N°ordre : 2014-33

THÈSE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

délivrée par l'École Centrale de Lyon

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR

Spécialité "Ingénierie pour le Vivant"

École Doctorale Électronique, Électrotechnique, Automatique de Lyon

Soutenue publiquement le 28 novembre 2014 par

M. Olivier POIRION

Discrimination analytique des génomes bactériens

devant le jury composé de :

Dr David LANE (LMGE, Toulouse)	Président
Dr Éric BAPTESTE (Évolution Paris Seine)	Rapporteur
Dr Christophe DESSIMOZ (University College, London)	Rapporteur
Dr Philippe BESSIÈRES (MIG-INRA, Jouy en Josas)	Examinateur
Dr Xavier NESME (Écologie Microbienne, Lyon)	Examinateur
Dr Hervé PHILIPPE (CTMB, Moulis)	Examinateur
Dr Laurent KRÄHENBÜHL (Ampère, Écully)	Directeur de thèse
Dr Bénédicte LAFAY (Ampère, Écully)	Direction scientifique

Laboratoire Ampère
CNRS UMR5005-ECL-INSA-UCBL

Je tiens à remercier mes encadrants de thèse : Bénédicte Lafay et Laurent Krähenbühl, les membres de mon jury, ma famille et, enfin, mes amis.

Résumé

Le génome bactérien est classiquement pensé comme constitué de “chromosomes”, éléments génomiques essentiels pour l'organisme, stables et à évolution lente, et de “plasmides”, éléments génomiques accessoires, mobile et à évolution rapide. La distinction entre plasmides et chromosomes a récemment été mise en défaut par la découverte dans certaines lignées bactériennes d'éléments génomiques intermédiaires, possédant à la fois des caractéristiques de chromosomes et de plasmides. Désignés par le terme de “chromosomes secondaires”, “mégaplasmides” ou “chromids”, Ces éléments sont dispersés dans l'ensemble des génomes bactériens et sont couramment décrits comme des plasmides adaptés et modifiés. Cependant, leur véritable nature et les mécanismes permettant leurs intégration dans le génome stable reste à caractériser. En utilisant les protéines liées aux **S**ystèmes de **T**ransmission de l'**I**nformation **G**énétique comme variables descriptives des éléments génomiques bactériens (ou réplicons), une étude globale de génomique comparative a été conduite sur l'ensemble des génomes bactériens disponibles. À travers l'analyse de l'information contenue dans ce jeu de données par différentes approches analytiques, il apparaît que les STIG sont des marqueurs pertinents de l'état d'intégration des réplicons dans le génome stable, ainsi que de leur origine évolutive. Les **R**éplicons **E**xtra-**C**hromosomiques **E**ssentiels sont de plus caractérisés comme marqueurs témoignant de la diversité et de l'évolution des mécanismes génétiques permettant l'intégration de réplicons dans le génome stable, attestant ainsi de la continuité du matériel génomique.

Summary

The genome of bacteria is classically separated into essential, stable and slow evolving replicons (chromosomes) and accessory, mobile and rapidly evolving replicons (plasmids). This paradigm is being questioned since the discovery of **e**xtra-**c**hromosomal **e**ssential **r**eplicons (ECERs), be they called megaplasmids, secondary chromosomes or chromids, which possess both chromosomal and plasmidic features. These ECERs are found in diverse lineages across the bacterial phylogeny and are generally believed to be modified plasmids. However, their true nature and the mechanisms permitting their integration within the sable genome are yet to be formally determined. The relationships between replicons, with reference to their **g**enetic **i**nformation **i**nheritance **s**ystems (GIIS), were explored under the assumption that the inheritance of ECERs is integrated to the cell cycle and highly constrained in contrast to that of standard plasmids. A global comparative genomics analysis including all available of complete bacterial genome sequences, was performed using GIIS functional homologues as parameters and applying several analytical procedures. GIIS proved appropriate in characterizing the level of integration within the stable genome, as well as the origins, of the replicons. The study of ECERs thus provides clues to the genetic mechanisms and evolutionary processes involved in the replicon stabilization into the essential genome and the continuity of the genomic material.

Table des matières

Table des figures

Liste des tableaux

Abréviations

ARNr	**ARN r**ibosomique
ARNt	**ARN** de **t**ransfert
chr	**chr**omosome
ICE	**I**ntegrative **C**onjugative **E**lement, (§1.13)
IME	**I**ntegrative **M**obile **E**lement, (§1.13)
IPP	**I**nteraction **P**rotéines-**P**rotéines
ITR	(plasmide) **I**ntragenomic **T**anslocation **R**ecipient (§8.2.3)
NAP	**N**ucleoid **A**ssociated **P**rotein
MGE	**M**obile **G**enetic **E**lement, (§1.13)
ori	Origine de réplication (§1.2)
oriT	Origine de transfert (§1.7.4)
pb	Paire de bases
OR	**O**dd **R**atio, rapport de chance, défini selon un modèle de régression logistique (§6.4.1)
PSK	**P**ost-**S**egregational **K**illing (§1.6)
RC	**R**olling **C**ircle (replication)
RECE	**R**éplicon **E**xtra-**C**hromosomique **E**ssentiel
SD	**S**trand **D**isplacement (replication)
STIG	**S**ystèmes de **T**ransmission de l'**I**nformation **G**énétique
THG	**T**ransfert **H**orizontal de **G**ène, (§1.8)

Lexique

Observation	Désigne un élément extrait d'un jeu de données
Attribut	Caractéristique décrivant une observation
Clustering	Désigne un processus de partition d'un ensemble d'observations
Génome-coeur	Fraction du génome partagée par tous les membres d'une espèce (§3.3)
Fitness	Désigne ce qui a rapport avec les capacités de survie et de développement d'un organisme biologique à court, moyen et long terme, dans ses habitats naturels (§2.3)
Data mining	Fouille de données. Ensembles de méthodes analytiques (§3.5)
Input	Donnée(s) d'entrée d'un processus analytique ou algorithmique
Outlier	Donnée d'un jeu de données, distantes de la majorité des données
Output	Donnée(s) de sortie d'un processus analytique ou algorithmique
Overfitting	Sur-apprentissage (§3.5).
Machine learning	Ensemble de méthodes analytiques fondées sur l'apprentissage (§3.5)
Training set	Jeu de données d'apprentissage avec lequel un algorithme peut être entraîné avant d'être testé sur un jeu de données (§3.5)

Notations

R	Désigne l'ensemble des réplicons considérés dans l'étude
G	Désigne l'ensemble des génomes considérés dans l'étude
Kl	Désigne un clustering d'un ensemble de réplicons ou de génomes
Cl	Désigne un clustering d'un ensemble de protéines
V^R	Désigne un ensemble de vecteurs où chaque vecteur correspond à un réplicon de R ayant comme attributs les protéines codées par celui-ci et appartenant à des clusters d'homologues (§5.1)
$\bar{V}^R_{genre}$	Désigne un ensemble de vecteurs où chaque vecteur correspond à un ensemble de réplicons de R du même type et du même genre taxonomique et où ce vecteur correspond au barycentre des vecteurs de réplicons de ce groupe (§5.1)
V^R_f	Similaire à V^R mais les attributs des vecteurs sont les annotations des clusters d'homologues (§6.1)
V^G_f	Similaire à V^R_f mais les observations considérées sont les génomes (§5.1)
$\bar{V}^R_{f,genre}$	Similaire à $\bar{V}^R_{genre}$ mais les attributs considérés sont les annotations des clusters d'homologues (§6.1)
$\bar{V}^G_{f,genre}$	Similaire à $\bar{V}^R_{f,genre}$ mais les observations considérées sont les génomes (§6.1)
Cl^{KEGG}	Ensemble des familles d'orthologues protéiques de KEGG sélectionnées (§4.1.2)
Cl^{ACLAME}	Ensemble des familles de protéines ACLAME sélectionnées (§4.1.2)
P^{ref}	Ensemble des protéines de référence d'ACLAME et de KEGG
gr	Granularité de l'algorithme TRIBE-MCL

Introduction

Différents critères peuvent nous servir à séparer de façon naturelle ce qui est vivant de ce qui ne l'est pas :

- **La structure :** les organismes vivants sont organisés en une ou plusieurs cellules.
- **L'information :** Tout organisme vivant présente, au sein de ses cellules, de l'information qui est codée au niveau de l'ADN.
- **La continuité :** Au cours de sa vie, un organisme vivant doit mettre en place des mécanismes assurant la transmission conforme de son matériel génétique à sa descendance permettant ainsi sa viabilité.

Les architectures des génomes bactériens sont de même soumises à ces principes et il a été caractérisé, au sein de divers génomes bactériens, de nombreux mécanismes génétiques permettant la transmission de l'information génomique (Chapitre 1). Sur cette base, le génome est organisé en **réplicon(s)**, ou unité(s) de réplication, (§1.2) qui, chez les bactéries, correspondent à des chromosomes ou des plasmides selon leur caractère essentiel ou accessoire pour l'organisme hôte (§1.2.1). En plus de leur rôle de support de l'information génétique, les réplicons bactériens sont des éléments fluides où prennent place différents phénomènes de transfert intra- ou inter-génomique, participant à l'adaptation et l'évolution du matériel génétique et des organismes biologiques.
L'ensemble des connaissances des **S**ystèmes de **T**ransmission de l'**I**nformation **G**énétique (STIG) provient de l'étude d'un petit nombre d'espèces bactériennes et semblent montrer l'existence de caractéristiques spécifiques des STIG des chromosomes, nécessitant une stabilisation dans le cycle cellulaire, et des STIG des plasmides, pouvant permettre un comportement pseudo-autonome de ces derniers (§1.8). La conception traditionnelle du génome bactérien est qu'il est constitué d'un unique chromosome présentant des mécanismes d'intégration dans le cycle cellulaire découplés de ceux des autres réplicons additionnels présents dans la cellule. La découverte assez récente de **R**éplicons **E**xtra-**C**hromosomiques **E**ssentiels (RECE), réplicons structurellement différents du chromosome bien que possédant des gènes essentiels (Chapitre 2), pose alors la question des mécanismes génétiques d'intégration des RECE dans le cycle cellulaire en parallèle des chromosomes (§2.4). Au delà de l'aspect mécanistique, le rôle et l'origine des RECE sont des problématiques ouvertes dont la compréhension peut apporter des éléments de réponse quant à la complexification du génome et des organismes vivants par le passage entre structure génomique monopartite, à un chromosome, et structure multipartite, à plusieurs chromosomes (§2.9).
On peut faire l'hypothèse que les RECE, en tant qu'espèce génomique propre, sont dans

un état d'intégration du cycle cellulaire distinct des chromosomes et des plasmides. Les STIG, mécanismes génétiques responsable de cette intégration, devraient alors pouvoir fournir des critères de discrimination des plasmides, chromosomes et RECE (Chapitre 3). L'approche alors suivie est de caractériser les réplicons bactériens par leurs STIG.

Plus formellement, on peut modéliser l'hypothèse de la façon suivante :

$$Stabilisation = f(STIG)$$

L'objectif est alors d'inférer le modèle f décrivant la réalité et inconnu. Une première remarque est que l'on peut naturellement supposer que le modèle réel f prend en compte des paramètres λ additionnels et inconnus :

$$Stabilisation = f(STIG, \lambda)$$

Par exemple, on peut supposer que l'état de stabilisation d'un réplicon est fortement couplé à l'écologie de l'hôte bactérien (comme ce qui semble exister chez les Rhizobiales). Cependant il est raisonnable de penser que les STIG eux-mêmes reflètent ces paramètres externes : un réplicon additionnel fortement stabilisé d'un hôte symbiote aura des STIG spécifiques. Ainsi, l'utilisation des STIG est suffisante pour modéliser f.

Le travail présenté dans cette thèse a consisté à proposer des modèles $\hat{f}$ approximés de f, déduits d'ensembles de données $\widehat{STIG}$ liés aux STIG et $\widehat{Stabilisation}$ liés à la stabilisation des génomes. On a ainsi la relation suivante :

$$\widehat{Stabilisation} = \hat{f}(\widehat{STIG}) + erreur$$

où l'erreur est d'autant plus faible que $\hat{f}$ est probablement proche de f.

