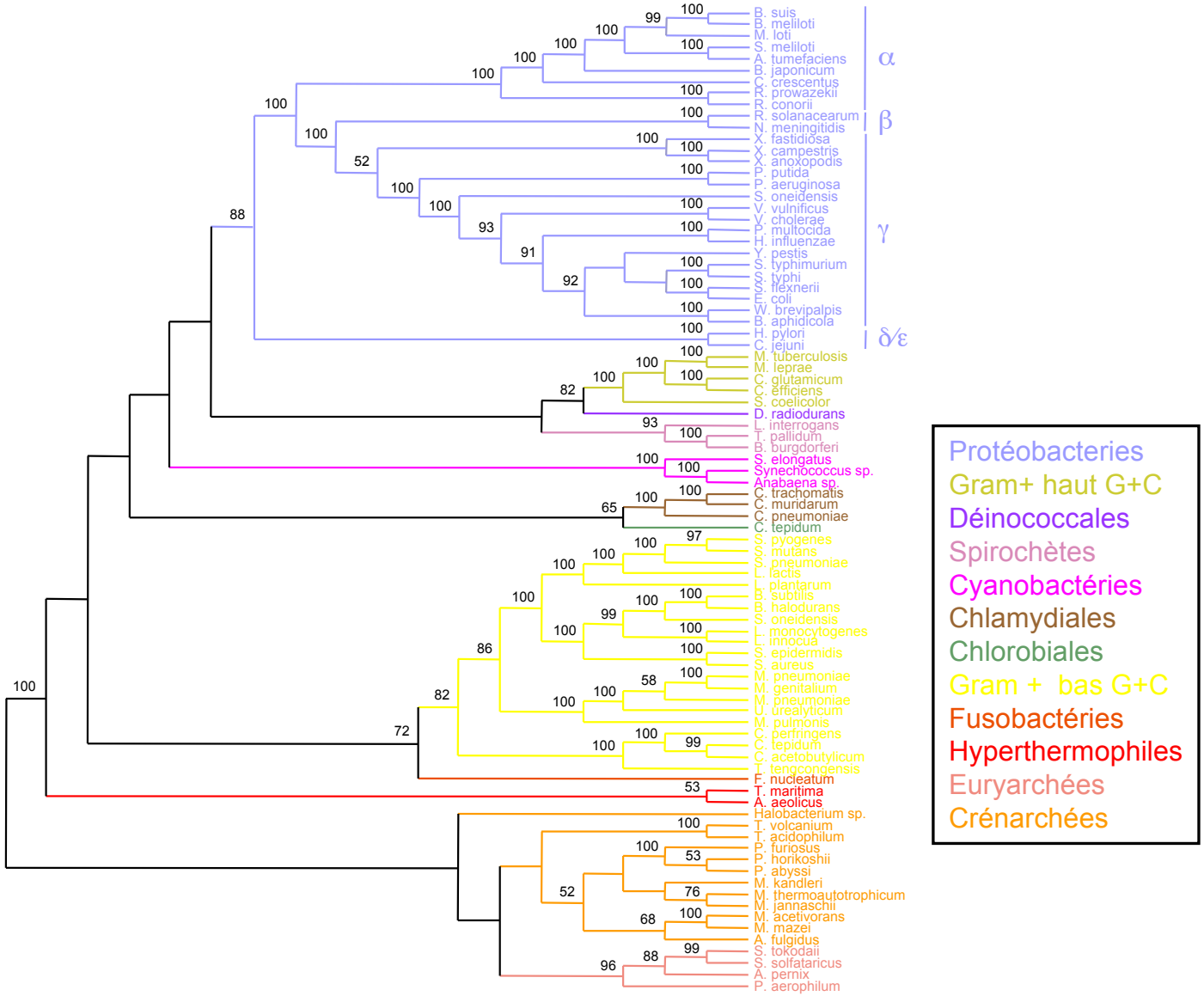
Arbre de Brown *et al.* (2001)



Approche par super-arbres

- Incorporation de l'information et du support statistique de centaines d'arbres de gènes :
  - Sélection d'un ensemble de gènes orthologues.
  - Construction des arbres individuels.
  - Sélection d'un sous-ensemble d'arbres congruents entre eux :
    - Élimination des paralogies et des transferts.
  - Intégration de l'information apportée :
    - Utilisation de l'information portée par les branches internes de l'intégralité des arbres.
    - Nombreuses méthodes disponibles (*e.g.*, MRP, PRM, SDM).

Arbre de Calteau *et al.* (2004)



Que retenir ?

- Monophylie de chacun des trois grands domaines du vivant.
- Monophylie des grands groupes bactériens et archéens initialement définis par Woese (1977).
- Monophylie des différentes subdivisions des Protéobactéries.
- Polyphylie des bactéries Gram+.
- Positionnement variable de la plupart des grandes divisions taxonomiques les unes par rapport aux autres.