Bioinformatique

www.facebook.com/DomaineSNV

Domaine SNV : Biologie,Agronomie,Science Alimentaire,Ecologie

Alignement de séquences multiples

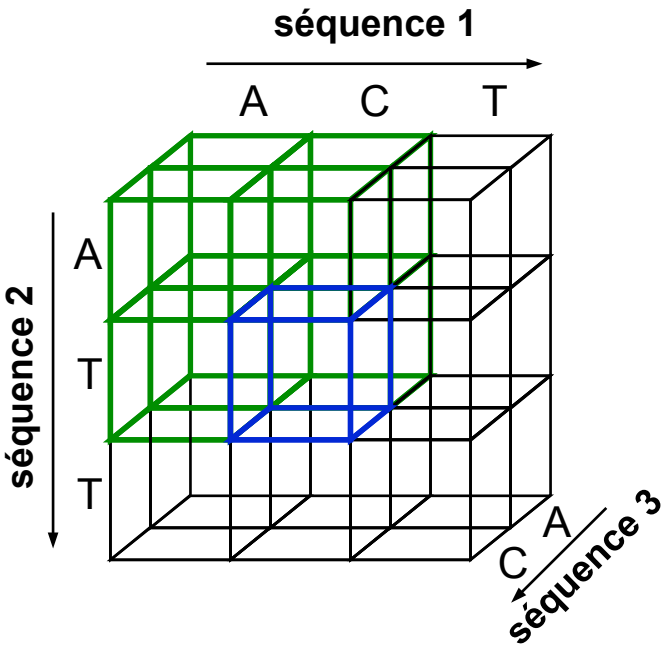
Jacques van Helden

Jacques.van-Helden@univ-amu.fr
Aix-Marseille Université (AMU), France
Lab. Technological Advances for Genomics and Clinics
(TAGC, INSERM Unit U1090)
http://tagc.univ-mrs.fr/

FORMER ADDRESS (1999-2011)
Université Libre de Bruxelles, Belgique
Bioinformatique des Génomes et des Réseaux (BiGRe lab)
http://www.bigre.ulb.ac.be/

Aignement multiple par programmation dynamique

- L'approche de programmation dynamique peut être étendue pour aligner 3 séquences.
  - Construction d'une matrice d'alignement tridimensionnelle.
  - Le meilleur score de chaque cellule est calculé sur base des cellules précédentes dans les 3 directions.
- On peut étendre le concept à N séquences en utilisant un hypercube à N dimensions.
- Problème : la taille de la matrice (mémoire occupée) et le temps d'exécution augmentent **exponentiellement** avec le nombre de séquences:
  - 2 séquences L1 x L2
  - 3 séquences L1 x L2 x L3
  - 4 séquences L1 x L2 x L3 x L4
  - n séquences L1 x L2 x ... x Ln ~ L^n
- Aligner N séquences en programmation dynamique requiert $O(L^n)$ opérations, ce qui devient très vite impraticable.
- L'efficacité peut être améliorée en ne considérant qu'un sous-espace de la matrice à N-dimension. Cependant, le nombre de séquences praticable reste très limité (~8 séquences max).

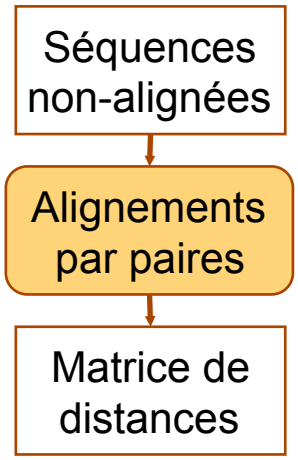


Alignement progressif

- Une approche alternative pour aligner des séquences multiples est de réaliser un ***alignement progressif***.
- L'algorithme procède en plusieurs étapes:
  - Calculer une ***matrice de distances***, qui indique la distance entre chaque paire de séquences.
  - Construire un ***arbre guide*** qui regroupe en premier lieu les séquences les plus proches, et remonte en regroupant progressivement les séquences les plus éloignées.
  - Utiliser ce arbre pour aligner progressivement les séquences.
- Il s'agit d'une approche ***heuristique***
  - Cette approche est praticable pour un grand nombre de séquences, mais ne peut pas garantir de retourner l'alignement optimal.

Alignement progressif – 1ère étape: construction de la matrice de distance

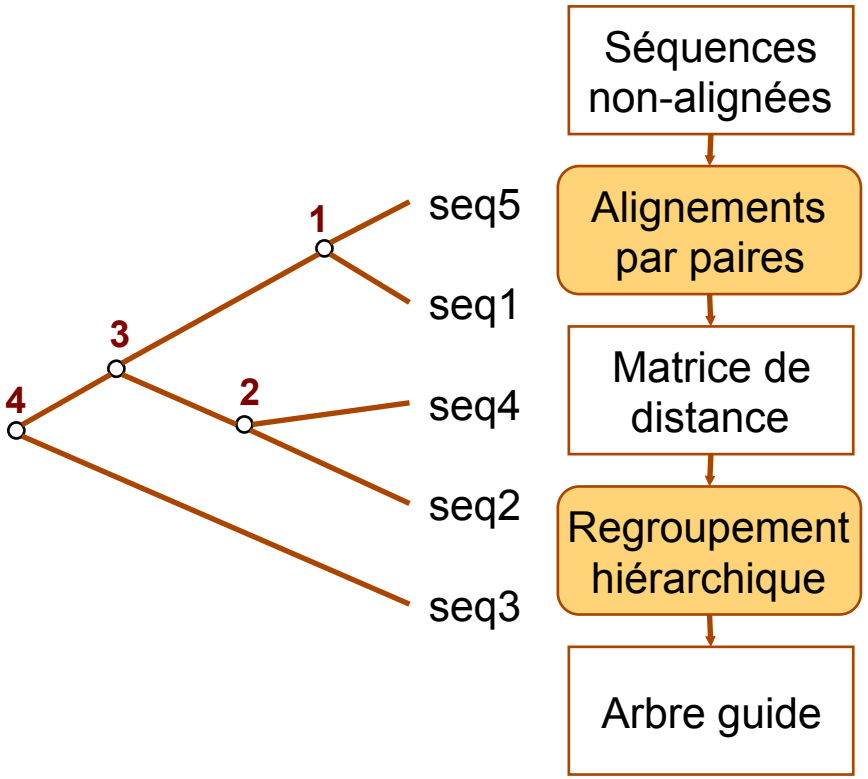
- On effectue un alignement par paires entre chaque paire de protéines
  - Alignement par programmation dynamique ou par BLAST.
  - Nombre d'alignements = *n * (n – 1) / 2*
- A partir de chaque alignement par paire, calculer la distance entre les deux séquences.
  - $d_{i,j}=s_{i,j}/L_{j,j}$
    - $d_{j,j}$ distance entre les séquences *i* and *j*
    - $L_{j,j}$ longueur de l'alignement
    - $s_{j,j}$ nombre de substitutions
- Remarques
  - Les gaps ne sont pas pris en compte dans la métrique de distance
  - La matrice est symétrique: $d_{i,j} = d_{j,i}$
  - Les éléments diagonaux sont nuls: $d_{i,i} = 0$