Les jeux de données $\widehat{Stabilisation}$ sont construits à partir d'un ensemble de génomes et réplicons et de leurs annotations (chromosome, plasmide ou RECE) par les bases de données publiques dont ils sont extraits (Chapitre 4). Les données $\widehat{STIG}$ utilisées sont construites à partir de clusters de protéines homologues en terme de séquence et de domaines fonctionnels, qui sont sélectionnés initialement par leurs homologies de séquence envers des protéines annotées fonctionnellement et en lien avec les STIG (Chapitre 4). Les clusters de protéines sont ensuite employés comme attributs des réplicons bactériens pour *structurer* l'espace des réplicons par des analyses non-supervisées de clustering et de visualisation (Chapitre 5). Les clusters de protéines sont obtenus en utilisant un ensemble d'une centaine de fonctions liées aux STIG (Annexes B et C). Ces fonctions sont ensuite directement utilisées pour caractériser les différents réplicons et génomes (mono- et multi-partites) bactériens (Chapitre 6). Ces premières études permettent de mettre en évidence des spécificités des différents types de réplicons, ce qui permet, avec l'utilisation d'algorithmes d'apprentissage supervisé, d'identifier de nouveaux RECE potentiels parmi les réplicons bactériens (Chapitre 7). Enfin, afin de mieux comprendre les mécanismes évolutifs impliqués dans la formation des génomes multipartites, des analyses complémentaires de synténie sont réalisées entre génomes multi- et monopartites (Chapitre 8). Les résultats de ces différentes analyses permettent ainsi de qualifier les

différences fonctionnelles en terme de STIG entre les réplicons bactériens, et mènent à proposer des modèles évolutifs de formation des génomes multipartites et à souligner la continuité du matériel génomique bactérien (Chapitre 9).

Chapitre 1

Diversité de l'architecture génomique chez les bactéries

Ce chapitre a pour objectif de détailler le contexte biologique et génomique de l'étude à partir de la littérature existante. Nous nous focaliserons cependant sur les mécanismes de réplication/ségrégation et maintenance du cycle cellulaire. Dans un deuxième temps, nous soulèverons la question de l'étude, nous détaillerons l'importance de celle-ci dans le contexte de la génomique évolutive et des potentielles implications sur la compréhension de l'évolution des génomes bactériens.

1.1 Architecture génomique des trois domaines du vivant

Tout organisme vivant est composé de cellule(s). L'information les définissant a pour support physique un génome, ensemble du matériel génétique, composé de molécule(s) d'acide désoxyribonucléique (ADN). L'information qu'il code, nécessaire au développement et au fonctionnement cellulaire, s'exprime non seulement dans la synthèse d'acide ribonucléique (ARN) et de protéines par l'intermédiaire du code génétique, mais aussi à travers l'organisation spatiale du génome. L'information codée permet de plus sa propre reproduction et, ainsi, assure la conservation du matériel génétique à travers le temps et les générations. Enfin, le génome permet l'évolution et l'adaptation d'une population par sa capacité à être modifié de génération en génération. Tous les organismes ne possèdent pas la même architecture génomique, celle-ci reflétant notamment des différences de morphologie et d'écologie des espèces.

Les organismes vivants sont classés en trois domaines : Archées, Eucaryotes et Bactéries. Les virus, parfois proposés comme quatrième domaine du vivant [McGeoch and Bell, 2008], en sont néanmoins exclus actuellement car n'existant pas sous une forme cellulaire. Ces trois domaines se différencient par plusieurs propriétés essentielles (Table 1.1) mais possèdent néanmoins des constituants génétiques similaires ainsi que les mêmes schémas fonctionnel et organisationnel fondamentaux.

TABLE 1.1: Comparaison des structures génomiques des trois domaines du vivant.
Adapté de [Perry and Staley, 1997]

Caractéristiques	Bactéries	Archées	Eucaryotes
Génome			
Noyau	-	-	+
Gyrase inverse	-	+	-
ARN			
Polymérase simple	+	-	-
Polymérase complexe	-	+	-
Polymérases multiples	-	-	+
ARNm polycistronique	-	-	+
Ribosomes 70S	+	+	+/-
Introns			
ARNt	-	+/-	+
ARNr	+/-	+/-	-
ARNm	+/-	+/-	-

1.2 Architecture génomique bactérienne : les réplicons

Dans la compréhension de l'architecture des génomes, le terme de **réplicon** désigne une unité réplicative du génome. Ce terme a été introduit en 1963 [Jacob et al., 1963] et désigne de façon générale une unité de réplication indépendante se répliquant dans son ensemble. D'un point de vue structural, un réplicon est l'élément génétique défini entre une origine de réplication active et un site de terminaison (Figure 1.1).

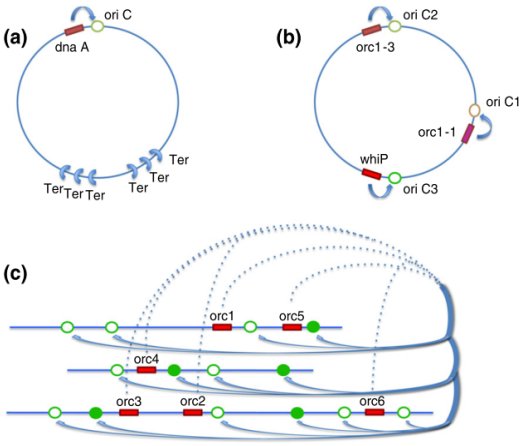


FIGURE 1.1: Diversité des réplicons des trois domaines du vivant.

(a) Chromosome bactérien type avec une unique origine de réplication (*ori*) et un site de terminaison à l'opposé. (b) Réplicon de type archée avec plusieurs *ori* inspiré du génome de *Sulfolobus islandicus*. (c) Génome eucaryote typique à multiples origines de réplication ORC. Adapté de [Hyrien et al., 2013].

Différents réplicons peuvent être présents sur une même molécule d'ADN, ce qui est le cas général chez les Eucaryotes et semble être fréquent chez Archées [Samson and Bell, 2011], cette configuration permettant alors de multiples amorçages de l'initiation de la réplication. Dans ce cas, il n'existe pas de site de terminaison précis. Chez les bactéries par contre, il est communément admis que chaque molécule d'ADN possède un unique réplicon actif. Dans l'étude du génome d'*Escherichia coli*, un des principaux et premiers organismes modèles en biologie, l'initiation de la réplication du génome, constitué d'un unique chromosome circulaire, s'effectue à un seul site, correspondant à la séquence d'origine de réplication ou ***ori*** [Skarstad et al., 1986]. Ce phénomène, étant observé chez d'autres espèces bactériennes ainsi que pour des plasmides (voir ci-dessous) [Messer, 2002; Worning et al., 2006], le terme "réplicon" a été généralisé pour désigner, chez les bactéries, les différentes entités génomiques composées d'une unique molécule d'ADN. Quelques exceptions existent toutefois dans le cas des plasmides bactériens. Par exemple, des plasmides tels que les plasmides pGSH500 et pJD4 de *Klebsiella pneumoniae* et *Neisseria gonorrhoeae* respectivement, possèdent plusieurs *ori* (réplicons *sensu stricto*), ce qui leur permet de mieux s'intégrer dans le génome de multiples hôtes [Toukdarian, 2004].

1.2.1 Réplicons essentiels et accessoires

Le génome bactérien est constitué de réplicons essentiels à la survie des cellules, les chromosomes, et de réplicons non essentiels, les plasmides [Mackenzie et al., 2004]. Historiquement, le terme de "plasmide" a été introduit par Lederberg en 1952 [Lederberg, 1952] et désignait à l'époque toute particule extra-chromosomique capable de se reproduire dans un état autonome. Cette définition englobait en fait ce que l'on désigne aujourd'hui sous les termes de "virus", "bactériophage", "ribosome", "transposon", "séquence d'insertion" en plus de la définition actuelle de "plasmide" [Lederberg, 1952]. Comment alors définir proprement un plasmide ? Par opposition à un chromosome et aux autres éléments extra-chromosomiques, un plasmide peut être caractérisé par son spectre d'hôtes, son mode de réplication plus ou moins autonome vis-à-vis du génome de l'espèce hôte, sa capacité de mobilité inter-hôte, et par des mécanismes d'incompatibilité inter-plasmidique [Helinski, 2004; Slater et al., 2008]. Les plasmides diffèrent des chromosomes en présentant des très hauts taux de flux génétiques, et peuvent porter des éléments génétiques provenant de bactéries qui n'ont pas ou peu de caractéristiques en commun. Les plasmides peuvent donc être vus comme des mosaïques de modules fonctionnels aux origines phylogéniques diverses [Fernández-López et al., 2006].
La notion d'essentialité pour un réplicon est cependant ambiguë, dans le sens où un réplicon peut être qualifié d'essentiel si et seulement si il comporte au moins un gène essentiel à la survie de l'organisme [Mackenzie et al., 2004]. Des marqueurs traditionnellement utilisés pour déterminer l'essentialité d'un réplicon sont les gènes codant les ARN ribosomiques (ARNr) [Mackenzie et al., 2004]. L'étude de génomes réduits a fourni différents ensembles de gènes considérés comme étant essentiels à la survie des organismes bactériens [Glass et al., 2006; Koonin, 2000], qui peuvent être, de même, utilisés comme marqueurs d'essentialité de l'élément génétique. Mesurer l'essentialité d'un gène est cependant une tâche ardue en pratique. Elle dépend souvent de l'écologie de l'organisme

et peut varier, pour un gène donné, d'un organisme à un autre. Enfin, dans certaines conditions, la perturbation d'un gène peut gravement entraver la capacité d'un organisme à se développer et à prospérer sans forcément le tuer [Mackenzie et al., 2004; Slater et al., 2008]. Doit-on alors trancher sur le statut "essentiel" ou "accessoire" d'un gène donné selon la survie de l'organisme en cas d'altération du géne, ou peut-on plutôt parler de différents degrés d'essentialité d'un gène, et par extension d'un réplicon, selon l'organisme considéré ?

1.2.2 Distribution des réplicons

Le génome d'*E. coli*, espèce modèle de référence, est composé d'un large réplicon : le chromosome et, selon les souches, de réplicons plasmidiques additionnels plus petits. Ce schéma est largement retrouvé parmi les bactéries. **La structure typique des génomes bactériens est donc : un unique chromosome, coexistant éventuellement avec des plasmides.** Cette constatation a été largement utilisée afin de décrire les génomes bactériens : le réplicon le plus large étant généralement désigné comme le chromosome et considéré comme essentiel, et les réplicons additionnels étant considérés comme des plasmides, donc accessoires [Casjens, 1998]. Néanmoins, de nombreuses exceptions existent au sein des génomes bactériens (ces éléments seront approfondis dans le Chapitre 2), ce qui remet en cause ce paradigme.

1.2.3 Taille des réplicons

Les réplicons bactériens présentent une très grande diversité de taille. Pour les chromosomes et réplicons extra-chromosomiques dont les séquences complètes étaient disponibles dans la base de données publiques RefSeq à la date du 23 octobre 2013, la taille des chromosomes varie de 139 kb (*Candidatus* Tremblaya princeps (*PCVAL* [López-Madrigal et al., 2011]) à 14.782 kb (*Sorangium cellulosum* [Han et al., 2013]) et de 0,74 kb (*Candidatus* Tremblaya phenacola *PAVE* [Husnik et al., 2013]) à 2.580 kb (*Cupriavidus metallidurans* CH34 (NC_007974.2)) pour les plasmides. Il est intéressant de constater que la taille du plus grand des plasmides est 20 fois plus importante que celle du plus petit des chromosomes : $\frac{\text{Taille du plus grand plasmide}}{\text{Taille du plus petit chromosome}} \simeq 20$. Même si les distributions de taille sont notablement différentes, elles ne sont pas strictement distinctes.

1.2.4 Ploïdie/multiplicité des réplicons

Les chromosomes bactériens sont souvent perçus comme haploïdes [Casjens, 1998] par opposition aux plasmides qui sont vus comme potentiellement polyploïdes. Même si ces postulats se révèlent souvent corrects, il existe de nombreuses exceptions à cette règle. *Deinococcus radiodurans* [White et al., 1999], *Epulopiscium* sp. [Mendell et al., 2008], ou *Neisseria gonorrhoeae* [Tobiason and Seifert, 2006] présentent une multiplicité de leur chromosome. Il existe de plus une grande variation du nombre de copies possibles d'un plasmide dans une cellule bactérienne [Helinski, 2004]. Pour décrire cette diversité,

deux exemples peuvent être cités : les mégaplasmides de la famille des Rhizobiaceae qui, pour certains, sont présents en une unique copie dans l'organisme [Pinto et al., 2012] et le plasmide "modèle" d'*E.coli*, ColE1, qui peut être présent en plus de 20 copies dans une cellule [Summers and Sherratt, 1984]. La régulation du nombre de copies chez les plasmides et chromosomes passe par de nombreux mécanismes génétiques que nous allons aborder dans les sections suivantes.

1.2.5 Topologie des réplicons

Même si une configuration circulaire est la norme chez les réplicons plasmidiques et chromosomiques bactériens [Casjens, 1998], il existe différents exemples de chromosomes [Chaconas and Chen, 2005] et de plasmides [Stewart et al., 2004] adoptant une configuration linéaire. Par exemple, dans le génome de *Borrelia burgdoferi*, le chromosome de 0,9 Mb et 12 des 22 plasmides présentent une configuration linéaire. Divers réplicons linéaires chromosomiques (de grande taille) et plasmidiques sont aussi trouvés chez les Actinobactéries. Différentes solutions au problème de la terminaison de la réplication des réplicons linéaires coexistent dans le domaine bactérien [Hinnebusch and Tilly, 1993], suggérant des évolutions multiples indépendantes de cette topologie. Le rôle et les avantages d'une topologie linéaire des réplicons restent cependant flous [Casjens, 1998; Chaconas and Chen, 2005]. Une apparition secondaire par linéarisation de la forme circulaire est favorisée [Volff and Altenbuchner, 2000] et peut être réversible.

