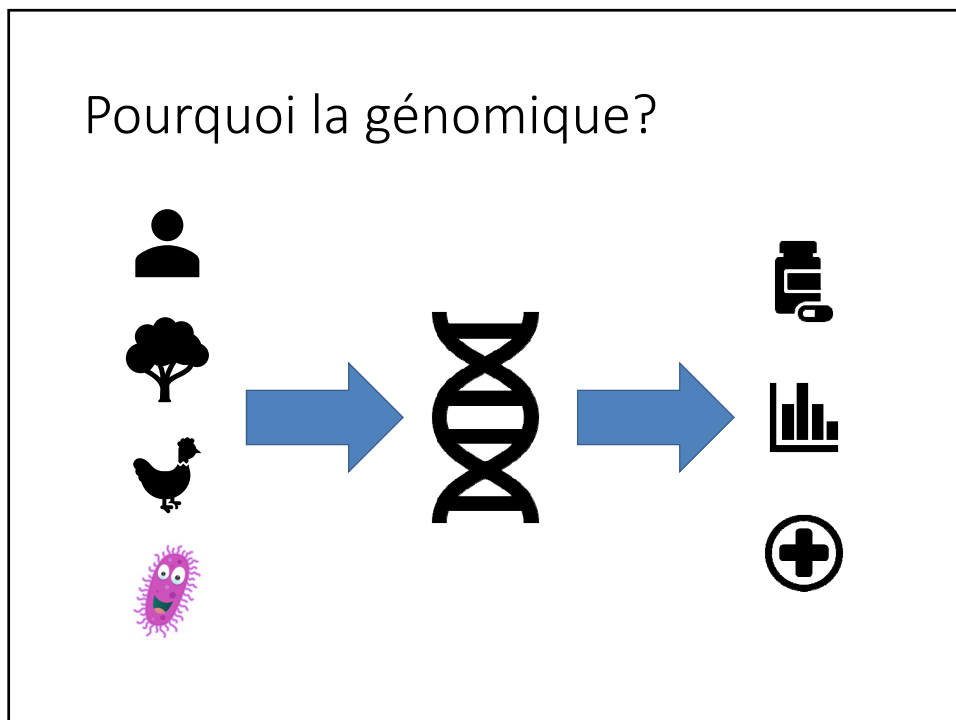


La génomique expliquée en 30 minutes

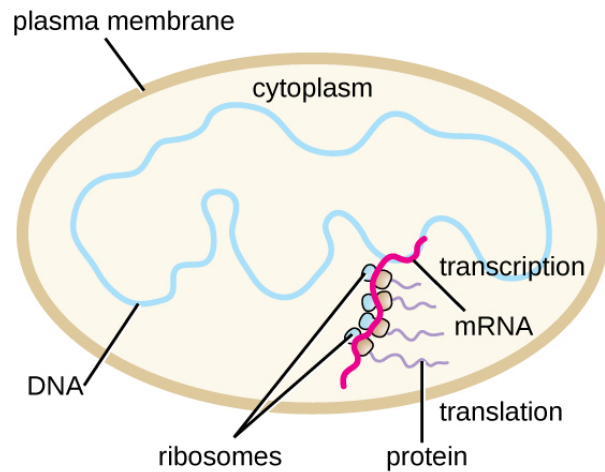
Frédéric Raymond, Ph. D.
Professeur adjoint
École de nutrition
Associé à la Chaire d'excellence en recherche
du Canada sur l'axe microbiome-
endocannabinoïdome dans la santé métabolique

Séquençage du
génome, comment
et pourquoi?



Du génome à la protéine



OpenStax Microbiology — Figure 11.16 

La génomique permet d'étudier...

- Le génome
- L'expression des gènes
- La présence de protéines
- La production de métabolites
- L'intégration de tout ça

Du génotype au phénotype

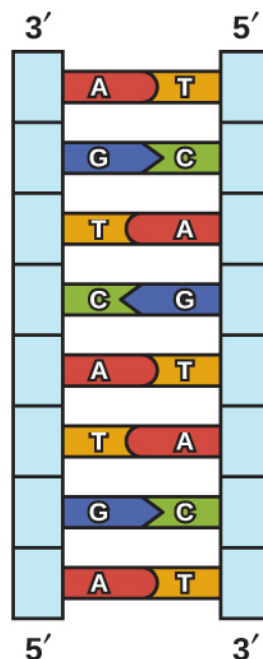
- Toutes les souches de *Clostridioides difficile* n'ont pas les mêmes toxines
- Toutes les souches de *Escherichia coli* ne sont pas pathogènes
- Toutes les souches de *Enterobacter cloacae* ne sont pas multirésistantes

Les deux brins de l'ADN sont :

- Complémentaires
 - A et T
 - G et C
- Antiparallèles
 - Un des brins est 5' vers 3'
 - L'autre est 3' vers 5'

Dans le jargon, on dit :
Reverse and complement

On lit toujours l'ADN en 5' vers 3'