	seq 1	seq 2	...	seq n
seq 1	d1,1	d1,2	...	d1,n
seq 2	d2,1	d2,2	...	d2,n
...	...	...	...	...
seq n	dn,1	dn,2	...	dn,n

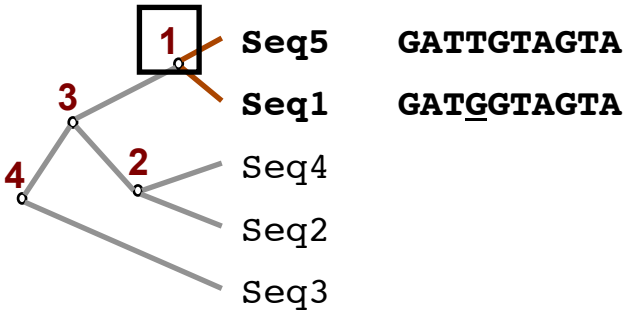
Alignement progressif – 2ème étape : construire l'arbre guide

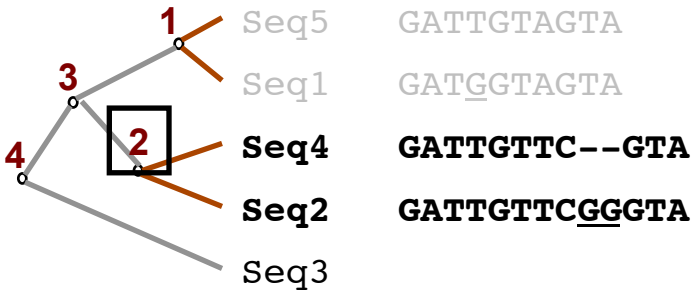
- On peut calculer un arbre à partir d'une matrice de distance par regroupement hiérarchique.
  - On commence par regrouper les deux séquences les plus proches (groupe **1**)
  - Regrouper ensuite les groupes les plus proches
    - Les deux séquences les plus proches (groupe **2**).
    - Un groupe avec un groupe (groupe **3**).
    - Une séquence avec un groupe précédent (groupe **4**).
- Cet arbre sera ensuite utilisé comme ***guide*** pour déterminer l'ordre d'incorporation des séquences dans l'alignement multiple.
- Attention ! Cet arbre ne doit pas être interprété comme un arbre phylogénétique.
  - Il sert uniquement à identifier les similarités les plus fortes entre séquences pour construire l'alignement multiple.

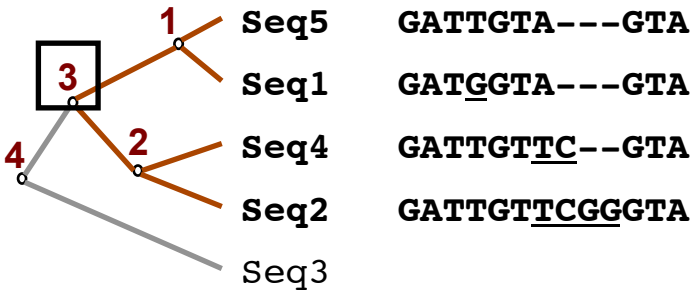


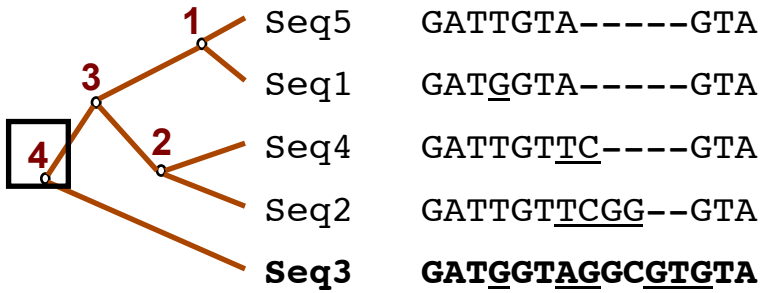
Alignement progressif – 3ème étape: alignement multiple

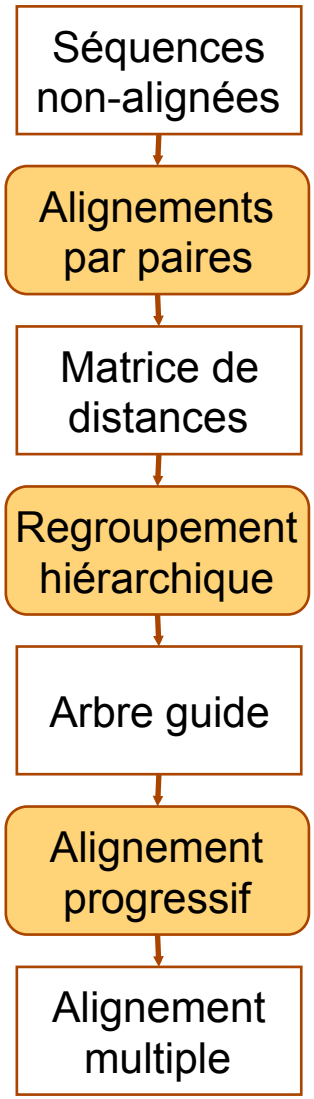
- On construit un alignement multiple en incorporant progressivement les séquences selon leur ordre de regroupement dans l'arbre guide.