1.2.6 Spectre d'hôte des plasmides

Les plasmides sont différenciés selon leur capacité à exister dans divers hôtes bactériens. On distingue alors les plasmides à spectre d'hôtes étroit ou large selon le nombre d'hôtes qui peuvent les héberger. Cette propriété est principalement en rapport avec une adaptation particulière des mécanismes de la réplication, ségrégation et maintenance plasmidiques [Jain and Srivastava, 2013; Toukdarian, 2004].

1.2.7 Rôle des plasmides

À travers les différents aspects abordés, aucune distinction majeure entre chromosomes et plasmides n'apparaît, hormis un aspect essentiel ou accessoire des réplicons. Néanmoins, les chromosomes, en tant que partie essentielle du génome bactérien, *définissent* leur hôte. Ainsi, toute spécificité génomique de ceux-ci reflétera l'adaptation de l'organisme bactérien à son écologie et à son mode d'évolution [Bentley and Parkhill, 2004]. Inversement, les éléments plasmidiques peuvent présenter un caractère "égoïste" par l'évolution de stratégies permettant leur existence propre sans forcément apporter une contribution significative aux organismes hôtes [Lili et al., 2010; Thomas, 2004]. Cet aspect est souvent nuancé par différents auteurs arguant qu'un comportement purement égoïste d'un plasmide, se maintenant au fil des générations par simple réplication, maintenance et transfert, ne semble pas viable sur le long terme d'un point de vue évolutif [Slater et al.,

2008; Thomas, 2004]. Diverses stratégies ont été adoptées par les plasmides en diminuant leurs éventuels effets négatifs sur la croissance de l'hôte et/ou en contribuant à lui apporter un avantage évolutif significatif [de la Cueva-Méndez and Pimentel, 2007; Heuer et al., 2008]. Celles-ci incluent des adaptations de leurs mécanismes de réplication, ségrégation, d'incompatibilité, de maintenance, d'addiction génétique et de transfert afin d'optimiser leur stabilisation au sein du génome-hôte et leur transmission inter-génomique. Il existe de nombreux exemples où les plasmides contribuent fortement à l'adaptation de l'organisme bactérien hôte à son environnement en étant, par exemple, porteur de gènes de virulence ou de résistance à des composés tels que les antibiotiques. Enfin, en tant que particule extra-chromosomique auto-réplicative, chaque plasmide possède une dynamique de population spécifique qui dépend de ces mécanismes génomiques et de l'écologie de l'organisme dans lequel celui-ci est présent [Slater et al., 2008].

1.3 Architecture des réplicons : mécanismes structuraux

Il a longtemps été estimé que le nucléoïde bactérien était un amas compact d'ADN sans structure. Les chromosomes bactériens sont en fait organisés en plusieurs superenroulements alignés tels les perles d'un collier, cette structure dépendant de divers complexes protéiques et de petites molécules associées au nucléoïde [Thanbichler, 2010]. Les chromosomes bactériens sont orientés selon leur origine de réplication et le site de terminaison de la réplication, mais également en fonction de leur centromère *parS* (séquence de fixation des protéines ségrégatives). Ils possèdent de plus une orientation spatiale spécifique, les positionnements de leurs origine de réplication et site de terminaison dans la cellule dépendant rigoureusement du cycle cellulaire [Toro and Shapiro, 2010].

1.3.1 Protéines s'associant au nucléoïde

Les ***N**ucleoid **A**ssociated **P**roteins* (NAP) sont une classe de protéines se fixant à l'ADN et intervenant dans la structure spatiale du génome [Dillon and Dorman, 2010]. En agissant au niveau de la structure de l'ADN, ces molécules ont de plus un rôle régulateur de fonctions telles que la réplication, la recombinaison et la maintenance, mais aussi de la réparation et de la transcription de l'ADN [Azam and Ishihama, 1999]. Les principales NAP sont décrites Table 1.2 et leur propriétés des mieux connues sont présentées Table 1.3. Parmi les NAP majoritairement isolées d'*E. coli* HU, IHF, H-NS, StpA et Fis sont les plus abondantes [Johnson et al., 2005]. CbpA, CbpB (aussi connue sous le nom de Rob) et Lrp sont représentées de façon plus minoritaire parmi les bactéries [Johnson et al., 2005].

TABLE 1.2: Principales protéines s'associant au nucléoïde (NAP).

HU	(**H**eat **U**nstable) est une protéine de type histone. Elle semble impliquée dans la compaction de l'ADN et est présente chez la plupart des bactéries. Des homologues HU semblent exister chez les Eucaryotes et Archées. HU est de plus impliquée dans la réplication, la ségrégation et la division cellulaire, en permettant notamment la stabilisation de la protéine DnaA sur *ori*. HU intéragit avec les superenroulements de l'ADN de façon non-spécifique, avec l'ADN simple brin ainsi qu'avec l'ARN [Johnson et al., 2005].
IHF	(**I**ntegration **H**ost **F**actor) est un paralogue de HU et, de même, est en lien avec la condensation de l'ADN ainsi qu'avec la réplication, la ségrégation et la division cellulaire [Johnson et al., 2005]. IHF reconnaît spécifiquement des séquences de 30 à 35 paires de bases (pb). Elle est trouvée chez différentes espèces de Protéobactérie (bactéries Gram-négatif) mais n'est pas décrite chez les bactéries Gram-positif. IHF semble intervenir avec Fis (*cf.* ci-après) au niveau d'*ori* et joue un rôle dans la régulation de l'initiation de la réplication [Johnson et al., 2005].
H-NS	(**H**istone-like **N**ucleoid **S**tructuring protein) est une protéine structurale s'attachant de façon non-spécifique préférentiellement sur des régions riches en A+T, retrouvée chez de nombreuses bactéries Gram-négatif. H-NS contraint les superenroulements *in vitro* et influence la structure de l'ADN localement [Johnson et al., 2005]. C'est un homologue de StpA (*cf.* ci-dessous).
Fis	(**F**actor for **i**nversion **s**timulation) est une protéine structurale jouant différents rôles de régulation (de nombreuses fonctions telles que la réplication et la ségrégation) en s'attachant à des centaines de sites sur l'ADN d'*E. coli* [Browning et al., 2010]. Fis est capable de "tendre" l'ADN et, ainsi, de promouvoir ou d'inactiver différents promoteurs [Dillon and Dorman, 2010].
Lrp	(**L**eucine-responsive **r**egulatory **p**rotein) influence la transcription de 10% des gènes d'*E. coli* en agissant soit comme activateur, soit comme répresseur. En plus d'intervenir dans la régulation des gènes impliqués dans le métabolisme, la virulence ou l'expression du pilus, Lrp influence la structure du nucléoïde [Browning et al., 2010]. Son implication dans le cycle cellulaire d'*E. coli* a été démontré [Corcoran and Dorman, 2009]. Des homologues de Lrp tels que AsnC ou PutR (révélés par des analyses de similarité de séquences avec HMMER ; *cf.* Chapitre 4) sont retrouvés chez l'ensemble des bactéries.
CbpA	(**C**urved-DNA **b**inding **p**rotein textbfA) est un homologue de la protéine DnaJ. CbpA a la capacité de se fixer à l'ADN et est liée au cycle cellulaire. Elle contribue à la croissance à basse température des bactéries et est nécessaire pour un déroulement normal de la division cellulaire. CbpA est décrite chez de nombreuses bactéries [Dillon and Dorman, 2010].
CbpB	(**C**urved-DNA **b**inding **p**rotein **B**) ou **Rob** (**R**ight **o**rigin **b**inding) est une protéine se liant à l'ADN au niveau de sites d'attache localisés à proximité de l'*ori* et de différents promoteurs (dont celui de son gène) et semble de ce fait être un facteur de transcription [Azam and Ishihama, 1999].
Dps	(**D**NA **p**rotection during **s**tarvation protein) est une protéine du cycle cellulaire qui, chez *E. coli*, contribue au compactage de l'ADN et au passage de la phase exponentielle de croissance à la phase stationnaire [Azam and Ishihama, 1999].

StpA (**S**uppressor of **t**d mutant **p**rotein **A**) est un homologue de séquence de H-NS et est de même capable de courber la molécule d'ADN [Azam and Ishihama, 1999]. StpA peut former un hétéro-complexe avec H-NS et possède différentes activités régulatrices, notamment au niveau de la croissance cellulaire [Dillon and Dorman, 2010].

TABLE 1.3: Propriétés des NAP majoritaires des bactéries.
Adapté de [Dillon and Dorman, 2010].

Bactéries Gram négatif

P[a]	**C**[b]	**P**[c]	**T**[d]	**Motif**	**M**[e]	**Pr**[f]
HU	oui	ND	oui	joint à l'ADN double brin ou simple brin ; préférence pour les zones riches en A+T	$\sim 9kDa$	hétérodimère (HUα–HUβ)
IHF	ND	ND	Oui	(A/T)ATCAANNNNTT(A/G)	$\sim 11kDa$	hétérodimère (IHFα–IHFβ)
H-NS	ND	Oui	ND	zone riche en A+T et (TCGATAAATT)	$\sim 15kDa$	homodimère ou hétérodimère (H-NS–StpA)
Fis	Oui	Oui	Oui	zones riches en A ou A+T	$\sim 11kDa$	homodimère
Lrp	Oui	Oui	ND	(T/C)AG(A/T/C)A(A/T)ATT(A/T)T(A/T/G)	$\sim 18kDa$	homodimère
CbpA	ND	ND	ND	ADN courbe	$\sim 33kDa$	monomère
Dps	ND	ND	ND	ND	$\sim 19kDa$	monomère ou dodécamère
StpA	ND	Oui	ND	zone riche en A+T	$\sim 15kDa$	homodimère ou hétérodimère (StpA–H-NS)
MukB	ND	Oui	ND	ND	$\sim 175kDa$	homodimère

Bactéries Gram positif

P[a]	**C**[b]	**P**[c]	**T**[d]	**Motif**	**M**[e]	**Pr**[f]
HU	ND	ND	Oui	ND	$\sim 10kDa$	homodimère
Lrp	Oui	Oui	ND	ND	$\sim 17kDa$	homodimère
MukB	ND	Oui	ND	préférence pour ADN simple brin	$\sim 130kDa$	homodimère

[a] P : nom de la NAP.
[b] C : capacité de la protéine à condenser l'ADN au niveau du motif de fixation.
[c] P : capacité de la protéine à faire des "ponts" au niveau du motif de fixation.
[d] T : capacité de la protéine à tendre l'ADN au niveau du motif de fixation
[e] M : masse moléculaire en kiloDalton.
[f] Pr : promoteur natif.

Ces protéines, étant liées à la structure du nucléoïde, interviennent sur la transcription d'une manière globale. Les effets sur la transcription ne proviennent pas uniquement des

changements du nombre de protéines disponibles au cours des différentes étapes du cycle cellulaire mais dépendent aussi du passage de la fourche de réplication [Browning et al., 2010]. Il existe de plus de nombreuses preuves d'interaction et de régulation entre les NAP aux niveaux géniques et protéiques. Par exemple, il existe une régulation croisée entre IHF, Fis et H-NS au niveau du promoteur de *dps*. H-NS inhibe les promoteurs de *stpA*. *hns* est lui même sous le contrôle de Fis. Lrp auto-régule négativement son propre gène et active *stpA* [Dillon and Dorman, 2010]. Enfin, il est à noter qu'il existe une interaction entre IHF et le super-régulateur CtrA (chez les alphaprotéobactéries) régulant l'initiation de la réplication en changeant l'architecture d'*ori* [Thanbichler, 2010].

1.3.2 Motifs structurels du nucleoïde

La régulation des mécanismes du cycle cellulaire implique dans presque tous les cas connus des intéractions entre éléments *cis* (séquences d'ADN) et *trans* (éléments diffusibles : protéines ou ARN régulateurs). Le cycle cellulaire est donc en quelque sorte reflété dans la séquence du nucléoïde. Les motifs, courtes séquences caractéristiques d'ADN, sont des cibles privilégiées des facteurs de transcription et de structure (*i.e.*, les NAP). Un inventaire non-exhaustif des principaux motifs impliqués dans la réplication, la ségrégation et la maintenance du chromosome bactérien [Touzain et al., 2011] est présenté Tables 1.4 et 1.5.

Table 1.4: Motifs structurels du nucleoïde.