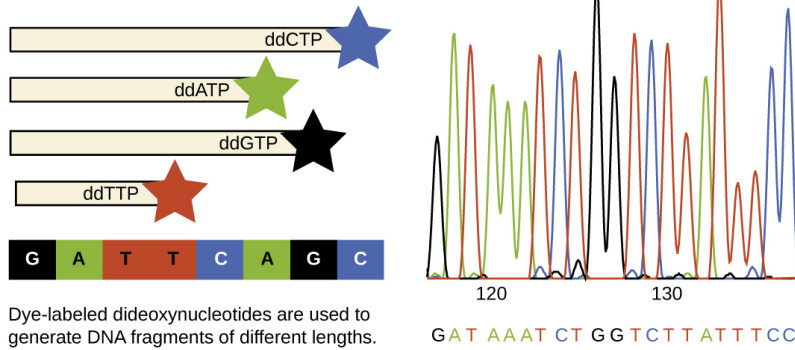


openstax™

Figure 10.16b

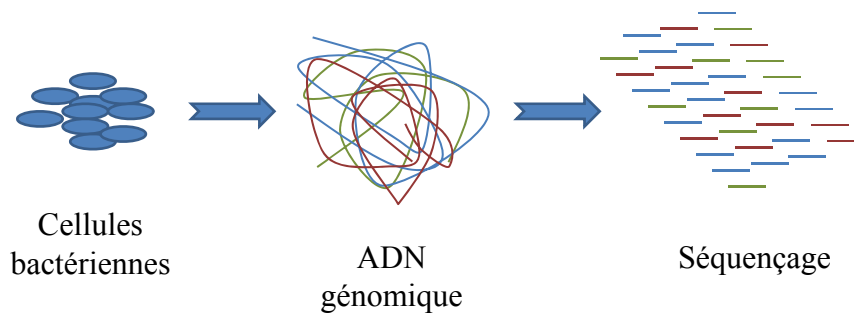
La méthode de Sanger

- Permet de séquencer des produits PCR
- Une séquence à la fois

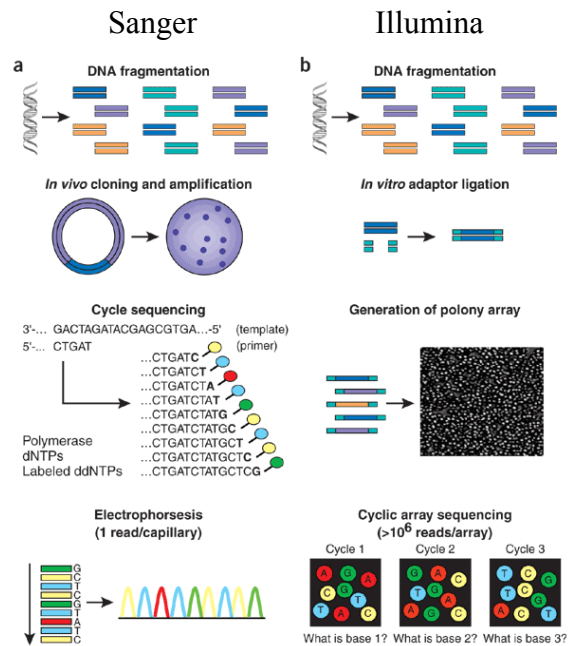


OpenStax Microbiology — Figure 12.22 

Le séquençage à haut débit



Séquençage massivement parallèle



Jay Shendure & Hanlee Ji
Next-generation DNA sequencing
Nature Biotechnology 26, 1135 - 1145 (2008)
<http://www.nature.com/nbt/journal/v26/n10/full/nbt1486.html>

Les types de séquenceurs

- Beaucoup de fragments courts (*short reads*)
 - Illumina
 - iSeq, MiSeq, NextSeq, HiSeq, NovaSeq, etc.
 - Utilise nucléotides fluorescents
 - IonTorrent – Thermo Fisher
 - Ion S5, Ion Proton, etc.
 - Modification du pH à l'ajout d'un nucléotide
- Quelques fragments très longs (*long reads*)
 - Pacific Bioscience
 - Sequel System
 - Séquence l'ADN alors qu'il passe dans la polymérase (fluorescence)
 - Oxford Nanopore
 - MinION, GridION, PromethION
 - Changement d'impédance de l'ADN qui passe dans un nanopore