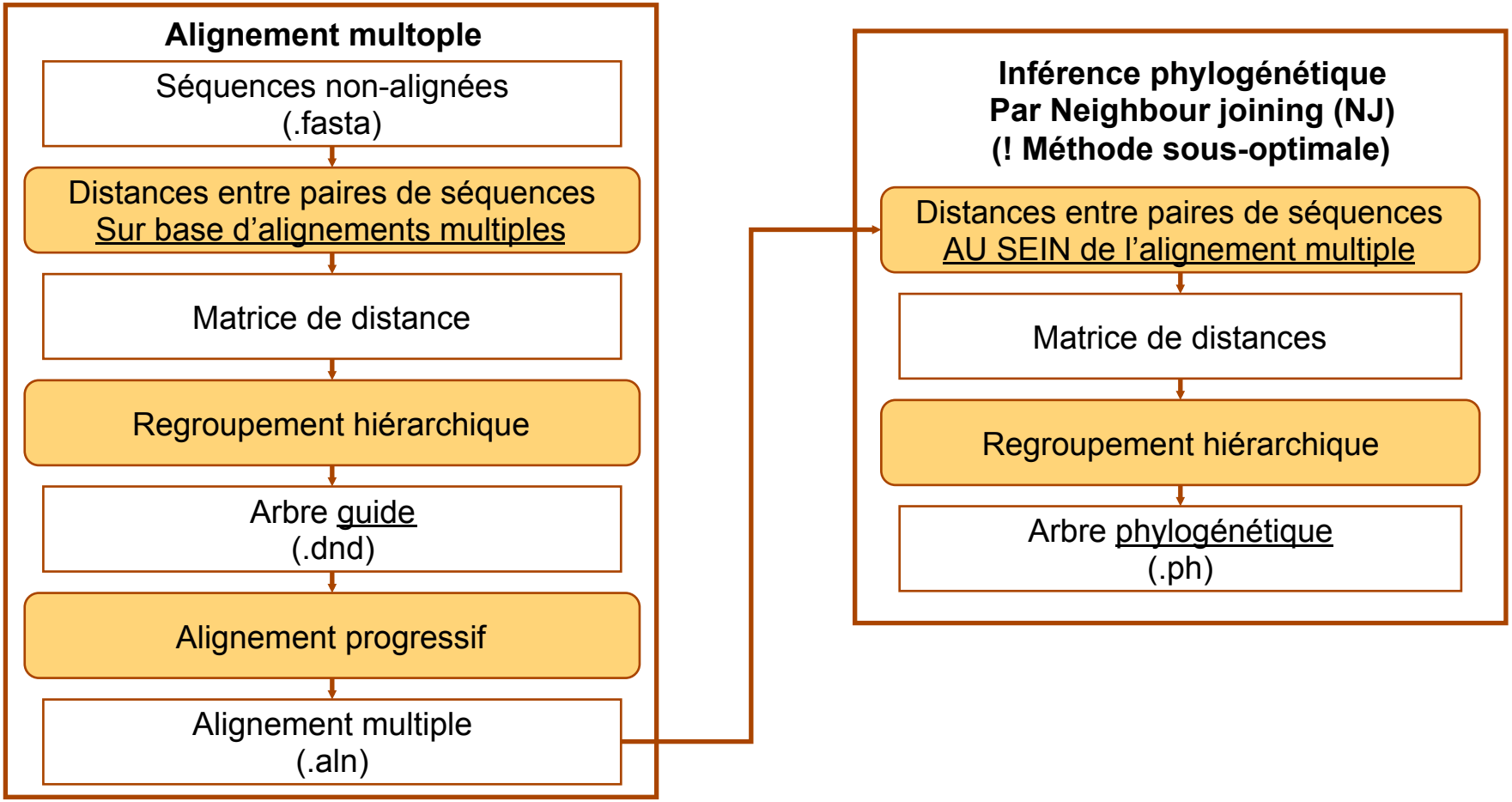




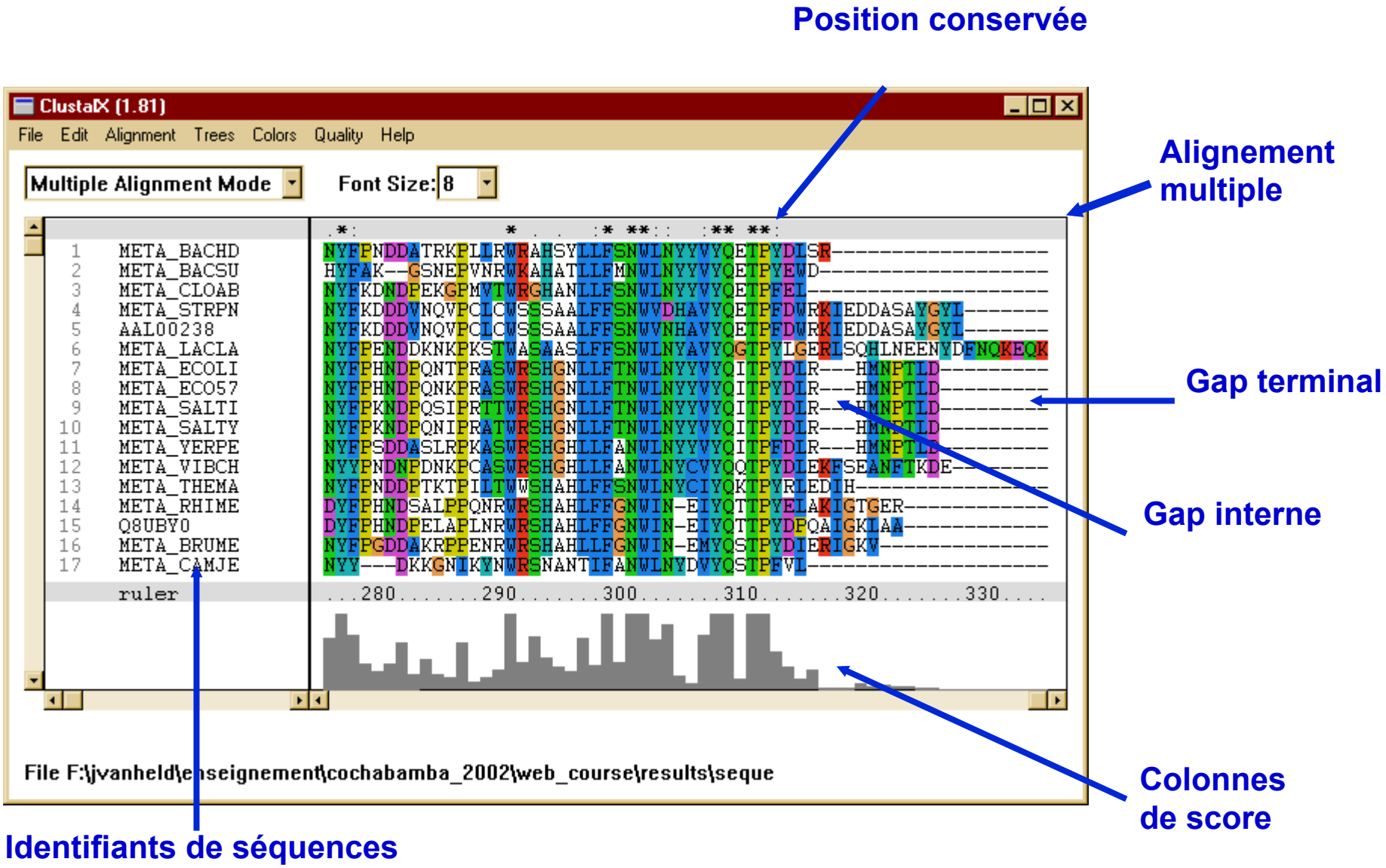


Alignement progressif et inférence phylogénétique par Neighbour joining

- Attention ! L'arbre guide n'est pas un arbre phylogénétique.
  - Son rôle se limite à proposer un ordre pour construire l'alignement multiple.
  - Il n'a pas pour vocation de prédire l'histoire évolutive des divergences entre séquences.
- On peut éventuellement, dans un second temps, inférer un arbre phylogénétique à partir de l'alignement multiple, par la méthode « ***Neighbor joining*** ».
  - Cette méthode est cependant sous-optimale pour l'inférence phylogénétique.