Boîtes DnaA	Ces motifs sont impliqués dans le contrôle de l'initiation de la réplication en permettant la stabilisation de la protéine initiatrice DnaA (*cf.* ci-après). Ces motifs (comme DnaA) sont conservés parmi les bactéries. Ils sont présents à l'*ori* du chromosome ainsi que sur des sites secondaires impliqués dans la séquestration de DnaA. Il existe différents types de boîtes DnaA sur lesquelles se fixent DnaA avec plus ou moins d'affinité selon sa conformation [Mott and Berger, 2007].
chi	Ces motifs (octamériques chez *E. coli*) interagissent avec les recombinases homologues RecBCD qui interviennent dans la réparation de l'ADN. Ces sites sont orientés et permettent de "guider" les recombinases [Spies and Kowalczykowski, 2005]. Ces sites sont très conservés dans toutes les espèces examinées [Touzain et al., 2011].
dif	Ce site, localisé à proximité du site de l'arrêt de la réplication des chromosomes bactériens, permet la fixation et l'action des systèmes de résolution de dimère de réplicon (systèmes Xer). Ces sites de type palindrome sont très conservés parmi les chromosomes bactériens et sont aussi trouvés chez les Archées [Carnoy and Roten, 2009].

GATC Ces motifs de quatre nucléotides interagissent principalement avec Dam et SeqA, deux protéines impliquées dans l'initiation de la réplication ainsi que MutH. Selon leur état méthylé ou non, ils interviennent dans l'identification du brin ADN néo-formé dans les processus de réplication et de réparation de l'ADN. Ils semblent également avoir un rôle dans la ségrégation des chromosomes et sont des séquence cis-régulatrices de gènes. Ces motifs sont stratégiquement localisés par rapport à l'*ori*. La reconnaissance des GATC par Dam semble cependant être limitée aux gamma-protéobactéries [Touzain et al., 2011].

KOPS (Fts**K**-**O**rienting **P**olar **S**equences) Ces motifs orientés dans le sens de la réplication et donc inversés au site de terminaison de la réplication[Kono et al., 2011], guident les processus de résolution de dimère au site *dif* [Bigot et al., 2005]. Ils interviennent dans le guidage des recombinases site-spécifiques XerCD, responsables de la résolution de dimère de chromosomes au site *dif* avec la protéine FtsK, elle-même guidée par les motifs KOPS qui permettent sa fixation selon une orientation donnée.

NBS (**N**oc-**B**inding **S**ites). Ces motifs de 14 pb chez *B. subtilis* sont les sites de fixation de la protéine Noc (Nucleoid occlusion protein) qui protège le chromosome d'une section par une mauvaise position du septum. Ils sont impliqués dans la prévention de l'assemblage de l'appareil moléculaire lié à la division cellulaire. SlmA est un analogue de Noc chez *E. coli* mais présente une séquence différente. Il est donc probable que, tout comme Noc, SlmA se fixe sur des sites particuliers.

oriT Site de coupure des relaxases sur les éléments conjugatifs (§1.7.4). Ces sites peuvent être classés en différents groupes. Un même groupe peut rassembler des sites provenant de plasmides de bactéries Gram-négatif ou Gram-positif, ce qui suggère une origine commune à la conjugaison des éléments génétiques [Lawley et al., 2004].

parS Ce site est l'homologue bactérien du centromère. Il stimule la ségrégation des chromosomes néo-formés par l'interaction avec ParA et ParB, des analogues du cytosquelette eucaryotique [Livny et al., 2007]. Les motifs *parS* sont des palindromes de 16 pb (chez *Bacillus subtilis*) et sont situés, en un ou deux exemplaires, à proximité de l'*ori*. Ceux-ci, tout comme le système ParA/ParB, sont très conservés dans le domaine bactérien à l'exception de certaines gamma-protéobactéries (Enterobactéries, dont *E. coli*) qui, elles, utilisent similairement le site *migS* [Livny et al., 2007; Mierzejewska and Jagura-Burdzy, 2012].

ram (**Ra**cA binding **m**otifs) Ces sites sont impliqués dans l'accrochage de l'*ori* aux pôles de la cellule *via* RacA lors de la sporulation chez *B. subtilis*.

ter (pour terminaison) Ces sites font 23 pb de long et sont localisés dans la région opposée à l'*ori*. Ils sont impliqués dans la terminaison de la réplication. Chez *E. coli*, ce sont les sites de fixation de la protéine Tus qui intervient dans la déstabilisation des fourches de réplication et l'arrêt de la réplication. Ils sont faiblement conservés parmi les génomes bactériens.

TABLE 1.5: Caractéristiques des principaux motifs trouvés chez les bactéries.
Adapté de [Touzain et al., 2011].

Nom	**Consensus**	**Nombre**	**Protéine**	**Fonction**
Boîte DnaA	TTATNCACA (*E. coli*)	107	DnaA	Initiation de la réplication
	TTATNCACA (*B. subtilis*)	211		
GATC	GATC (*E. coli*)	19.120	Dam, SeqA, MutH	Identification du brin néo-synthétisé
ter	GN(A/G)NGTTGTAA(C/T)(T/G)A (*E. coli*)	10	Tus/ Rtp	Terminaison de la réplication
	(G/T)(A/C)ACT(A/G)AN(A/T)(A/G) (A/C/T)(A/T)(T/C)(T/A)(A/G)T et (T/A)(A/G)TG(T/A)AC(C/T)AAA T(G/A/T)TT(C/T) (*B. subtilis*)	7-8		
Chi	GCTGGTGG (*E. coli*)	1.008	RecBCD/ AddAB	Réparation des cassures double-brin
	GNTGGWGG (*Haemophilus influenzae*)	408		
	AGCGG (*B. subtilis*)	11.381		
	GAAGGGG (*Staphylococcus aureus*)	339		
	GCGCGTG (*Lactococcus lactis*	187		
parS	(T/C)GTT(T/A/C)CA(C/T)(G/A) TG(A/G/T)AAC(A/G) (*B. subtilis*)	10	SpoOJ	Ségrégation d'*ori*
migS	ATTTTTGCGGGTACTCAGCAAAATT (*E. coli*)	1	inconnue	Ségrégation d'*ori*
ram	TGNCGCCGGCGNCA (*B. subtilis*)	923	RacA	Ségrégation d'*ori* lors de la sporulation
KOPS/ SRS	GGGNAGGG (*E. coli*)	366	FtsK	Ségrégation du chromosome

1.3.2.1 NAP et motifs structurels chez les plasmides

Tout comme les chromosomes, les plasmides possèdent une structure dont une partie est contrainte et maintenue par différents mécanismes [Higgins and Vologodskii, 2004]. Le spectre d'hôtes des plasmides est lié à leurs interactions avec les protéines structurales des hôtes (notamment IHF et Fis) [Del Solar et al., 1996; Toukdarian, 2004]. De nombreux NAP et les mécanismes impliqués dans la structure et la régulation des chromosomes ont donc également un rôle dans la structure des plasmides. Par exemple, IciA, Fis, IHF, HU interviennent dans la régulation de l'initiation de la réplication de certains plasmides [Del Solar et al., 1998; Krüger and Rakowski, 2004]. Fis se fixe à certains plasmides [Rimsky and Travers, 2011] et différents plasmides transmissibles codent pour un homologue de H-NS [Browning et al., 2010]. Des boîtes DnaA ont été identifiées au niveau de l'*ori* de différents plasmides (*cf.* §1.4.1) et des homologies de séquence existent entre les séquences centromériques plasmidiques et chromosomiques [Livny et al., 2007; Mierzejewska and Jagura-Burdzy, 2012]. Les plasmides semblent cependant posséder certaines spécificités structurales, telles que des origines de réplication organisées en itérons (motifs spécifiques permettant l'attachement des protéines initiatrices Rep) et des homologues des NAP chromosomiques et/ou de motifs structurels spécifiques.

1.4 Réplication des réplicons

La réplication chez les Eucaryotes, Archées et Bactéries présentent des similitudes : elle débute avec la fixation au niveau d'une région spécifique de l'ADN (origine) de la protéine initiatrice, ce qui provoque l'ouverture de la molécule double-brin et l'établissement d'un complexe de réplication. La réplication des chromosomes doit s'effectuer une seule fois durant le cycle cellulaire sous peine de létalité pour la cellule. La réplication est suivie d'une phase de ségrégation du matériel génomique néo-formé et de partition dans les deux cellules filles, chacune récupérant un complément génomique (Figure 1.2). Ces étapes sont sous le contrôle de différents mécanismes de maintenance coordonnant leurs déclenchement et inhibition en rapport avec le cycle cellulaire [O'Sullivan, 2011; Thanbichler, 2010]. La duplication des plasmides suit les mêmes processus, ceux-ci pouvant cependant posséder des mécanismes de régulation spécifiques.

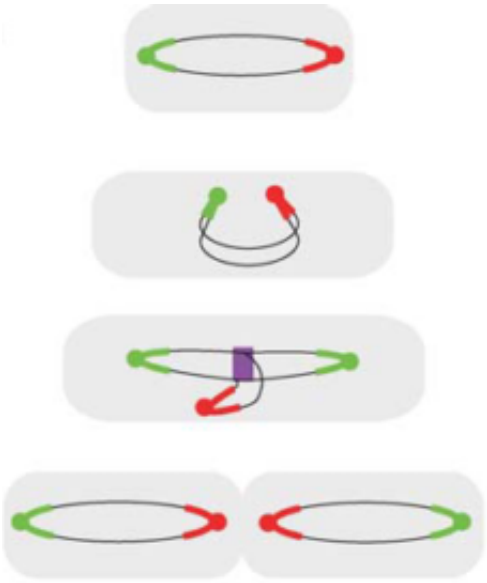


FIGURE 1.2: Représentation schématique de la réplication du chromosome bactérien.
Vert : *ori*. Rouge : sites de terminaison. Violet : réplisome. Adapté de [Ghosh et al., 2006].

Dans la réplication de tout réplicon, trois phases peuvent être distinguées :

- L'initiation qui correspond à l'ouverture de l'*ori* par des protéines initiatrices.
- L'élongation ou assemblage du brin néo-formé par les ADN-polymérases.
- La terminaison qui est la relaxation des complexes de réplication pouvant s'accompagner de la résolution de dimère.

La réplication chez les chromosomes bactériens est conservée et suit globalement le modèle décrit chez *E. coli*, alors qu'il existe trois types de réplication dans le cas des plasmides [Del Solar et al., 1998] :

- la réplication thêta, similaire à la réplication chromosomique,
- la réplication par rotation de cercle (RC),

- la réplication par déplacement de brin (SD).

Parmi les plasmides à réplication de type thêta, on peut différencier les plasmides à itérons, sites spécifiques d'interaction avec les protéines Rep au niveau de leur *ori*, et les plasmides de type "DnaA-like" [Petersen et al., 2011], des autres plasmides.
Les mécanismes et protéines majeurs impliqués dans la réplication, la ségrégation et le cycle cellulaire du génome bactérien sont résumés ci-dessous. La littérature existante fait majoritairement référence à quelques organismes modèles seulement, les principaux étant *E. coli* (gamma-protéobactérie), *Caulobacter crescentus* (alpha-protéobactérie) et *Bacillus subtilis* (firmicute).

1.4.1 Origine et initiation de la réplication

Toutes les cellules des trois domaines de la vie possèdent des mécanismes de régulation contrôlant la réplication durant la phase d'initiation [Clark and Maaløe, 1967]. Les protéines majeures impliquées dans l'initiation de la réplication des réplicons sont présentées Table 1.6. Sont ensuite détaillés la structure des origines de réplication, le déroulement et la régulation de l'initiation.

Table 1.6: Principales protéines impliquées dans l'initiation de la réplication.

DnaA	protéine s'attachant à l'ADN de façon spécifique. C'est un acteur principal de la cascade d'événements initiant la réplication des chromosomes bactériens et de certains plasmides [Petersen et al., 2011]. Ces événements incluent la reconnaissance de l'origine (*ori*), son ouverture et l'attachement d'hélicases [Higgins, 2005]. DnaA est aussi un facteur de transcription [Messer, 2002]. On estime que des homologues de DnaA existent chez toutes les espèces bactériennes [Messer, 2002; Yoshikawa and Ogasawara, 1991].
DnaB	l'hélicase réplicative chez les bactéries. Elle est composée de six sous-unités et catalyse la séparation des brins de l'ADN [O'Donnell et al., 2013]. De même que pour DnaA, on considère que chaque organisme bactérien dispose d'une hélicase réplicative. Elle est de plus retrouvée dans les trois domaines du vivant.
DnaC	paralogue de DnaA. C'est un facteur supplémentaire permettant l'attachement et la stabilisation de DnaB à *ori* [Mott and Berger, 2007].
IciA	(**Inhibitor** of **c**hromosome **i**nitiation) membre de la famille des facteurs de transcription LysR, très répandu chez les bactéries Gram négatif. IciA agit en tant qu'antagoniste de DnaA en inhibant l'initiation de la réplication au niveau d'*ori* [Dillon and Dorman, 2010].
DnaG	primase qui synthétise de courts fragments d'ARN, ou brins d'Okazaki, servant de points d'initiation pour la synthèse d'ADN [O'Donnell et al., 2013].
Dam	(**D**NA **a**denine **m**ethylase) méthyle les motifs GATC au niveau de l'adénine et participe à la régulation de l'initiation.