Assembler un génome



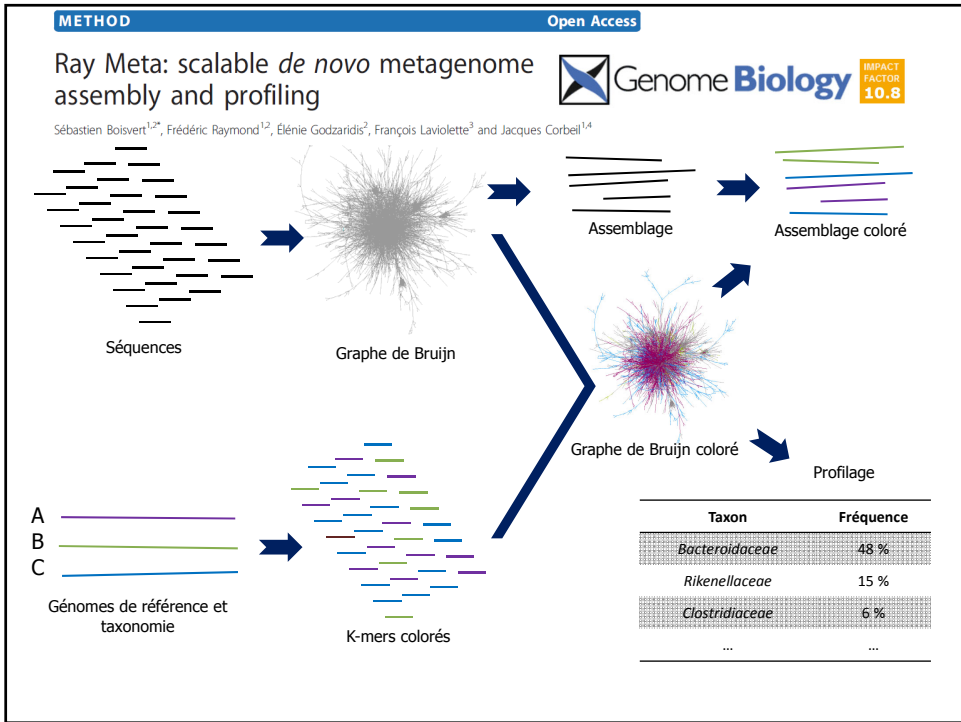
Fragment long



Fragment court





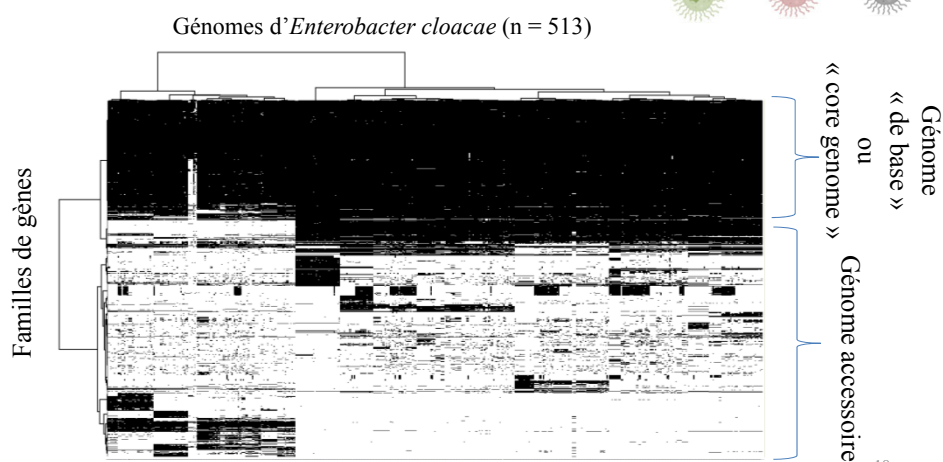


Le pangénome

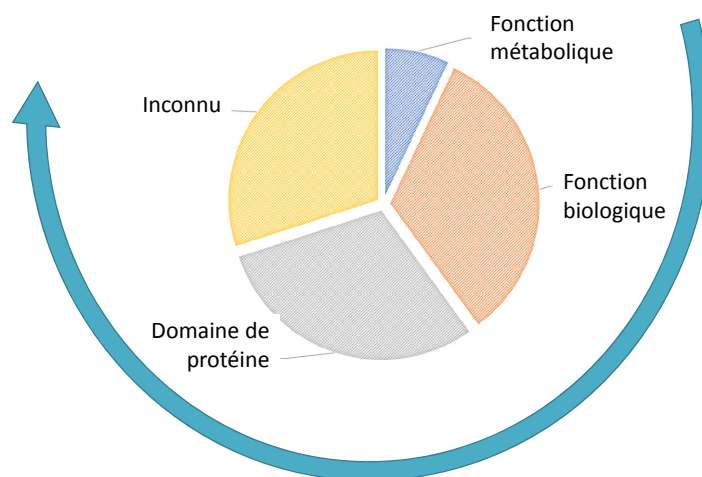
- La somme de tous les gènes possibles dans une espèce s'appelle le « pangénome »
- Les gènes partagés par toutes les bactéries d'une même espèce sont le « core genome » ou le génome « de base »
- Les gènes présents dans un sous-ensemble de bactéries d'une espèce sont le « génome accessoire »

17

La comparaison de 513 bactéries de l'espèce *Enterobacter cloacae*

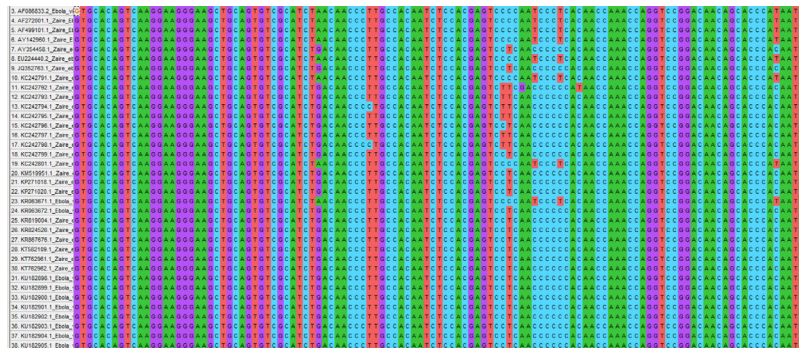


Au moins 30 % des gènes ont une fonction inconnue et plusieurs avec des informations limitées



