



Outils de bioinformatique pour la biologie des systèmes de la déficience en dysferline

Résumé :

Le but de mon projet est de créer et d'appliquer des outils pour l'analyse de la biologie des systèmes musculaires en utilisant différentes données OMICS. Ce projet s'intéresse plus particulièrement à la dysferlinopathie due la déficience d'une protéine appelée dysferline qui est exprimée principalement dans les muscles squelettiques et cardiaque. La perte du dysferline due à la mutation (autosomique-récessive) du gène *DYSF* entraîne une dystrophie musculaire progressive (LGMD2B, myopathie Miyoshi, DMAT).

Nous avons déjà développé des outils bio-informatiques qui peuvent être utilisés pour l'analyse fonctionnelle de données OMICs, relative à la dysferlinopathie. Ces derniers incluent le test dit «gene set enrichment analysis», test comparant les profils OMICS d'intérêts aux données OMICS musculaires préalablement publiées ; et l'analyse des réseaux impliquant les différent(e)s protéines et transcrits entre eux/elles. Ainsi, nous avons analysé des centaines de données omiques publiées provenant d'archives publiques. Les outils informatiques que nous avons développés sont CellWhere et MyoMiner.

CellWhere est un outil facile à utiliser, permettant de visualiser sur un graphe interactif à la fois les interactions protéine-protéine et la localisation subcellulaire des protéines. En résumé, après avoir téléchargé une liste de gènes d'intérêts, CellWhere génère des graphes de réseaux d'interaction entre protéines. Ces réseaux sont alors représentés dans les différents compartiments subcellulaires, mimant ainsi la structure de la cellule. Les localisations subcellulaires détaillées sont obtenues à partir de banques de données telles que Gene Ontology et UniProt, puis sont regroupées en compartiments subcellulaires sur CellWhere, permettant ainsi une meilleure lisibilité des graphes. Les interactions protéines-protéines et leurs scores sont obtenus à partir du serveur d'interactomes Mentha. Il est possible d'accéder à CellWhere via ce lien : <https://cellwhere-myo.rhcloud.com>

Myominer est une base de données spécialisée dans le tissu et les cellules musculaires, et qui fournit une analyse de co-expression, aussi bien dans les tissus sains que pathologiques. Plusieurs bases de données de co-expressions géniques existent déjà pour tous les tissus, et sont très utilisées par les chercheurs, mais Myominer est le premier outil de ce genre, spécialisé dans le muscle. Des expériences de puces à haut débit permettent de mesurer des niveaux d'ARN messagers pour des milliers de gènes dans un échantillon

biologique, et la plupart des études sur puces sont focalisées sur les expressions géniques différentielles. Une autre façon d'utiliser les données de micropuces est d'exploiter la co-expression génique, qui est largement utilisée pour étudier la régulation et la fonction des gènes, les interactions protéiques, ainsi que les voies de signalisation. Il est possible d'accéder à Myominer via ce lien : <https://myominer-myo.rhcloud.com>

Ces outils seront utilisés dans l'analyse et l'interprétation de données transcriptomiques pour les dysphérolinopathies mais également les autres pathologies neuromusculaires. Par ailleurs, ils faciliteront la compréhension des mécanismes moléculaires caractérisants ces maladies.