SeqA (**Seq**uestration **A** protein) régule l'initiation de la réplication en se fixant aux motifs GATC hémiméthylés au niveau d'*ori*. L'origine néo-formée est ainsi séquestrée, empêchant un nouvel amorçage de la réplication par DnaA.

Hda Homologue de DnaA. Elle intervient dans la régulation de DnaA chez *E. coli*. Elle interagit avec l'ADN polymérase III, ce qui stimule l'activité de DnaA et contribue à l'ouverture de l'ADN au niveau d'*ori*. Des orthologues de Hda ont été trouvés uniquement chez les gamma-protéobactéries [Zakrzewska-Czerwińska et al., 2007]. Chez *B. subtilis*, c'est la protéine YabA qui joue ce rôle [Mott and Berger, 2007].

SSB (**S**ingle **S**trand **B**inding proteins) En se fixant sur l'ADN mono-brin généré par l'ouverture de l'*ori*, ces protéines stabilisent le complexe d'initiation [O'Donnell et al., 2013].

DiaA (**D**NA **i**nitiator-**a**ssociating factor) protéine découverte relativement récemment chez *E. coli*. Elle se fixe à DnaA et est impliquée dans la synchronisation de l'initiation [Katayama et al., 2010].

Rep Cette dénomination fait référence de façon générique aux protéines impliquées dans l'initiation de la réplication des plasmides. Elles sont apparentées par leur séquence aux protéines impliquées dans la conjugaison (Tra et Mob) [Del Solar et al., 1998] et sont retrouvées sur la plupart des plasmides dont la séquence complète a été réalisée. Elles peuvent comporter des domaines fonctionnels similaires [Del Solar et al., 1998], suggérant une origine commune. Tout comme DnaA avec le chromosome, les protéines Rep intéragissent avec les *ori* plasmidiques par la reconnaissance de motifs spécifiques. La désignation "Rep" englobe les protéines initiatrices nécessaires pour les trois types de réplication plasmidique bien qu'elles puissent correspondre à des protéines différentes avec des fonctions distinctes. Généralement les plasmides de type thêta codent pour un seul initiateur protéique, RepA, TrfA ou RepE, qui active ou inhibe la réplication selon sa configuration (dimère ou monomère) [Krüger and Rakowski, 2004]. Les plasmides de type SD codent pour trois protéines Rep : RepA (hélicase), RepB (primase) et RepC (facteur stabilisateur de l'hélicase de type DnaC) [Del Solar et al., 1998]. Les Rep des plasmides de type RC sont très conservées, et contiennent deux domaines spécifiques : le domaine *dso* de reconnaissance de l'origine et le domaine de coupure [Khan, 2005]. Ces protéines possèdent un résidu tyrosine qui est impliqué dans la coupure de l'ADN [Khan, 2005]. Elles recrutent une hélicase de l'hôte, PcrA, qui possède des homologies avec l'hélicase Rep d'*E. coli*.

CtrA (**C**ell cycle **t**ranscriptional **r**egulator A) régulateur maître, caractérisé chez *C. crescentus*. CtrA contrôle de nombreuses fonctions du cycle cellulaire et agit notamment sur les gènes *ftsZ, ftsA* et *ftsQ* (*cf.* ci-après). Des homologues de CtrA semblent présents uniquement chez les alpha-protéobactéries [Brilli et al., 2010; Thanbichler, 2010].

DivK (cell **div**ision response regulator **K**) régulateur antagoniste de CtrA lorsque il est activé [Brilli et al., 2010].

YabA inhibiteur de DnaA chez *B. subtilis*. YabA forme un complexe avec DnaA et l'ADN polymerase III (*cf.* ci-après) et limite le nombre de protéines initiatrices disponibles [Katayama et al., 2010]. YabA est retrouvée chez d'autres bactéries Gram-positif [Mott and Berger, 2007].

SirA et Spo0A | (**S**porulation **i**nhibitor of **r**eplication protein **A** et **S**porulation stage **0** protein **A**, respectivement) protéines impliquées dans la séquestration d'*ori* chez *B. subtilis* et ses proches voisins taxonomiques seulement.

1.4.1.1 Structure des origines de réplication

L'origine de réplication d'un chromosome bactérien typique est une courte séquence nucléotidique (250 pb chez *E.coli* ; Figure 1.3), organisée en une région riche en Adénine et Thymine et en différents motifs structuraux [Rajewska et al., 2012; Robinson and Bell, 2005].

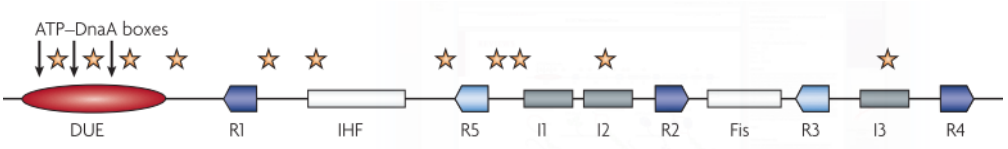


FIGURE 1.3: Origine de réplication de *E. coli*. Adapté de [Mott and Berger, 2007].

DUE : DNA Unwinding Element, riche en bases A+T. R1, R2, R3, R4 : boîtes DnaA orientées. Motifs présentant une affinité forte pour DnaA : bleu sombre, et faible : bleu clair. Rectangles blancs : sites de fixation de IHF et Fis. Étoiles : motifs GATC. Rectangles gris : sites I de fixation préférentielle de DnaA-ATP. Flèches : quatrième classe de motifs de fixation de DnaA-ATP exclusivement, dans DUE.

Sa proximité avec certains gènes engendre plusieurs systèmes de régulation. La plus importante interaction est avec DnaA, au niveau des boîtes DnaA qui structurent l'origine de réplication par leur type et leur orientation et permettent l'ouverture d'*ori* au cours d'un changement de conformation lors de la fixation de DnaA [Mott and Berger, 2007]. La région riche en bases A et T (DNA Unwinding Element ; DUE) est le site d'ouverture proprement dit. Relativement moins d'énergie sera nécessaire à son ouverture de par sa richesse en paires A-T (2 liaisons covalentes) en comparaison à une région d'ADN comprenant des appariements G-C (3 liaisons covalentes). Cette région contient de plus, sur le chromosome d'*E. coli*, trois 13-mères caractéristiques organisés en tandem, impliqués dans l'activité de DnaA [Mott and Berger, 2007]. D'autres motifs structurels de cette région participent à la régulation de l'initiation, tels que les motifs d'attache de Fis et IHF et les motifs GATC. L'organisation des *ori* des chromosomes d'autres bactéries présentent de nombreuses similarités avec l'*ori* d'*E.coli* et respectent la structure DUE + motifs spécifiques (boîtes DnaA, site de méthylation de Dam, etc) (Figure 1.4).

La structure des *ori* plasmidiques présente certaines spécificités :

- La structure des *ori* des plasmides à réplication théta présente une organisation similaire à celles des chromosomes : DUE + motifs structuraux (Figure 1.4). De nombreuses origines plasmidiques comportent des boîtes DnaA [Rajewska et al., 2012], ce qui indique l'existence d'une interaction forte entre des régulateurs de l'hôte et la réplication plasmidique [Krüger and Rakowski, 2004]. Les *ori* plasmidiques peuvent également posséder des motifs spécifiques organisés en tandem, les itérons, qui permettent la fixation des protéines Rep et ainsi l'ouverture d'*ori*.

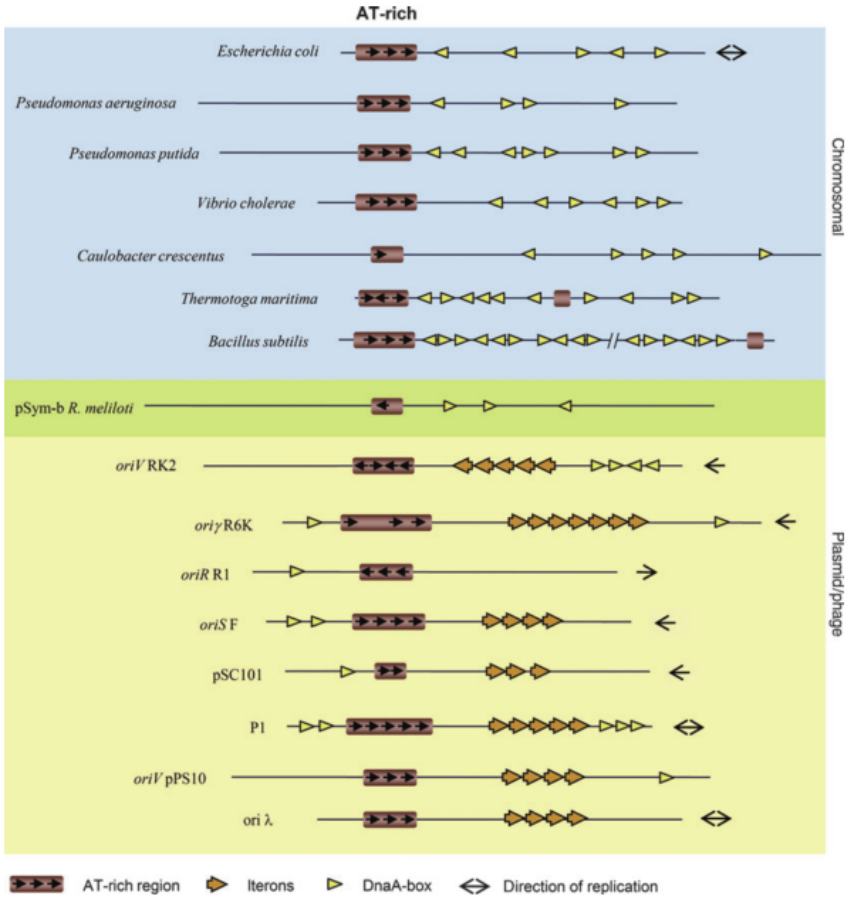


FIGURE 1.4: Diversité des origines de réplication des réplicons bactériens chromosomiques et plasmidiques. Adapté de [Rajewska et al., 2012].

- L'origine de réplication chez les plasmides de type RC est un peu particulière car elle comporte deux origines : *dso* (**d**ouble **s**trand **o**rigin) et *sso* (**s**ingle **s**trand **o**rigin). La première est le lieu d'ouverture de l'ADN double brin. Elle comprend deux sites spécifiques : *nick*, lieu de la coupure de l'ADN, et *bind*, lieu de fixation de la protéine Rep. C'est à son niveau que s'amorce la réplication d'un des deux brins. L'autre origine, *sso*, est l'endroit où est initiée la réplication de l'autre brin [Khan, 2005].
- Les plasmides SD sont majoritairement les plasmides de la famille IncQ [Loftie-Eaton and Rawlings, 2012]. Leur origine est structurée en trois itérons correspondant au site de fixation de RepC, deux régions riches en G+C et A+T, respectivement, et deux sites d'initiation simple brin : *ssiA* et *ssiB* (**s**ingle **s**trand **i**nitiation A et B).

1.4.1.2 Déroulement de l'initiation

- Dans le modèle classique de l'initiation de la réplication du chromosome, l'attachement de plusieurs DnaA sur les boîtes DnaA d'*ori* provoque une distorsion de l'ADN et conduit à son ouverture. Ce phénomène est suivi de la formation du complexe d'initiation (*orisome*), et de l'action de l'hélicase sur l'ADN ouvert [Robinson and Bell, 2005]. Chez *E.coli*, Fis initialement présent est déplacé, ce qui permet la

fixation de IHF et la formation d'un complexe protéique : le *réplisome* [Mott and Berger, 2007; Zakrzewska-Czerwińska et al., 2007]. L'ouverture est stabilisée par la fixation de protéines SSB qui protègent l'ADN simple brin.

- L'initiation de la réplication thêta des plasmides est assez similaire à celle du chromosome bactérien : la fixation des protéines Rep sur les itérons provoque un changement de conformation de l'origine ce qui entraîne son ouverture. Des facteurs additionnels (DnaA, IHF, Fis, IciA, SeQ) peuvent intéragir avec Rep ou se fixer à l'*ori* afin de stabiliser/déstabiliser le complexe [Krüger and Rakowski, 2004].
- Chez les plasmides RC l'ouverture de l'ADN s'effectue au niveau du site *nick* du site *sdo* par fixation de la protéine Rep. Rep recrute ensuite une hélicase spécifique de l'hôte, PcrA (**P**lasmid **c**opy number **r**eduction protein **A**), qui étend l'ouverture. Un manteau de protéines SSB stabilise un des brins de l'ADN pendant que le complémentaire de l'autre brin est synthétisé par l'ADN polymérase III de l'hôte. La réplication du deuxième brin commence au site *sso* et fait également intervenir la machinerie réplicative de l'hôte : ADN polymérase I et III, ADN gyrase et ADN ligase [Khan, 2005].
- L'initiation de la réplication des plasmides SD commence par la fixation de RepC au niveau des itérons, ce qui induit une rupture de la structure de l'origine et conduit à son ouverture. RepA pénètre alors dans l'ouverture et catalyse le déroulement de l'ADN. Lorsqu'ils sont à découvert, les sites *ssiA* et *ssiB* sont reconnus par RepB qui permet la fixation de l'ADN polymérase III et le début de la réplication grâce aux amorces synthétisées par RepB [Loftie-Eaton and Rawlings, 2012].