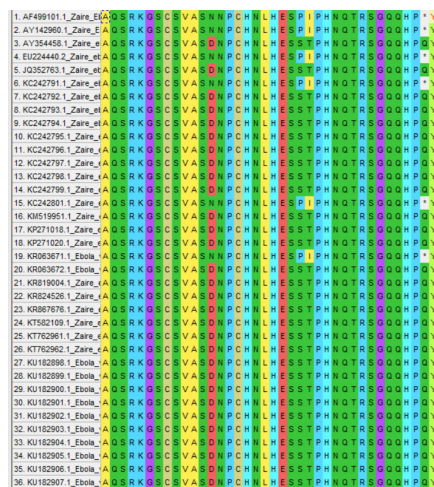
**SI UN SEUL
POLYMORPHISME PEUT
CHANGER UN PHÉNOTYPE
DE RÉSISTANCE...**

La comparaison de la séquence des gènes

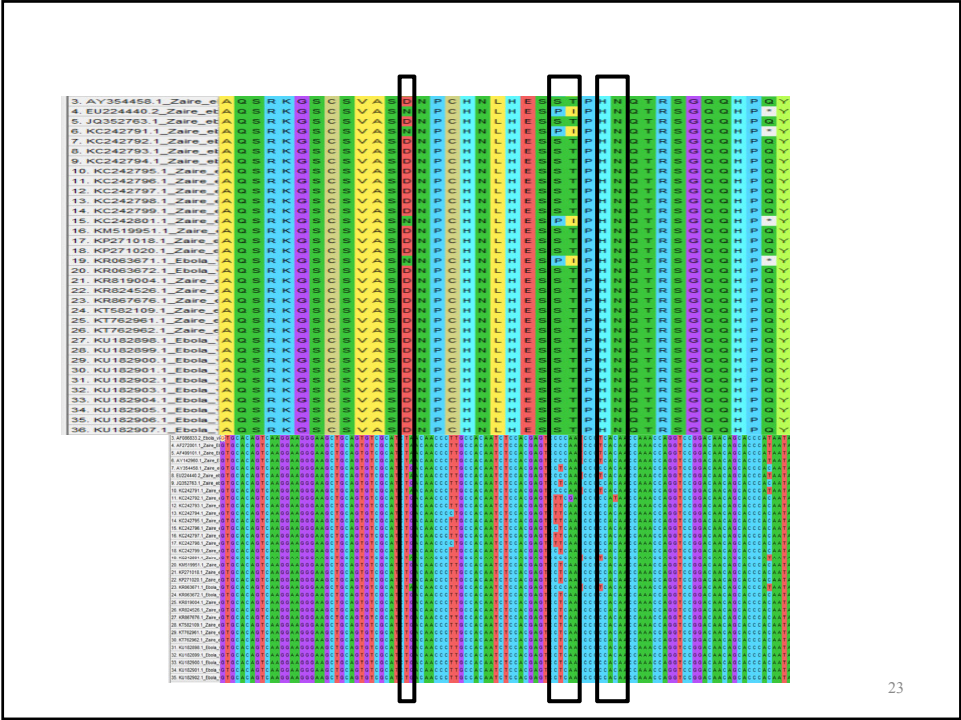


21

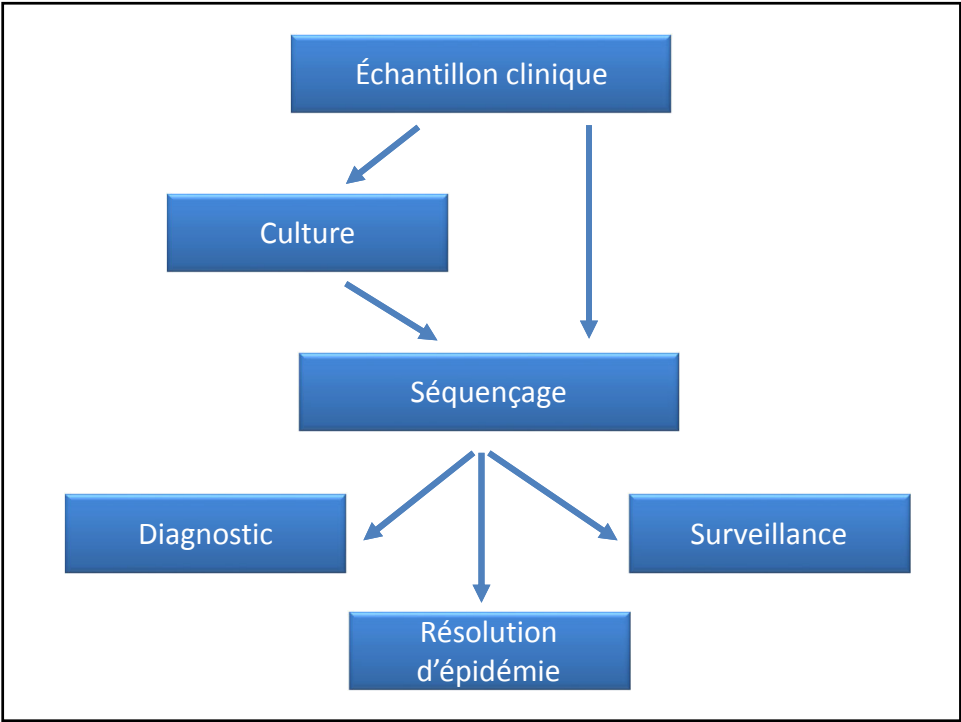
La comparaison de la séquence des protéines (dérivées des gènes)



22



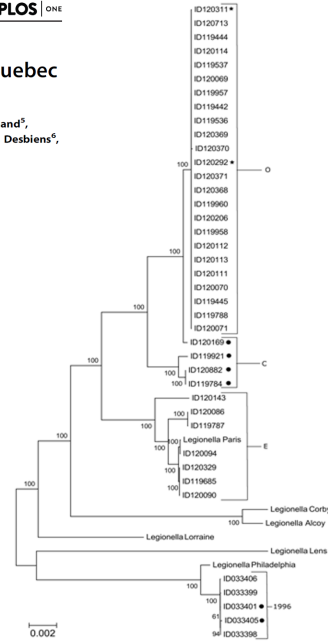
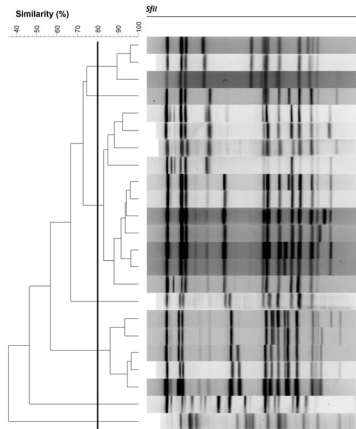
23



Genomic Characterization of a Large Outbreak of *Legionella pneumophila* Serogroup 1 Strains in Quebec City, 2012

Simon Lévesque^{1,2,3}, Pier-Luc Plante^{2,3}, Nilmini Mendis³, Philippe Cantin⁴, Geneviève Marchand⁵, Hugues Charest^{1,7}, Frédéric Raymond², Caroline Huot⁶, Isabelle Goupil-Sormany⁵, François Desbiens⁶, Sébastien P. Faucher³, Jacques Corbeil², Cécile Tremblay^{1,8}

August 2014 | Volume 9 | Issue 8 | e103852



Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Clostridium difficile: Investigating Transmission Patterns Between Infected and Colonized Patients Using Whole Genome Sequencing

Ling Yuan Kong,¹ David W. Eyre,^{2,3} Jacques Corbeil,⁴ Frederic Raymond,⁴ A. Sarah Walker,³ Mark H. Wilcox,⁵ Derrick W. Crook,^{2,6} Sophie Michaud,⁷ Baldwin Toye,⁸ Eric Frost,⁹ Nandini Dendukuri,³ Ian Schiller,¹⁰ Anne-Marie Bourgault,¹¹ Andrew Dascal,¹² Matthew Oughton,¹³ Yves Longtin,¹⁴ Louise Poirier,¹⁵ Paul Brassard,¹⁶ Nathalie Turgeon,¹⁴ Rodica Gilca,¹⁶ and Vivian G. Loo¹

¹Division of Infectious Diseases and Department of Medical Microbiology, McGill University Health Centre, Montréal, Québec, Canada; ²Nuffield Department of Medicine and ³National Institute for Health Research Oxford Biomedical Research Centre, John Radcliffe Hospital, United Kingdom; ⁴Centre de recherche CHUQ, Université Laval, Québec City, Québec, Canada; ⁵Department of Microbiology, Leeds Teaching Hospitals and University of Leeds, and ⁶National Infection Service, Public Health England, London, United Kingdom; and ⁷Department of Microbiology and Infectology, Université de Sherbrooke, Québec; ⁸Division of Microbiology, Ottawa Hospital, University of Ottawa, Ontario; ⁹Technology Assessment Unit and ¹⁰Centre for Outcomes Research, Research Institute, McGill University Health Centre; ¹¹Department of Microbiology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal; ¹²Division of Infectious Diseases, Jewish General Hospital, and ¹³Department of Microbiology, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal; ¹⁴Department of Microbiology, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Hôtel-Dieu de Québec, and ¹⁵Québec Institute of Public Health, Québec City, Canada

554 génomes de *Clostridium difficile* séquencés

- On compare les génomes. S'il y a deux nucléotides de différence ou moins, on considère qu'il y a un lien entre les patients.
- Démontre la transmission possible à partir d'un patient colonisé qui n'a pas la diarrhée.
- La transmission est quand même plus probable pour un malade qui a la diarrhée.
- Les isolats NAP1/027/ST1 sont plus transmissibles et virulents.