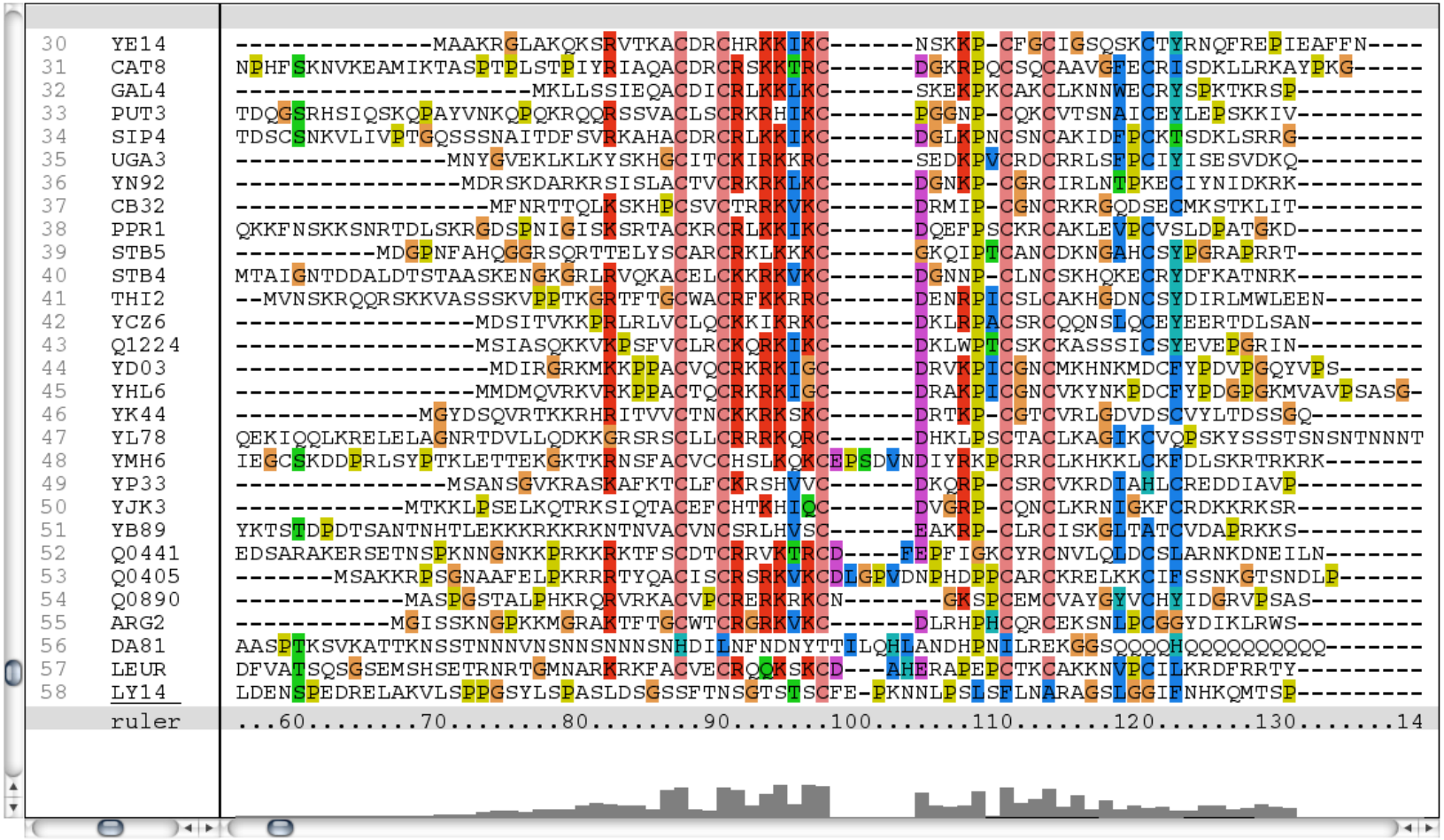


Alignement multiple global : Homoserine-O-dehydrogenase



Alignement des protéines à domaine Zinc cluster

- Un cas difficile: aligner les protéines contenant le domaine Zinc cluster Zn(2)Cys(6)
  - La région conservée est restreinte au comaind Zinc cluster
  - Ce domaine n'est pas composé de résidus contigus: il contient des positions variables et conservées interspersées.
  - L'alignement met en évidence 5 cystéines parmi les 6 qui donnent son nom au domaine.



Local multiple alignment

Alignement progressif - résumé

- Temps de calcul pour N séquences à aligner
  - Construction de l'arbre-guide quadratique: proportionnel à $N(N-1)/2 = N^2/2 - N/2$
  - Alignement des séquences linéaire : proportionnel à N
- Méthode heuristique
  - Permet de traiter quelques dizaines de séquences en un temps raisonnable
  - Ne peut cependant pas garantir de retourner la réponse optimale (celle qui maximise le score d'alignement).

- Le programme clustalX
  - fournit une interface interactive à l'algorithme d'alignement progressif clustalW.
  - En outre, il présente des fonctionnalités additionnelles:
    - Marquage des segments de séquences mal alignés (« low-scoring segments »).
    - L'alignement peut être raffiné manuellement
      - Réalignement de quelques séquences sélectionnées par l'utilisateur
      - Réalignement de colonnes sélectionnées par l'utilisateur.

La détection de motifs dans les séquences biologiques

Matrices de profil (matrices de scores spécifiques de la position) (=position-specific scoring matrices, PSSM)

- En partant d'un alignement multiple, on peut construire une matrice qui indique les résidus les plus représentatifs de chaque position: ***matrice de scores spécifiques de la position*** (en anglais: Position-Specific Scoring Matrix, PSSM).
  - Chaque colonne représente une position de l'alignement
  - Chaque ligne correspond à un résidu (20 lignes pour les motifs protéiques, 4 lignes pour les motifs nucléiques).
  - Les valeurs indiquent le nombre d'occurrences de chaque résidu à chaque position de l'alignement multiple.

Construction d'une matrice PSSM

Alignement multiple

W	S	K	T	N	V	T	S	T	L	H	I	C	W	G	A	Q	A	G	L
W	S	K	T	N	V	T	S	T	L	H	I	C	W	G	A	Q	A	G	L
W	T	Q	S	H	V	H	R	T	L	N	I	C	W	A	A	Q	A	A	V
F	L	K	Q	N	V	T	S	S	M	Y	I	C	W	G	A	M	A	A	L
W	S	V	T	N	V	T	S	T	I	H	I	C	W	G	A	Q	A	G	L
W	S	K	D	H	V	T	S	T	L	F	V	C	W	A	V	Q	A	A	L
W	S	K	D	H	V	T	S	T	L	F	V	C	W	A	V	Q	A	A	L
W	S	K	S	H	V	Y	S	S	L	H	I	C	W	G	A	Q	A	A	L
W	T	T	T	N	V	H	S	T	L	N	V	C	W	G	G	M	A	A	V
W	A	K	D	H	V	T	S	T	L	F	V	C	W	A	V	Q	A	A	L
W	A	K	D	H	V	T	S	T	L	F	V	C	W	A	V	Q	A	A	L
W	S	K	T	H	V	Y	S	T	L	H	I	C	W	G	A	Q	A	G	L
W	S	R	H	N	V	Y	S	T	M	F	I	C	W	A	A	Q	A	G	L
W	A	K	A	H	V	T	S	T	L	Y	I	C	W	A	A	Q	A	G	L
W	A	K	E	H	V	T	S	T	L	F	V	C	W	A	V	Q	A	A	L
W	T	Q	T	N	V	H	S	T	L	N	V	C	W	G	A	M	A	A	I
W	S	K	T	H	V	Y	S	T	L	H	I	C	W	G	A	Q	A	G	L

Matrice de scores spécifiques de la position (occurrences)