Contrairement à certains plasmides à réplication thêta, les plasmides SD et RC nécessitent une intervention réduite des protéines de l'hôte. Il est alors intéressant de constater qu'au final, **l'initiation de la réplication du chromosome n'est qu'un cas particulier de celle des plasmides thêta**.

1.4.1.3 Régulation de l'initiation

Les modèles classiques de régulation de l'initation de la réplication impliquent majoritairement deux types de processus selon leur cible :
– La séquestration, la déstabilisation ou l'occupation d'*ori* et de ses motifs structuraux.
– L'inactivation, la séquestration ou la régulation des protéines initiatrices, Rep et DnaA.

L'initiation de la réplication du chromosome est très précisément régulée pour garantir qu'une unique réplication du chromosome aura lieu au cours d'un cycle cellulaire.

- Les mécanismes de séquestration de l'origine de réplication du chromosome chez *E. coli* font intervenir les motifs GATC (GANTC chez *B. subtilis*) et les protéines Dam qui méthylent ces sites au niveau de leur adénine. Avant initiation de la réplication, les sites GATC de l'origine sont doublement méthylés sur les brins direct et indirect (GATC étant un palindrome, si on considère son complémentaire). Juste après l'initiation, ces sites se retrouvent hémiméthylés car le brin néo-synthétisé n'a

pas encore été soumis à l'action de Dam. Cette hémiméthylation conduit à la fixation de SeqA, ce qui empêche la fixation de DnaA au niveau de la nouvelle origine [Krüger and Rakowski, 2004; Mott and Berger, 2007]. La séquestration de l'*ori* par SeqA et Dam semble être une caractéristique des Entérobactéries, mais divers mécanismes de séquestration existent pour d'autres bactéries [Zakrzewska-Czerwińska et al., 2007]. Chez *B. subtilis*, la séquestration d'*ori* se fait par deux protéines non homologues de SeqA, Spo0A et SirA [Katayama et al., 2010].

- La régulation de DnaA chez *E.coli* implique aussi la titration des protéines au niveau d'une séquence caractéristique, le locus *datA*, avec pour effet de réduire le nombre de DnaA actives disponibles.
- Le mécanisme RIDA (Regulatory inactivation of DnaA) [Mott and Berger, 2007] permet le passage de la forme active de DnaA, DnaA-ATP, à la forme inactive, DnaA-ADP, par l'intervention des protéines HdA et d'une des sous-unités de l'ADN polymérase III chez *E. coli* [Katayama et al., 2010]. Ces mécanismes semblent aussi exister chez d'autres bactéries [Zakrzewska-Czerwińska et al., 2007].
- DnaA a aussi un rôle de facteur de transcription en se fixant sur les promoteurs de certains gènes. Elle exerce aussi une auto-inhibition de sa synthèse en se fixant au promoteur de son gène [Zakrzewska-Czerwińska et al., 2007].

Différents mécanismes de régulation de l'initation sont spécifiques des plasmides.

- Des mécanismes de séquestration d'*ori* existent également chez les plasmides. Un exemple en est le *handcuffing* de l'origine de réplication des plasmides à réplication thêta et à itérons. Les *ori* des deux plamides néo-formés se lient *via* les protéines Rep fixées, empêchant leur accès [Krüger and Rakowski, 2004].
- Le contrôle de la disponibilité en protéines Rep chez les plasmides dépend notamment de l'auto-régulation de la transcription des gènes *rep*. Il peut aussi passer par la structure-même de l'*ori* qui peut titrer Rep grâce à ses itérons ou des sites annexes [Krüger and Rakowski, 2004]. Certaines protéines initiatrices Rep, activatrices dans leur forme monomérique, peuvent former des dimères et alors devenir inhibitrices de la réplication [Cervantes-Rivera et al., 2011; Krüger and Rakowski, 2004]. L'équilibre thermodynamique étant plutôt en faveur des dimères, l'introduction d'un plasmide dans un hôte qui abrite déjà un plasmide utilisant la même protéine Rep aura tendance à ne pas pouvoir se répliquer, l'initiation étant directement bloquée par les dimères de protéines Rep des plasmides présents. Ainsi les protéines Rep interviennent aussi dans les mécanismes dit d'"incompatibilité plasmidique".
- Des inhibitions par intervention d'ARN anti-sens agissant au niveau de la régulation de l'initiation plasmidique ont été caractérisées [Brantl, 2004]. L'inhibition intervient majoritairement dans le blocage de la traduction de l'ARNm des protéines activatrices Rep (par exemple, chez le plasmide R1 d'*E. coli*) ou en se fixant au niveau de leurs cibles. Dans le cas des plasmides de type "RepABC", le gène de l'activateur de l'initiation RepC étant inclus dans un opéron regroupant *repA* et *repB* (homologues de *parA* et *parB*, respectivement), la synthèse de RepC peut être pseudo-auto-inhibée par RepA et/ou RepB [Pinto et al., 2012], ou inhibée par un

ARN antisens dont le gène est présent à l'intérieur même de l'opéron [Cervantes-Rivera et al., 2011]. Enfin, de nombreuses protéines de l'hôte (DnaA, IHF, Fis) peuvent intervenir dans la régulation des gènes *rep* ou participer à l'inactivation des protéines Rep, ainsi que dans l'activation/inactivation des *ori* plasmidiques [Krüger and Rakowski, 2004].

1.4.2 Élongation

Après la formation du replisome, l'ADN est répliqué bidirectionnellement chez les chromosomes et la majorité des plasmides à réplication thêta, et unidirectionnellement chez les autres, les plasmides à réplication RC et SD et certains plasmides à réplication thêta. Les protéines clé formant les complexes de réplication organisés aux deux fourches de réplication, sont les suivantes :
- une hélicase faisant passer l'ADN du stade double-brin au stade mono-brin,
- des molécules stabilisatrices de l'ADN mono-brin (SSB),
- des primases synthétisant des amorces ARN nécessaires à la formation des fragments d'Okazaki,
- des polymérases synthétisant l'ADN et/ou remplaçant l'ARN par de l'ADN,
- des systèmes de correction d'erreur,
- des ligases liant les différents fragments synthétisés.

Deux types de protéines additionnelles sont nécessaires au bon fonctionnement des polymérases : des protéines d'attache à l'ADN (pinces), qui forment généralement un anneau glissant autour de l'ADN, et des protéines permettant l'établissement des protéines pinces sur l'ADN. Les principales protéines impliquées dans l'élongation sont présentées Table 1.7. Une bonne revue des différents mécanismes moléculaires impliqués dans l'élongation peut être trouvée dans [Johnson et al., 2005].

Table 1.7: Principales protéines impliquées dans l'élongation.

holoenzyme, ADN polymérase III	L'ADN polymerase III est un complexe comprenant différentes protéines (10 chez *E. coli*), incluant les polymérases cœur, la pince glissante et cinq sous-unités responsables du chargement de la pince sur l'ADN. Ces protéines ont été plus particulièrement détaillées chez les bactéries Gram négatif (*E. coli* surtout) mais semblent être retrouvées chez l'ensemble des bactéries ainsi que chez les Archées [O'Donnell et al., 2013].
Pol III core	Ces protéines interviennent dans les fonctions polymérase (**DnaE**) et 3'-5' exonucléase (**DnaQ**).
DnaN	Pince circulaire de l'ADN polymérase III.
Complexe d'attache de la pince	Chez *E. coli*, cinq sous-unités sont responsables du chargement de la pince : **DnaX** (partie mobile), **HolA** (ouverture de la pince), **HolB** (partie fixe), **HolC** (protéine de transfert) et **HolD** (stabilisateur).
PolA	ou ADN polymérase I. Enlève les amorces ARN par sa fonction exonucléase.

DNA ligase I	Lie les fragments d'Okazaki en un seul fragment continu.
GyrA et GyrB	protéines de type topoisomérase. Elles ont pour rôle de relaxer les super-enroulements créés dans l'ADN lors de la réplication et par l'action des hélicases. Les topoisomérases peuvent être classées en deux catégories selon qu'elles agissent sur l'ADN double ou simple brin. GyrA et GyrB sont les deux sous-unités de la topoisomérase II d'*E. coli* et agissent sur l'ADN double brin.

Une particularité de la réplication des plasmides SD, est qu'en plus d'être unidirectionnelle, il n'y a pas de production de fragment d'Okazaki pendant celle-ci. Les réplications SD et RC ont de plus la particularité de générer, durant la réplication, un intermédiaire d'ADN simple brin. Celui-ci étant hautement instable, ces types de réplication sont limités aux petits réplicons.

1.4.3 Terminaison de la réplication et résolution de dimère de réplicon

1.4.3.1 Mécanismes de terminaison de la réplication

Trois modèles décrivent actuellement la terminaison de la réplication des réplicons bactériens [Kono et al., 2012] :
- le modèle ***fork collision*** (collision de fourches) où la réplication bidirectionnelle s'interrompt lorsque les réplisomes des deux fourches de réplication se rencontrent.
- le modèle ***fork trap*** (piégeage de fourche) impliquant des associations ADN/protéine de type *ter*/Tus qui entravent la progression de la polymérase à des sites spécifiques. Une protéine (Tus chez *E. coli*, RTP (**R**eplication **T**erminaison **P**rotein) chez *B. subtilis* [Kono et al., 2012]) se fixe sur l'ADN de façon site-spécifique et intéragit avec les protéines du réplisome afin de les déstabiliser [Johnson et al., 2005; Kono et al., 2012].
- le modèle ***dif-stop***, contrairement aux deux précédents, implique une terminaison de la réplication à un site unique et précis.

Le modèle type *ter*/Tus a été caractérisé pour le chromosome d'*E. coli*. La région de la terminaison est bi-polarisée par une distribution de motifs *ter*, orientés selon le sens de la réplication, de part et d'autre du site *dif*. La protéine Tus n'est pas conservée dans le domaine bactérien et son homologue fonctionnel chez *B. subtilis*, RTP, diffère tant au niveau structurel que par sa séquence, ce qui suggère une évolution relativement récente du modèle *fork trap* [Kono et al., 2012]. Les chromosomes ne possédant pas d'homologues fonctionnels des protéines *Tus* (*e.g.*, Firmicutes), ainsi que les plasmides à réplication thêta, semblent posséder un modèle d'arrêt de la réplication de type *fork collision* [Kono et al., 2012]. Les plasmides se répliquant de façon unidirectionnelle n'utilisent pas d'appareil de terminaison ni ne suivent le modèle par collision de fourches.
Dans la terminaison de la réplication des plasmides de type RC, les protéines Rep semblent impliquées en promouvant une coupure de l'ADN au niveau du site d'ouverture *dso*, ce qui libère un réplicon néo-formé ainsi qu'un intermédiaire simple brin [Del Solar et al., 1998; Khan, 2005]. Chez les plasmides SD la réplication finit de même au site d'ouverture, la réplication étant monodirectionnelle [Loftie-Eaton and Rawlings, 2012].

Les principales protéines jouant un rôle dans la terminaison de la réplication sont présentées Table 1.8.

TABLE 1.8: Principales protéines impliquées dans la terminaison de la réplication.

ParC	Sous-unité A de la topoisomérase IV. Trouvée chez *E. coli* et *B. subtilis* [Barnes et al., 2003].
ParE	Sous-unité B de la topoisomérase IV. Trouvée chez *E. coli* et *B. subtilis* [Barnes et al., 2003].
FtsK/SpoIIIE/ Tra	FtsK (**F**ilamenting **t**emperate **s**ensitive protein **K** ; SpoIIIE chez *B. subtilis*) Translocase essentielle impliquée dans le cycle cellulaire et coordonnant les dernières étapes de la cytokinèse chez *E. coli* [Graham et al., 2010] en intéragissant avec **ParC** et **XerD** [Barre et al., 2000]. Sa structure héxamérique entoure l'ADN et interagit avec **FtsZ, FtsQ, FtsL** et **FtsI**, autres protéines impliquées dans le cycle cellulaire. Cette famille de translocases est très conservée chez les bactéries (sauf les Cyanobactéries) [Bigot et al., 2007]. **Tra**, translocase trouvée chez certains éléments mobiles et impliquée dans la conjugaison, appartient à la même famille protéique [Bigot et al., 2007].
Tus	Cette protéine se fixe sur les motifs *ter* et déstabilise les protéines du réplisome lorsque celui-ci est à proximité d'un complexe Tus-*ter*. Elle est présente chez *E. coli* et quelques Entérobactéries proches. Ni Tus, ni *ter* ne sont conservés parmi les chromosomes bactériens.
Recombinases site-spécifiques	*cf.* ci-dessous.

Une des caractéristiques essentielles des sites de terminaison de la réplication chez les bactéries est qu'ils sont directement liés aux mécanismes moléculaires impliqués dans la résolution de dimère de réplicon.