Table 1. Proportions of *Clostridium difficile* Infection Cases Genetically and Epidemiologically Linked to Prior Infected and Colonized Donors Using Whole Genome Sequencing—All Hospitals (201 Cases)

Possible Source	Genetically Linked	NAP1/027/ST1 Among Genetically Linked Donors	Genetic and Ward Link	NAP1/027/ST1 Among Genetically and Ward-linked Donors
Linked to prior case	105 (52)	95 (91)	81 (40)	74 (91)
Linked to infected patients only	28 (14)	23 (82)	34 (17)	31 (91)
Linked to colonized patients only	12 (6)	8 (67)	19 (10)	16 (84)
Linked to both infected and colonized patients	65 (32)	64 (99)	28 (14)	27 (96)

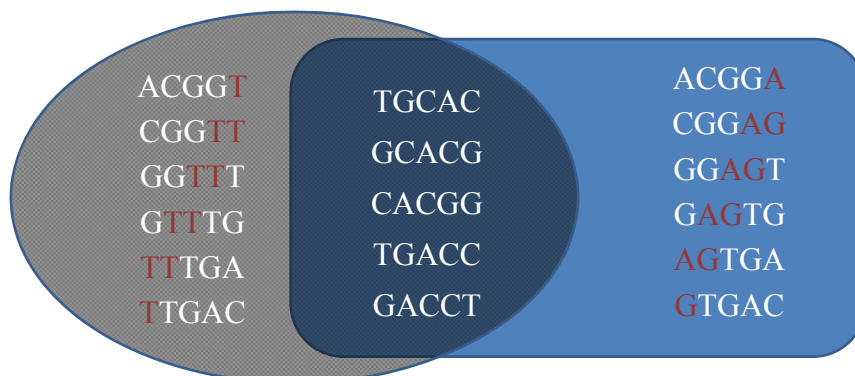
Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

Comparer les génomes avec les k-mers

Si $k = 5$, alors ils partagent 45 % de leurs k-mers

TGCACGGTTGACCT

TGCACGGAGTGACCT



Phenetic Comparison of Prokaryotic Genomes Using k-mers

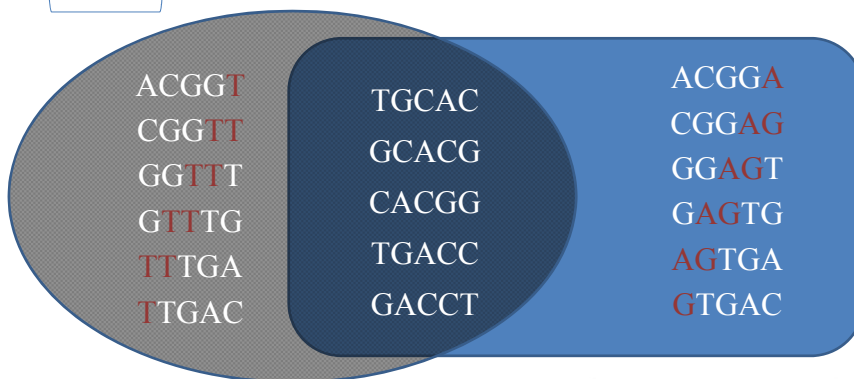
Maxime Deraspe,^{1,1,2,3} Frédéric Raymond,^{1,1,2} Sébastien Boisvert,⁴ Alexander Culley,⁵ Paul H. Roy,^{1,5} François Lavolette,^{1,2,6} and Jacques Corbett^{1,1,2,3} Molecular Biology and Evolution

Comparer les génomes avec les k-mers

Si $k = 5$, alors ils partagent 45 % de leurs k-mers

TGCACGGTTGACCT

TGCACGGAGTGACCT



Phenetic Comparison of Prokaryotic Genomes Using k-mers

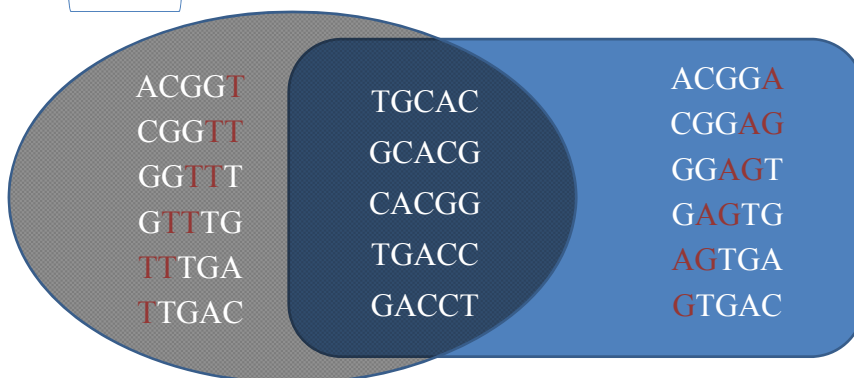
Maxime Deraspe,^{1,2,3} Frédéric Raymond,^{1,2} Sébastien Boisvert,⁴ Alexander Culley,⁵ Paul H. Roy,^{1,5}
François Lavolette,^{1,2,6} and Jacques Corbett^{1,2,3} Molecular Biology and Evolution