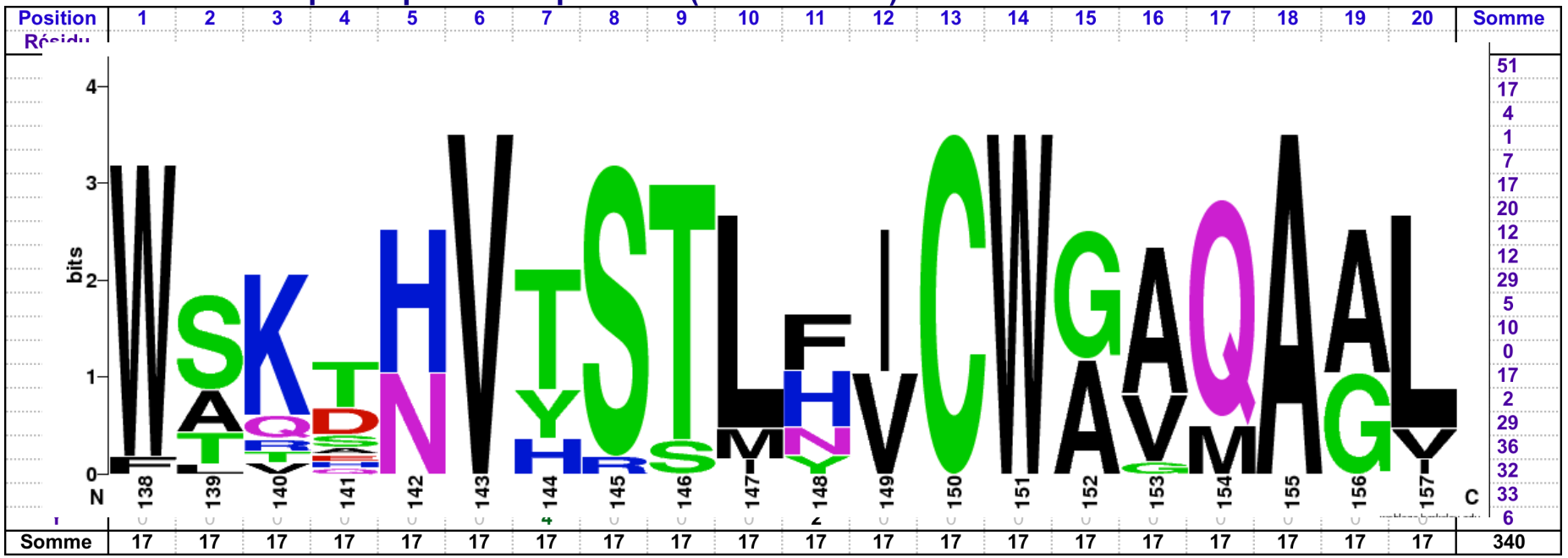
Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Somme
Résidu																					
A	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	11	0	17	10	0	51
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	17
D	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
E	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	1	0	0	7	0	17
H	0	0	0	1	10	0	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10	0	0	0	0	0	0	0	1	12
K	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
L	0	1	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	29
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	5
N	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Q	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	0	17
R	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
S	0	9	0	2	0	0	0	16	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29
T	0	3	1	7	0	0	10	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36
V	0	0	1	0	0	17	0	0	0	0	0	7	0	0	0	5	0	0	0	2	32
W	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	33
Y	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Somme	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	340

La représentation « logo » d'une matrice de profil

Alignement multiple

W	S	K	T	N	V	T	S	T	L	H	I	C	W	G	A	Q	A	G	L
W	S	K	T	N	V	T	S	T	L	H	I	C	W	G	A	Q	A	G	L
W	T	Q	S	H	V	H	R	T	L	N	I	C	W	A	A	Q	A	A	V
F	L	K	Q	N	V	T	S	S	M	Y	I	C	W	G	A	M	A	A	L
W	S	V	T	N	V	T	S	T	I	H	I	C	W	G	A	Q	A	G	L
W	S	K	D	H	V	T	S	T	L	F	V	C	W	A	V	Q	A	A	L
W	S	K	D	H	V	T	S	T	L	F	V	C	W	A	V	Q	A	A	L
W	S	K	S	H	V	Y	S	S	L	H	I	C	W	G	A	Q	A	A	L
W	T	T	T	N	V	H	S	T	L	N	V	C	W	G	G	M	A	A	V
W	A	K	D	H	V	T	S	T	L	F	V	C	W	A	V	Q	A	A	L
W	A	K	D	H	V	T	S	T	L	F	V	C	W	A	V	Q	A	A	L
W	S	K	T	H	V	Y	S	T	L	H	I	C	W	G	A	Q	A	G	L
W	S	R	H	N	V	Y	S	T	M	F	I	C	W	A	A	Q	A	G	L
W	A	K	A	H	V	T	S	T	L	Y	I	C	W	A	A	Q	A	G	L
W	A	K	E	H	V	T	S	T	L	F	V	C	W	A	V	Q	A	A	L
W	T	Q	T	N	V	H	S	T	L	N	V	C	W	G	A	M	A	A	I
W	S	K	T	H	V	Y	S	T	L	H	I	C	W	G	A	Q	A	G	L

Matrice de scores spécifiques de la position (occurrences)



Conversion de la matrice d'occurrences en matrice position-poids (position-weight matrix)

Matrice de scores spécifiques de la position (occurrences)

Position / Résidu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Somme	Fréq
A	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	11	0	17	10	0	51.00	0.15
C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	17.00	0.05
D	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.00	0.01
E	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.00	0.00
F	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7.00	0.02
G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	1	0	0	7	0	17.00	0.05
H	0	0	0	1	10	0	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20.00	0.06
I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10	0	0	0	0	0	0	0	1	12.00	0.04
K	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12.00	0.04
L	0	1	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	29.00	0.09
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	5.00	0.01
N	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10.00	0.03
P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00
Q	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	0	17.00	0.05
R	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.00	0.01
S	0	9	0	2	0	0	0	16	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29.00	0.09
T	0	3	1	7	0	0	10	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36.00	0.11
V	0	0	1	0	0	17	0	0	0	0	0	7	0	0	0	5	0	0	0	2	32.00	0.09
W	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	33.00	0.10
Y	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6.00	0.02
Somme	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	340	1.00

Matrice de poids

Position / Residue	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A	-1.72	0.19	-1.72	-0.39	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	0.49	0.63	-1.72	0.82	0.59	-1.72
C	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	1.28	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26
D	-0.70	-0.70	-0.70	1.21	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70
E	-0.30	-0.30	-0.30	1.02	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30
F	0.42	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	1.18	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90
G	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	1.00	0.07	-1.26	-1.26	0.89	-1.26
H	-1.32	-1.32	-1.32	0.00	0.98	-1.32	0.46	-1.32	-1.32	-1.32	0.76	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32
I	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	0.21	-1.11	1.19	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	0.21
K	-1.11	-1.11	1.27	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11
L	-1.48	-0.15	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	0.97	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	0.97
M	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	0.83	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	1.01	-0.78	-0.78	-0.78
N	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	1.11	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	0.74	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04
P	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Q	-1.26	-1.26	0.36	0.07	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	1.19	-1.26	-1.26	-1.26
R	-0.48	-0.48	0.85	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	0.85	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48
S	-1.48	0.78	-1.48	0.14	-1.48	-1.48	-1.48	1.03	0.14	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48
T	-1.57	0.22	-0.25	0.58	-1.57	-1.57	0.73	-1.57	0.91	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57
V	-1.52	-1.52	-0.20	-1.52	-1.52	1.01	-1.52	-1.52	-1.52	-1.52	-1.52	0.63	-1.52	-1.52	-1.52	0.49	-1.52	-1.52	-1.52	0.09
W	0.98	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	1.00	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53
Y	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	1.06	-0.85	-0.85	-0.85	0.77	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85
Somme	-17.8	-14.4	-13.7	-10.7	-17.2	-19.1	-15.7	-17.8	-17.6	-16.3	-14.1	-17.2	-19.1	-19.1	-17.2	-16	-17.4	-19.1	-17.2	-16.3