1.4.3.2 Résolution de dimère au niveau du site de terminaison

Au cours de la réplication des réplicons chromosomiques ou plasmidiques, des dimères peuvent apparaître, où les deux intermédiaires de réplication ne forment qu'une seule molécule *via* des processus de recombinaison homologue [Johnson et al., 2005]. La formation d'un dimère altère non seulement la ségrégation active des chromosomes et plasmides, mais perturbe également la réplication. Un multimère ayant plusieurs origines de réplication aura tendance à être sur-répliqué, ce qui peut conduire à l'épuisement de l'espace et des ressources disponibles de l'hôte [Hallet et al., 2004]. Dans le cas des plasmides, il y a multimérisation du plasmide jusqu'à ce que le nombre de molécules disponibles lors de la division cellulaire ne soit pas suffisante pour assurer sa stabilité [Summers and Sherratt, 1984]. Ces phénomènes ne sont pas marginaux ; chez *E. coli*, 10 à 15% des réplications entraînent la formation de dimère [Pérals et al., 2000].
La résolution de dimère de chromosomes ou de plasmides requiert l'S (intervention d'une

machinerie moléculaire dédiée impliquant des recombinases spécifiques, dont les principales représentantes sont le couple de protéines XerC/XerD. Ces recombinases agissent au niveau d'un site spécifique (site *dif* des chromosomes) situé au niveau de la région de la terminaison de la réplication. Pour les plasmides, il existe différentes familles de recombinases qui présentent des mécanismes distincts (détaillées plus loin). Les sites de recombinaison sont eux-aussi différents de ceux des chromosomes [Hallet et al., 2004]. Contrairement au processus de recombinaison homologue, les systèmes de résolution de dimère impliquent une seule étape de recombinaison site-spécifique, indépendamment du cycle cellulaire pour les plasmides [Hallet et al., 2004] ou faisant intervenir FtsK pour les chromosomes.
Ces systèmes dédiés sont bien conservés parmi les chromosomes bactériens ainsi que pour de nombreux plasmides [Thomas, 2004].

1.4.3.3 Décaténation des régions terminales par les topoisomérases

Un autre obstacle à la séparation réussie des deux réplicons néo-formés est l'enchevêtrement des deux régions terminales [Thanbichler, 2010]. Les mécanismes impliqués dans la décaténation des deux réplicons font aussi intervenir FtsK qui interagit directement avec ParC et ParE, les deux sous-unités de la topoisomérase IV, impliquée dans la résolution des super-enroulements. En stimulant l'interaction de ParC et ParE entre la fin de la réplication et la séparation des cellules, FtsK permet l'activation de la topoisomérase IV [Thanbichler, 2010].

1.5 Partition active des réplicons

Après qu'un réplicon a été correctement répliqué, chacun des deux exemplaires obtenus doit être ségrégé dans une des deux cellules fille en formation. Cette ségrégation peut être passive comme, par exemple, dans le cas des petits plasmides à taux de copie élevé [Ebersbach and Gerdes, 2005] où les réplicons sont transmis de façon aléatoire à l'une des cellules fille. Dans le cas des réplicons à faible taux de copie, de grande taille et/ou d'une relative importance pour la vie de la bactérie, des mécanismes moléculaires sont nécessaires pour assurer une ségrégation réussie et la stabilité du matériel génomique au cours des générations. Il existe de grandes similarités entre les différents systèmes moléculaires de **partition** permettant une ségrégation active, présents chez les réplicons bactériens [Funnell and Slavcev, 2004]. Les acteurs majoritaires de ces systèmes sont les protéines de type **ParA** (ParA-*like*), **ParB** (ParB-*like*), ainsi que la séquence de type centromérique ***parS*** (Table 1.9).

TABLE 1.9: Principales protéines impliquées dans la ségrégation des réplicons.

MRP	protéine fixant l'ATP, impliquée dans la ségrégation des chromosomes.
ParA/ SopA/ ParM	Par commodité ces protéines seront désignées sous l'appellation : ParA-*like* et les gènes les codant, *parA-like*. Les protéines ParA-*like* peuvent agir en tant que répresseurs des gènes *parA* et/ou *parB*. Ce sont des NTPases qui utilisent l'énergie libérée par hydrolyse de l'ATP et mettent en mouvement les réplicons par des phénomènes de polymérisation. Selon les ParA-*like*, différentes configurations peuvent être prises par les polymères, bien que la conformation générale semble être similaire à celle des microtubules. Trois catégories de ParA-*like* peuvent être distinguées : les *Walker-A P-loop* ATPases (ParA, SopA ; type I), les *actin-like* ATPases (ParM ; type II) et les *tubulin-like* ATPases (TubZ ; type III) [Funnell and Slavcev, 2004; Mierzejewska and Jagura-Burdzy, 2012]. Deux sous-types de ParA type I sont identifiés selon leur structure : Ia (ParA des plasmides F et P1) et Ib (protéines plus courtes) [Passot et al., 2012]. Les ParA-*like* de type II (ParM) ont la capacité de former des polymères avec une architecture très similaire à celle de l'actine chez les eucaryotes. Les ParA-*like* de type III ont été caractérisées plus récemment chez des plasmides de *Bacillus cereus* [Zheng et al., 2013]. Ce sont des GTPase, analogues des tubulines des eucaryotes. Les ParA des chromosomes sont usuellement de type I à quelques exceptions près (*E. coli* notamment). **MreB**, protéine de structure liée au cycle cellulaire et vraisemblablement remplaçant ParA chez *E. coli*, est proche de ParM structurellement [Mierzejewska and Jagura-Burdzy, 2012].
ParB/ SpoB/ ParR	Par commodité ces protéines seront désignées sous l'appellation ParB-*like* et les gènes les codant, *parB-like*. Dans les premières phases de la ségrégation des réplicons, ces protéines s'attachent à leur séquence centromérique respective, *parS* (parfois appelée *parC*), et promeuvent la polymérisation des ParA-*like* [Funnell and Slavcev, 2004]. Les ParB-*like* possèdent aussi un rôle dans la régulation des systèmes de partition. Surexprimées, ces protéines, dans certains cas, inhibent les gènes autour de *parS* [Funnell and Slavcev, 2004]. Les ParB-*like* peuvent aussi jouer un rôle dans l'accrochage des réplicons à la membrane bactérienne *via* d'autres protéines intermédiaires [Mierzejewska and Jagura-Burdzy, 2012; Toro and Shapiro, 2010].

Ce système de partition aurait un fonctionnement similaire à celui de l'appareil mitotique eucaryote [Mierzejewska and Jagura-Burdzy, 2012]. L'étape initiale de la ségrégation de deux réplicons néo-formés débute par la fixation de la protéine ParB-*like* sur la séquence centromérique *parS*. Une fois assemblé, ce complexe peut interagir avec la protéine ParA-*like*. Pour être actives, ces dernières nécessitent l'action de l'ATP. Différentes structures peuvent être formées et différentes modalités de ségrégations mises en œuvre selon la protéine ParA-*like* impliquée [Funnell and Slavcev, 2004; Mierzejewska and Jagura-Burdzy, 2012]. Le modèle général semble néanmoins impliquer une polymérisation des ParA-*like*, ce qui a pour effet de "pousser" les réplicons aux pôles opposés d'une manière analogue à celle des microtubules chez les Eucaryotes [Mierzejewska and Jagura-Burdzy, 2012]. La régulation des systèmes de partition se fait d'une part par la dépolymérisation naturelle des ParA-*like*, et d'autre part par une régulation des gènes *parA* et *parB*, généralement regroupés dans un même opéron. Cette régulation fait intervenir les protéines ParA-*like* et ParB-*like* (autorégulation) ou des protéines annexes liées au cycle cellulaire [Funnell and Slavcev, 2004; Mierzejewska and Jagura-Burdzy, 2012; Pinto et al., 2012]. Outre le système parABS, d'autres systèmes moléculaires peuvent ségréger

les chromosomes bactériens. MukB et SMC (deux analogues) semblent par exemple être impliqués dans la ségrégation des chromosomes de *E. coli* et de *B. subtilis*, respectivement [Toro and Shapiro, 2010]. Le système parABS est retrouvé chez la très grande majorité des réplicons bactériens, ce qui est en faveur d'une émergence ancienne et unique, potentiellement existant dès l'origine des premiers réplicons. Ces systèmes constituent de fait un point clé de caractérisation parmi les propriétés fondamentales des réplicons.

1.6 Maintenance des réplicons et intégration dans le cycle cellulaire

Il existe un lien logique des contrôles de la réplication et des systèmes de ségrégation des réplicons avec le cycle cellulaire. Les divers mécanismes de maintenance développés par les réplicons permettent d'optimiser, en terme de coût énergétique et d'efficacité (*i.e.*, minimiser le taux de processus défectueux), leur réplication/ségrégation au sein de l'hôte et leur maintien dans l'espace et le temps à travers le cycle cellulaire (Table 1.10). De nombreux mécanismes moléculaires impliqués dans la structure des réplicons interviennent de fait dans la maintenance des réplicons. Classiquement, la fin de la réplication des chromosomes doit être suivie d'un détachement réussi des régions terminales des deux chromosomes, de processus de partition/ségrégation et des phénomènes de condensation selon un ordre précis [Thanbichler, 2010].

TABLE 1.10: Principales protéines impliquées dans la maintenance et le cycle cellulaire des réplicons bactériens.

AcrA	fait partie d'un complexe protéique servant au transfert de diverses molécules à travers la membrane. C'est un acteur clé dans le cycle cellulaire [Lau and Zgurskaya, 2005]. Son inhibition influence directement le fonctionnement moléculaire des protéines du divisiome [Li et al., 2011]
AmiC	est une protéine périplasmique clôturant la formation du divisiome [Vicente et al., 2006].
EzrA	est un régulateur négatif de l'assemblage de l'anneau de FtsZ chez *B. subtilis* [Yamanaka et al., 1996].
Fic	(Filamentation induced by cyclic AMP protein) est une protéine inductrice du cycle cellulaire chez *E.coli* [Kawamukai et al., 1989]. Elle est aussi présente chez *B. subtilis*.
FtsZ	Protéine majeure impliquée dans la formation du septum et dans la division cellulaire. FtsZ s'assemble en anneau à l'équateur de la cellule, ce qui permet, par un mécanisme de constriction, de couper la membrane [Thanbichler, 2010]. FtsZ, très conservée parmi les bactéries (à une exception : *Chlamydia*, [Li et al., 2011]), est également présente chez certaines Archées [Vicente et al., 2006].
FtsA	Protéine intervenant avec **ZipA** dans la formation de l'anneau FtsZ [Vicente et al., 2006].

ZipA	s'accroche à FtsZ *in vitro* et aide à la stabilisation de l'anneau de FtsZ *in vivo* [Li et al., 2011]. Tout comme FtsB, FtsL et FtsN, ZipA n'est pas retrouvée chez certaines bactéries [Li et al., 2011].
ZapA	Protéine participant avec FtsA et ZipA à la formation de l'anneau FtsZ [Vicente et al., 2006].
FtsB, FtsE, FtsI, FtsN, FtsQ, FtsW, FtsX	protéines intervenant, après FtsA/ZipA, dans la stabilisation de l'anneau FtsZ [Vicente et al., 2006].
GidA	(Glucose inhibited division protein A) protéine quasiment universelle dans les génomes bactériens, influe sur la réplication [Kinscherf and Willis, 2002]. Ces protéines possèdent un domaine fonctionnel de type méthyltransferase.
GidB	(Glucose inhibited division protein B) est une protéine possédant, comme GidA, un domaine fonctionnel de type méthyltransferase. Tout comme GidA, GidB est probablement impliquée dans le cycle cellulaire [Ogasawara and Yoshikawa, 1992]. On la trouve aussi bien chez *B. subtilis* que chez *E. coli*.
TrmFO	est une protéine de la même famille que GidA qui semble également impliquée dans la division cellulaire [Cicmil, 2008]. Elle est généralement trouvée chez les bactéries à Gram positif.
SepF	est une protéine conservée chez les bactéries à Gram positif. Elle interagit avec FtsZ (chez *B. subtilis*) et joue un rôle significatif dans le développement du septum [Hamoen et al., 2006].
SlmA	Protéine fixant l'ADN et inhibitrice de l'assemblage de FtsZ [Thanbichler, 2010]. SlmA, présente chez *E. coli*, est très peu conservée parmi les bactéries. **Noc** est son homologue fonctionnel chez *B. subtilis*.
SulA	est une protéine du système SOS (réparation sur épreuve) caractérisée chez *E. coli*. Elle est aussi impliquée dans l'arrêt de la division cellulaire en interagissant avec FtsZ [Yamanaka et al., 1996].
MinC	est un inhibiteur de la formation de polymères de FtsZ par oscillations rapides entre les pôles de la cellule [Thanbichler, 2010].
MinD	agit en concert avec MinC en s'attachant à celle-ci afin d'empêcher la polymérisation de FtsZ [Thanbichler, 2010].
MinE	est organisée en anneau autour de la membrane et déplace progressivement la position des complexes MinCD [Thanbichler, 2010].
MreB	est homologue de l'actine et est essentiel dans le maintien de la forme de bâtonnet d'*E. coli*. Son inactivation entrave sérieusement la ségrégation des chromosomes [Ebersbach and Gerdes, 2005]. MreB s'associe avec MreC et MreD. Elle est trouvée chez l'ensemble des bactéries.