Comparer les génomes avec les k-mers

Si $k = 5$, alors ils partagent 45 % de leurs k-mers

TGCACGGTTGACCT

TGCACGGAGTGACCT



Phenetic Comparison of Prokaryotic Genomes Using k-mers

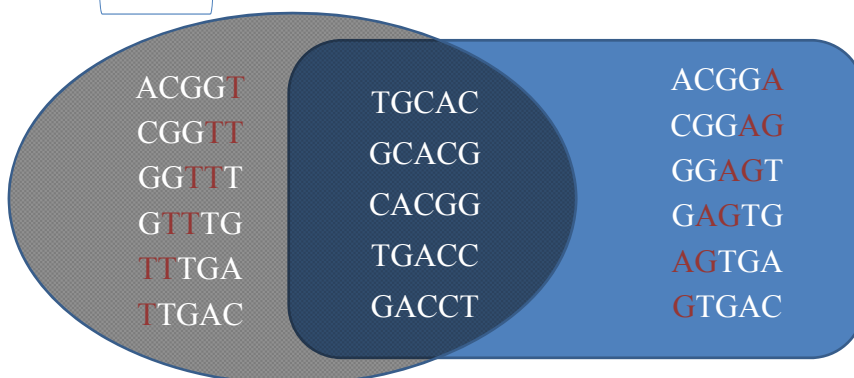
Maxime Deraspe,^{1,2,3} Frédéric Raymond,^{1,2} Sébastien Boisvert,⁴ Alexander Culley,⁵ Paul H. Roy,^{1,5}
François Lavolette,^{1,2,6} and Jacques Corbett^{1,2,3} Molecular Biology and Evolution

Comparer les génomes avec les k-mers

Si $k = 5$, alors ils partagent 45 % de leurs k-mers

TGCACGGTTGACCT

TGCACGGAGTGACCT



Phenetic Comparison of Prokaryotic Genomes Using k-mers

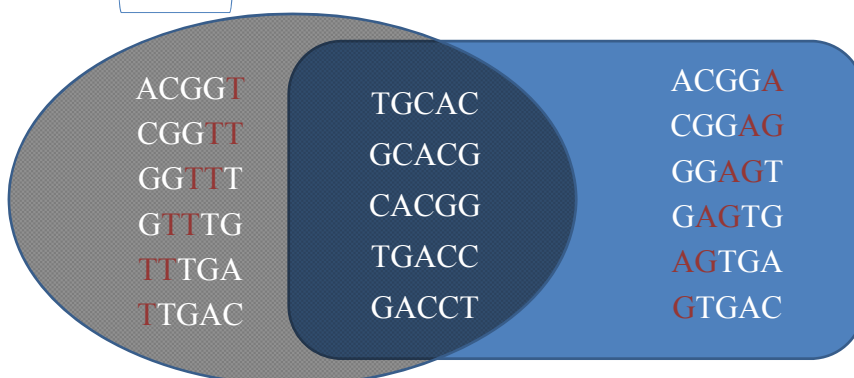
Maxime Deraspe,^{1,2,3} Frédéric Raymond,^{1,2} Sébastien Boisvert,⁴ Alexander Culley,⁵ Paul H. Roy,^{1,5}
François Lavolette,^{1,2,6} and Jacques Corbett^{1,2,3} Molecular Biology and Evolution

Comparer les génomes avec les k-mers

Si $k = 5$, alors ils partagent 45 % de leurs k-mers

TGCACGGTTGACCT

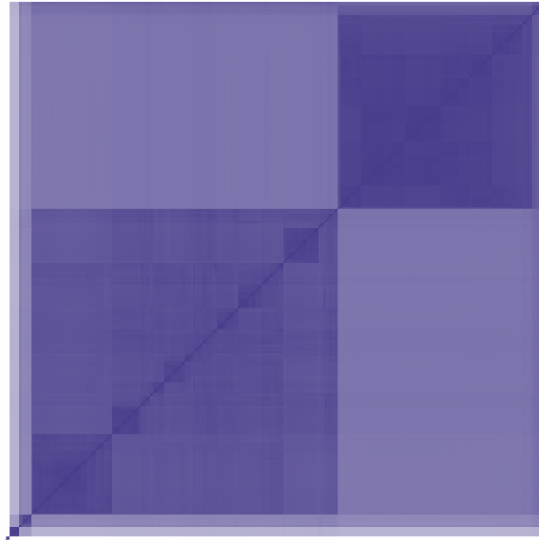
TGCACGGAGTGACCT



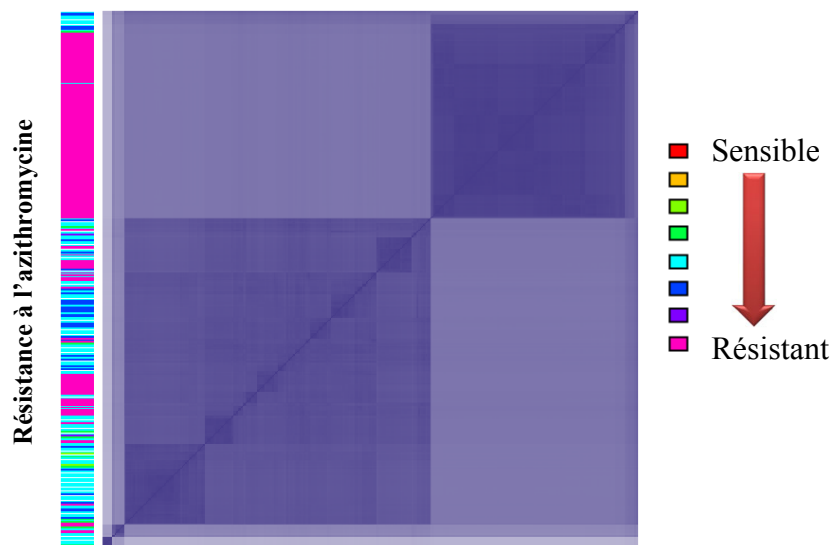
Phenetic Comparison of Prokaryotic Genomes Using k-mers

Maxime Deraspe,^{1,2,3} Frédéric Raymond,^{1,2} Sébastien Boisvert,⁴ Alexander Culley,⁵ Paul H. Roy,^{1,5}
François Lavolette,^{1,2,6} and Jacques Corbett^{1,2,3} Molecular Biology and Evolution