$$f'_{i,j} = \frac{n_{i,j} + p_i k}{\sum_{r=1}^{A} n_{r,j} + k}$$

$$W_{i,j} = \ln\left(\frac{f'_{i,j}}{p_i}\right)$$

Assignation d'un score à une séquence avec une matrice position-poids

Weight matrix

Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Residue																				
A	-1.72	**0.19**	-1.72	-0.39	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	**0.49**	**0.63**	-1.72	**0.82**	**0.59**	-1.72
C	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	**1.28**	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26
D	-0.70	-0.70	-0.70	**1.21**	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70
E	-0.30	-0.30	-0.30	**1.02**	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30
F	**0.42**	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	**1.18**	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90
G	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	**1.00**	**0.07**	-1.26	-1.26	**0.89**	-1.26
H	-1.32	-1.32	-1.32	**0.00**	**0.98**	-1.32	**0.46**	-1.32	-1.32	-1.32	**0.76**	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32
I	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	**0.21**	-1.11	**1.19**	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	**0.21**
K	-1.11	-1.11	**1.27**	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11
L	-1.48	-0.15	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	**0.97**	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	**0.97**
M	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	**0.83**	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	**1.01**	-0.78	-0.78	-0.78
N	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	**1.11**	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	**0.74**	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04
P	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**
Q	-1.26	-1.26	**0.36**	**0.07**	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	**1.19**	-1.26	-1.26	-1.26
R	-0.48	-0.48	**0.85**	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	**0.85**	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48
S	-1.48	**0.78**	-1.48	**0.14**	-1.48	-1.48	-1.48	**1.03**	**0.14**	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48
T	-1.57	**0.22**	-0.25	**0.58**	-1.57	-1.57	**0.73**	-1.57	**0.91**	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57
V	-1.52	-1.52	-0.20	-1.52	-1.52	**1.01**	-1.52	-1.52	-1.52	-1.52	-1.52	**0.63**	-1.52	-1.52	-1.52	**0.49**	-1.52	-1.52	-1.52	**0.09**
W	**0.98**	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	**1.00**	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53
Y	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	**1.06**	-0.85	-0.85	-0.85	**0.77**	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85
sum	**-17.8**	**-14.4**	**-13.7**	**-10.7**	**-17.2**	**-19.1**	**-15.7**	**-17.8**	**-17.6**	**-16.3**	**-14.1**	**-17.2**	**-19.1**	**-19.1**	**-17.2**	**-16**	**-17.4**	**-19.1**	**-17.2**	**-16.3**

Sequence	L	W	A	K	D	H	V	T	S	T	M	F	V	C	W	A	V	M	A	A	SUM
Score	-1.48	-1.53	-1.72	-1.11	-0.7	-1.32	-1.52	-1.57	**0.136**	-1.57	-0.78	-0.9	-1.52	-1.26	-1.53	**0.628**	-1.52	-0.78	**0.587**	-1.72	-21.1626

Assignation d'un score à une séquence avec une matrice position-poids

Weight matrix

Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Residue																				
A	-1.72	**0.19**	-1.72	-0.39	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	**0.49**	**0.63**	-1.72	**0.82**	**0.59**	-1.72
C	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	**1.28**	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26
D	-0.70	-0.70	-0.70	**1.21**	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70
E	-0.30	-0.30	-0.30	**1.02**	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30
F	**0.42**	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	**1.18**	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90
G	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	**1.00**	**0.07**	-1.26	-1.26	**0.89**	-1.26
H	-1.32	-1.32	-1.32	**0.00**	**0.98**	-1.32	**0.46**	-1.32	-1.32	-1.32	**0.76**	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32
I	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	**0.21**	-1.11	**1.19**	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	**0.21**
K	-1.11	-1.11	**1.27**	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11
L	-1.48	-0.15	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	**0.97**	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	**0.97**
M	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	**0.83**	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	**1.01**	-0.78	-0.78	-0.78
N	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	**1.11**	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	**0.74**	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04
P	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**
Q	-1.26	-1.26	**0.36**	**0.07**	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	**1.19**	-1.26	-1.26	-1.26
R	-0.48	-0.48	**0.85**	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	**0.85**	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48
S	-1.48	**0.78**	-1.48	**0.14**	-1.48	-1.48	-1.48	**1.03**	**0.14**	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48
T	-1.57	**0.22**	-0.25	**0.58**	-1.57	-1.57	**0.73**	-1.57	**0.91**	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57
V	-1.52	-1.52	-0.20	-1.52	-1.52	**1.01**	-1.52	-1.52	-1.52	-1.52	-1.52	**0.63**	-1.52	-1.52	-1.52	**0.49**	-1.52	-1.52	-1.52	**0.09**
W	**0.98**	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	**1.00**	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53
Y	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	**1.06**	-0.85	-0.85	-0.85	**0.77**	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85
sum	**-17.8**	**-14.4**	**-13.7**	**-10.7**	**-17.2**	**-19.1**	**-15.7**	**-17.8**	**-17.6**	**-16.3**	**-14.1**	**-17.2**	**-19.1**	**-19.1**	**-17.2**	**-16**	**-17.4**	**-19.1**	**-17.2**	**-16.3**

Sequence	W	A	K	D	H	V	T	S	T	M	F	V	C	W	A	V	M	A	A	L	SUM
Score	0.975	0.192	1.268	1.21	0.981	1.014	0.735	1.029	0.91	0.835	1.18	0.631	1.277	1.001	0.491	0.486	1.007	0.817	0.587	0.972	17.59818