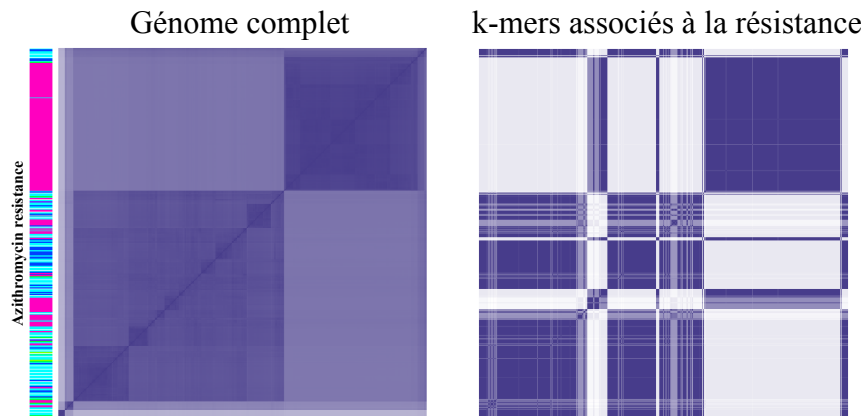
La comparaison des *C. difficile* en considérant le génome complet



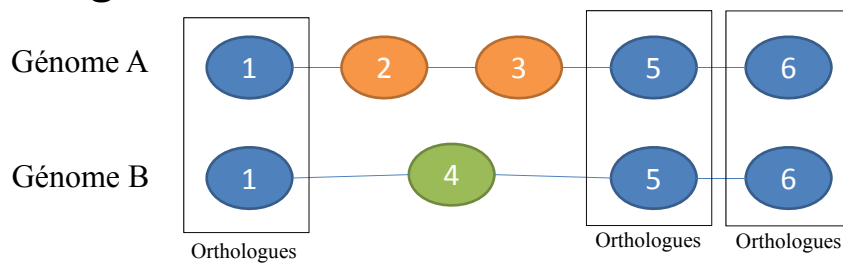
La comparaison des échantillons en considérant le génome complet



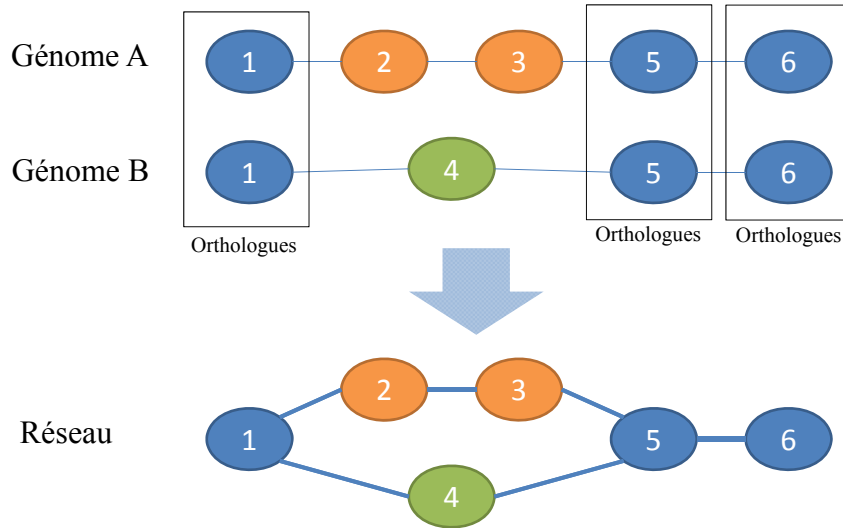
Comparaison des déterminants de la résistance



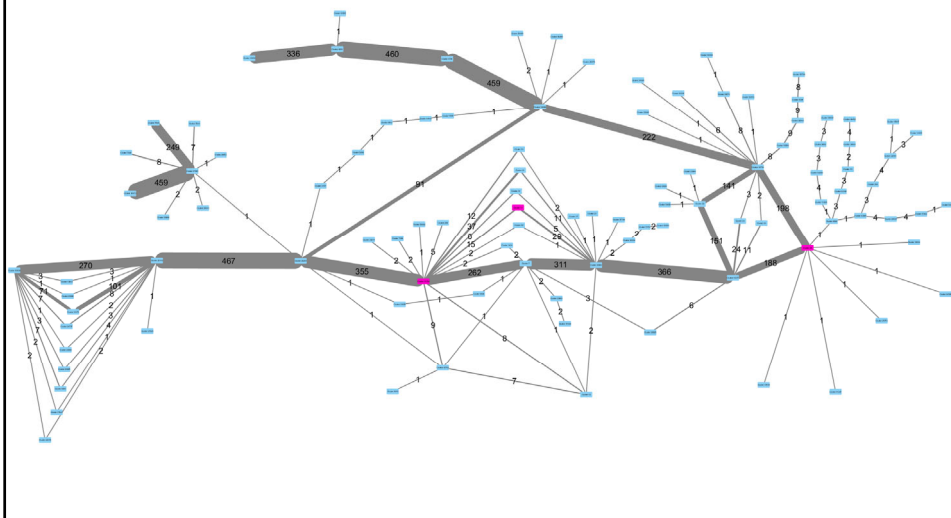
La comparaison de la disposition des gènes sur le chromosome



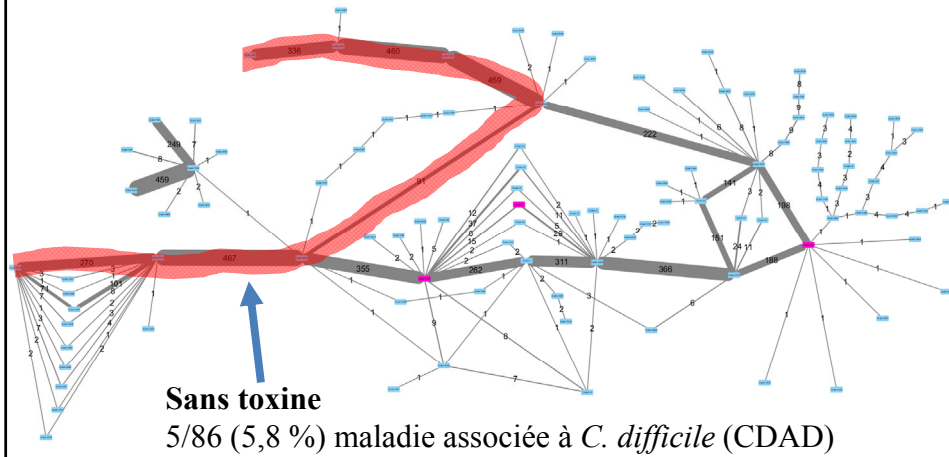
La comparaison de la disposition des gènes sur le chromosome