Assignation d'un score à une séquence avec une matrice position-poids

Weight matrix

Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Residue																				
A	-1.72	**0.19**	-1.72	-0.39	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	-1.72	**0.49**	**0.63**	-1.72	**0.82**	**0.59**	-1.72
C	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	**1.28**	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26
D	-0.70	-0.70	-0.70	**1.21**	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70
E	-0.30	-0.30	-0.30	**1.02**	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30	-0.30
F	**0.42**	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	**1.18**	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90	-0.90
G	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	**1.00**	**0.07**	-1.26	-1.26	**0.89**	-1.26
H	-1.32	-1.32	-1.32	**0.00**	**0.98**	-1.32	**0.46**	-1.32	-1.32	-1.32	**0.76**	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32	-1.32
I	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	**0.21**	-1.11	**1.19**	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	**0.21**
K	-1.11	-1.11	**1.27**	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11	-1.11
L	-1.48	-0.15	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	**0.97**	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	**0.97**
M	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	**0.83**	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	-0.78	**1.01**	-0.78	-0.78	-0.78
N	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	**1.11**	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	**0.74**	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04	-1.04
P	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**
Q	-1.26	-1.26	**0.36**	**0.07**	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	-1.26	**1.19**	-1.26	-1.26	-1.26
R	-0.48	-0.48	**0.85**	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	**0.85**	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48	-0.48
S	-1.48	**0.78**	-1.48	**0.14**	-1.48	-1.48	-1.48	**1.03**	**0.14**	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48	-1.48
T	-1.57	**0.22**	-0.25	**0.58**	-1.57	-1.57	**0.73**	-1.57	**0.91**	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57	-1.57
V	-1.52	-1.52	-0.20	-1.52	-1.52	**1.01**	-1.52	-1.52	-1.52	-1.52	-1.52	**0.63**	-1.52	-1.52	-1.52	**0.49**	-1.52	-1.52	-1.52	**0.09**
W	**0.98**	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	**1.00**	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53	-1.53
Y	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	**1.06**	-0.85	-0.85	-0.85	**0.77**	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85	-0.85
sum	**-17.8**	**-14.4**	**-13.7**	**-10.7**	**-17.2**	**-19.1**	**-15.7**	**-17.8**	**-17.6**	**-16.3**	**-14.1**	**-17.2**	**-19.1**	**-19.1**	**-17.2**	**-16**	**-17.4**	**-19.1**	**-17.2**	**-16.3**

Sequence	A	K	D	H	V	T	S	T	M	F	V	C	W	A	V	M	A	A	L	V	SUM
Score	-1.72	-1.11	-0.7	**1E-16**	-1.52	-1.57	-1.48	-1.57	-0.78	-0.9	-1.52	-1.26	-1.53	-1.72	-1.52	-0.78	-1.72	**0.817**	-1.48	**0.094**	-21.9422

PSI-BLAST

- PSI-blast signifie « Position-specific iterated BLAST » (Altschul et al., 1997)
- Principe : à partir d'une séquence requête, on collecte les séquences similaires sur base d'une matrice position-poids.
- Etapes
  1. Collecte de protéines similaires à la séquence requête par simple BLAST
  2. Alignement multiple des séquences collectées
  3. Construction d'une matrice de score spécifique de la position (PSSM) à partir de cet alignement
  4. Utilisation de la matrice pour scanner la base de données, et récolter une nouvelle série de séquences similaires
  5. Itérations à partir de l'étape 2
- La recherche par PSSM augmente la ***sensibilité*** de la recherche, et offre un ***meilleur pouvoir de généralisation***.
  - Au départ d'une seule séquence, on collecte les séquences de la même famille, et on procède ensuite à une recherche sur base d'un motif (matrice PSSM) qui représente l'ensemble de cette famille.
  - Le motif est lui-même progressivement

Références

- Matrices de substitutions
  - PAM series
    - Dayhoff, M. O., Schwartz, R. M. & Orcutt, B. (1978). A model of evolutionary change in proteins. Atlas of Protein Sequence and Structure 5, 345--352.
  - BLOSUM substitution matrices
    - Henikoff, S. & Henikoff, J. G. (1992). Amino acid substitution matrices from protein blocks. Proc Natl Acad Sci U S A 89, 10915-9.
  - Gonnet matrices, built by an iterative procedure
    - Gonnet, G. H., Cohen, M. A. & Benner, S. A. (1992). Exhaustive matching of the entire protein sequence database. Science 256, 1443-5. 1.
- Algorithmes d'alignement de séquences
  - Needleman-Wunsch (pairwise, global)
    - Needleman, S. B. & Wunsch, C. D. (1970). A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. J Mol Biol 48, 443-53.
  - Smith-Waterman (pairwise, local)
    - Smith, T. F. & Waterman, M. S. (1981). Identification of common molecular subsequences. J Mol Biol 147, 195-7.
  - FastA (database searches, pairwise, local)
    - W. R. Pearson and D. J. Lipman. Improved tools for biological sequence comparison. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:2444–2448, 1988.
  - BLAST (database searches, pairwise, local)
    - S. F. Altschul, W. Gish, W. Miller, E. W. Myers, and D. J. Lipman. A basic local alignment search tool. J. Mol. Biol., 215:403–410, 1990.
    - S. F. Altschul, T. L. Madden, A. A. Schaffer, J. Zhang, Z. Zhang, W. Miller, and D. J. Lipman. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs Nucleic Acids Res., 25:3389–3402, 1997.
  - Clustal (multiple, global)
    - Higgins, D. G. & Sharp, P. M. (1988). CLUSTAL: a package for performing multiple sequence alignment on a microcomputer. Gene 73, 237-44.
    - Higgins, D. G., Thompson, J. D. & Gibson, T. J. (1996). Using CLUSTAL for multiple sequence alignments. Methods Enzymol 266, 383-402.
  - Dialign (multiple, local)
    - Morgenstern, B., Frech, K., Dress, A. & Werner, T. (1998). DIALIGN: finding local similarities by multiple sequence alignment. Bioinformatics 14, 290-4.
  - MUSCLE (multiple local)