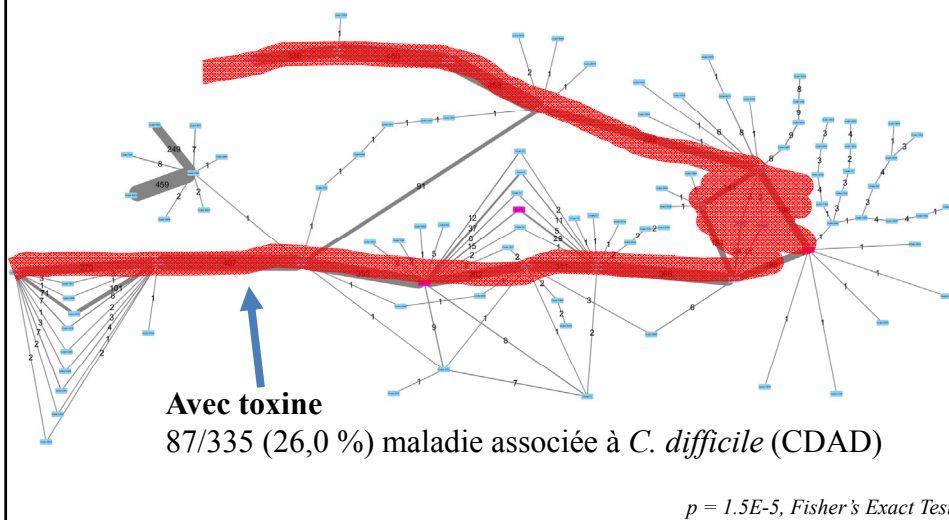
L'opéron de la toxine de *C. difficile*



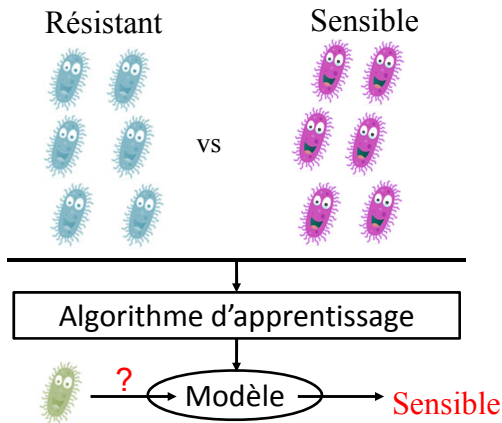
L'opéron de la toxine de *C. difficile*



L'opéron de la toxine de *C. difficile*

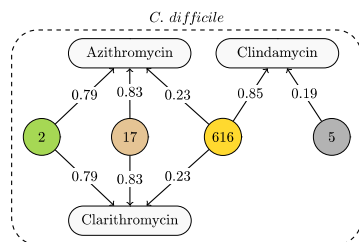


Associer génotype et phénotype avec l'apprentissage automatique



KOVER

Modèle de la résistance de *C. difficile*



Dataset	Accuracy	Sparsity
C. difficile		
Azithromycin	0.970	3.3
Ceftriaxone	0.927	2.6
Clarithromycin	0.989	3.0
Clindamycin	0.979	1.4
Moxifloxacin	0.980	1.0

M b l i

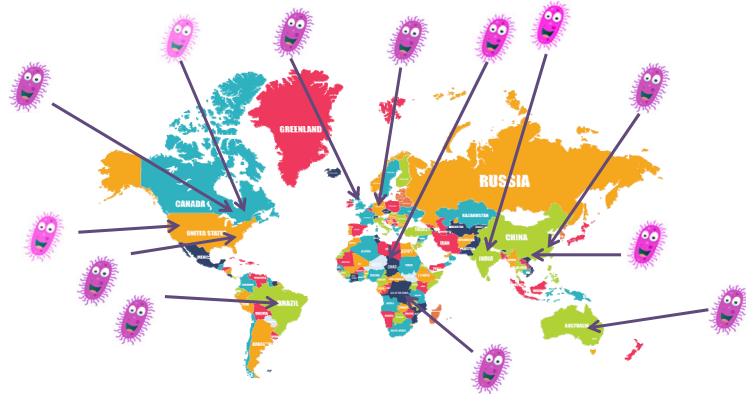
- Penicillin-Binding Protein
- ermB* - rRNA Adenine N-6-Methyltransferase
- Tn6194-like Conjugative Transposon
- Tn6110 Transposon

BMC Genomics 2016 17:754
<https://doi.org/10.1186/s12864-016-2889-6>

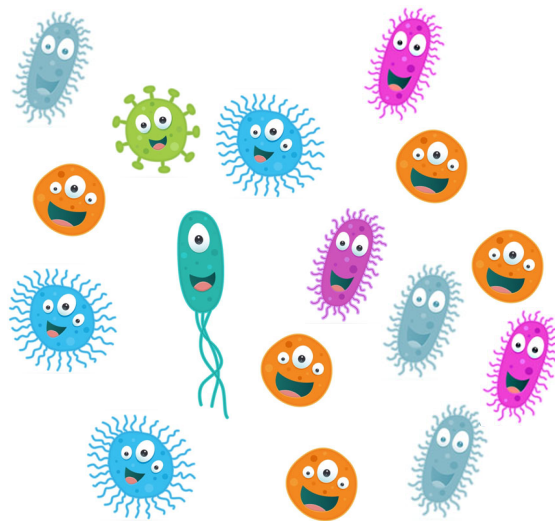
L'épidémiologie à grande échelle



Comparer un nouvel isolat
avec les génomes connus...



Et le microbiome, lui?



Merci de votre
attention!