MreC et MreD	sont impliquées, en interaction avec MreB, dans la maintenance de la structure en forme de bâtonnet de la cellule et dans la ségrégation des chromosomes *E. coli* [Wachi et al., 1989].
MukB	joue un rôle central dans la condensation et la ségrégation de l'ADN, et le cycle cellulaire d'*E. coli* [Thanbichler, 2010; Yamanaka et al., 1996]. Cette protéine forme un complexe avec **MukE** et **MukF** et interagit avec **FtsZ** et la topoisomérase **ParC**.
MukE et MukF	MukF interagit avec MukB. MukF et MukE interagissent ensemble [Yamanaka et al., 1996].
SMC	(Structural Maintenance of Chromosome) est un analogue de MukB. Elle joue un rôle central dans la condensation du chromosome et est liée à ScpA et ScpB.
ScpA et ScpB	sont deux protéines auxiliaires du complexe SMC. Elles ont été découvertes chez les bactéries à Gram positif et chez les Archées [Thanbichler, 2010]. ScpA s'accroche à SMC et est stabilisée par ScpB. Des mutations sur ScpA provoquent le même effet que des mutations sur SMC [Thanbichler, 2010].
DivIVA	caractérisée chez *B. subtilis*, est une protéine majeure du cycle cellulaire. Elle intervient en intéragissant ave minCD et régule la formation du septum [Edwards and Errington, 1997]. Elle est de plus associée à RacA [O'Sullivan, 2011].
RacA	est une protéine d'ancrage chez *B. subtilis*. Elle accroche *ori* aux pôles de la cellule afin de préparer la division cellulaire. Elle est associée à DivIVA [O'Sullivan, 2011].
RodA	est une protéine impliquée dans la division et l'élongation cellulaire. Elle est décrite chez *B. subtilis* et *E. coli* [Henriques et al., 1998].
Systèmes PSK	(Post Segregational Killing) Véritable système d'"addiction génique", ces complexes géniques interviennent de façon indirecte dans la stabilité et la maintenance d'un élément génétique (plasmide, séquence d'insertion, phage, transposon, complexe allélique...). Ces systèmes sont classiquement organisés en un gène codant une toxine et un gène codant une antitoxine avec éventuellement un gène régulateur. Une modification dans le système (perte de l'antitoxine, perte du système, gradient de concentration...) peut entrainer une concentration trop importante de la toxine et la mort cellulaire. Il existe une variété de systèmes PSK : **higBA, mazEF, relBE, HOK/SOK, vapXD, parDE, epsilon-zeta, ccd, Phd/Doc**... [Kobayashi, 2004].

Les mécanismes moléculaires de la division cellulaire impliquent la protéine FtsZ comme "fer de lance". Chez *E. coli*, FtsZ forme une structure polymérique en forme d'anneau dirigeant le processus de la division cellulaire [Thanbichler, 2010]. L'intervention de protéines additionnelles est souvent requise pour contrôler la position et la formation du *divisiome* (système protéique impliqué dans la division) telles que le système Min (impliquant les protéines **MinC, MinD** et **MinE**) et **SlmA** (chez *E. coli*), Noc (chez *B. subtilis*) ou le système **MipZ** chez *Caulobacter crecentus* [Thanbichler, 2010]. Une quinzaine de protéines supplémentaires (notamment **FtsA, FtsB, FtsE, FtsI, FtsN,**

FtsQ, FtsW, FtsX, ZipA, ZapA et AmiC) particulièrement bien conservées parmi les réplicons bactériens, sont recrutées dans la formation du septum [Vicente et al., 2006]. Chez les plasmides, la réplication, bien qu'asynchrone par rapport au cycle cellulaire, doit être régulée pour i) éviter une multiplication anarchique des plasmides et aboutir à un épuisement des ressources de l'organisme ("runaway replication" [Del Solar et al., 1998]), ii) dupliquer le matériel génétique au bon moment au bon endroit et, de ce fait, adapter le cycle plasmidique au cycle cellulaire, et iii) être transmis équitablement aux deux cellules fille de l'hôte originel [Pinto et al., 2012]. Différents mécanismes moléculaires spécifiques sont utilisés par les plasmides pour se maintenir à moindre coût, en adéquation avec leur nature non-essentielle, potentiellement égoïste et asynchrone par rapport au cycle cellulaire. Les mécanismes dits d'addiction plasmidique, ou *Post-Segregational Killing* (PSK), très largement représentés chez les plamides, sont caractérisés par l'installation dans le génome d'un complexe génique impliqué dans la production d'une toxine et de son antitoxine correspondante. Toute modification du complexe provoque la mort de l'hôte [Mochizuki et al., 2006]. Ces systèmes sont avantageux pour les plasmides d'un point de vue évolutif car ils garantissent le maintien des plasmides dans l'hôte les hébergeant. Ils sont aussi présents sur les chromosomes et permettent, par exemple, la stabilisation d'un complexe allélique [Mochizuki et al., 2006]. De façon générale, il est intéressant de constater que l'évolution des génomes a gardé de tels systèmes géniques au comportement égoïste : outre le maintien de populations plasmidiques [Mochizuki et al., 2006], ces systèmes peuvent contribuer à la maintenance chromosomique, comme par leur implication dans la survie de populations bactériennes en situation de carence ou faisant face à des éléments génétiques intrusifs (phages, transposons...) [Kobayashi, 2004]. Ces systèmes sont également la preuve que **l'évolution des génomes bactériens a adapté des systèmes plasmidiques dans les processus de maintenance chromosomique (ou inversement).**

1.7 Mécanismes moléculaires de recombinaison, d'intégration et de transfert génétique

Les recombinaisons génétiques sont des phénomènes d'échange de fragments entre deux molécules d'ADN. Elles nécessitent l'action de diverses protéines et enzymes dont les recombinases. On distingue la recombinaison homologue où des brins d'ADN sont échangés entre molécules homologues, des recombinaisons dite "site-spécifiques" pour lesquelles les enzymes agissent seulement au niveau de sites présentant des motifs structuraux particuliers. Les recombinaisons homologues sont majoritairement impliquées dans les phénomènes de réparation de l'ADN chromosomique pendant la réplication, où un des brins d'une première molécule d'ADN (double-brin) va recombiner avec un brin d'une deuxième molécule d'ADN endommagée et servir de matrice à différentes enzymes afin de corriger la lésion [Barre and Sherratt, 2005; Perry and Staley, 1997]. Elles interviennent aussi dans différents processus moléculaires chez les phages [Lopes et al., 2010].
Contrairement aux processus de recombinaison homologue, les recombinaisons site-spécifiques sont réalisées par une machinerie moléculaire relativement simple où les recombinases vont prendre en charge les étapes de césure, d'échange et de fermeture

de l'ADN [Hallet et al., 2004]. Elles ont lieu sur de courts segments d'ADN, les *sites de recombinaison*. Les recombinaisons site-spécifiques interviennent notamment dans la résolution de dimère précédemment abordée, mais aussi, de façon très similaire, dans la réplication de certains transposons [Hallet et al., 2004]. Enfin, elles peuvent intervenir dans les processus d'intégration et d'excision des bactériophages et de différents éléments mobiles [Hallet et al., 2004].

1.7.1 Résolvases impliquées dans la résolution de dimère de réplicon

Plasmides et chromosomes, dans leur grande majorité, codent des systèmes protéiques de recombinaison homologue spécifiques à la résolution des dimères formés lors de la réplication. Les enzymes impliquées sont des **résolvases**. On en distingue deux familles : les tyrosine- et les sérine-recombinases (Table 1.11). Cette distinction repose sur la nature de l'acide aminé servant en premier à l'attaque nucléophile de l'ADN par la recombinase.

TABLE 1.11: Résolvases impliquées dans la résolution de dimère.

Tyrosine-recombinases	Les tyrosine-recombinases présentent différents niveaux de complexité. Leur fonctionnement ne nécessite qu'un simple site de recombinaison ou peut impliquer des sites d'attache de protéines régulatrices. On trouve parmi elles les résolvases de type **Xer** qui sont un parfait exemple de protéine multi-usage, à mécanisme simple, et largement répandues parmi des plasmides et chromosomes bactériens. Le système Xer le mieux décrit fait intervenir deux protéines, **XerC** et **XerD**, qui effectuent la recombinaison homologue des réplicons au niveau du site *dif*. Des homologues de ces protéines sont trouvés dans le génome de presque toutes les bactéries et archées ayant un chromosome circulaire [Cortez et al., 2010; Hallet et al., 2004]) et chez de nombreux plasmides, ce qui suggère une conservation stricte du système Xer/*dif* pour les chromosomes bactériens [Carnoy and Roten, 2009; Kono et al., 2011]. Il existe cependant des variations mono-protéiques au système XerCD. Dans le génome des firmicutes, une seule protéine homologue à XerC et XerD, **XerS**, fait office de résolvase [Leroux et al., 2011]. Un autre système Xer chez une partie des epsilon-protéobactéries implique une unique recombinase, **XerH**, qui ne présente pas de lien phylogénique apparent avec XerS [Carnoy and Roten, 2009]. Le système Xer/*dif* n'est cependant pas présent de manière universelle. Certains génomes, principalement chez des endosymbiotes, ne semblent pas posséder de sites *dif*, ni de protéines Xer [Carnoy and Roten, 2009; Kono et al., 2011]. D'autres systèmes de recombinaisons, faisant notamment intervenir des sérines-recombinases, peuvent remplacer les systèmes Xer/*dif* [Carnoy and Roten, 2009]. Des résolvases différentes de la famille Xer peuvent exister et participer à la résolution des dimères chez certains plasmides, comme par exemple, les résolvases de la famille de ResD découvert chez un plasmide d'*E. coli* [Hallet et al., 2004]. Enfin, les systèmes Xer/*dif* chromosomiques fonctionnent différemment de ceux des plasmides. Ils requièrent l'intervention de protéines supplémentaires (FstK entre autres, *cf.* §1.7) les liant au cycle cellulaire.

Sérine-recombinases	Elles sont présentes sur les plasmides des bactéries à Gram positif ou négatif. Elles sont homologues des résolvases impliquées dans l'insertion de transposons et en sont clairement dérivées, pouvant d'ailleurs se substituer à celles de ces derniers [Hallet et al., 2004]. Le site de recombinaison est généralement proche des gènes codant les recombinases, ce qui facilite le transfert latéral d'un système fonctionnel. On en distingue plusieurs sous-familles : les recombinases de type Mu (proches des protéines du bactériophage Mu), de la famille Tn3 et les bêta-recombinases codées par certains plasmides de bactéries à Gram positif [Hallet et al., 2004].

Les chromosomes bactériens circulaires codent des tyrosine-recombinases, dont la grande majorité appartient au système XerC/XerD. Des homologues de ces protéines ont été identifiés chez de nombreux plasmides ainsi que chez des archées à génome circulaire [Hallet et al., 2004]. Les génomes linéaires ont des systèmes protéiques particuliers impliqués dans la résolution des télomères. Ces enzymes, les **ResT**, possèdent peu d'homologie de séquence avec les tyrosine-recombinases [Chaconas and Chen, 2005]. Les systèmes de résolution de dimère semblent avoir des fonctions annexes dans de nombreuses situations. Par exemple, ils peuvent être détournés par les phages pour s'insérer dans le génome de l'hôte ou permettre la conjugaison de leur génome [Das et al., 2013; Hallet et al., 2004] .

1.7.2 Les autres recombinases

Les familles des tyrosine- et sérine-recombinases incluent par ailleurs les "**transposases**", impliquées dans l'insertion/excision des transposons, les "**relaxases**", initiatrices de la réplication (Rep) et de la mobilisation (Mob) des plasmides RC, les "**intégrases**"qui catalysent les étapes d'intégration des rétrotransposons et rétrovirus, et certaines topoisomérases (Table 1.12). De manière générale, ces protéines catalysent des opérations d'excision/intégration de l'ADN et tiennent une place capitale dans les cycles des différents éléments génomiques mobiles (ou MGE pour *Mobile genetic element*).

TABLE 1.12: Les recombinases distinctes des résolvases.

DDE transposases	Ce sont des enzymes impliquées dans les cycles des transposons bactériens. L'action catalytique de ces enzymes impliquent trois acides aminés (Asp (D), Asp (D) et Glu (E), formant le motif DDE), qui coordonnent les transferts de groupement phosphoryle lors de la transposition [Higgins, 2005]. Ces transposases sont aussi présentes sur certains rétrovirus et rétrotranspons d'eucaryotes.
Intégrases et transposases de type tyrosine-recombinase	Le système Cre/*loxP* est un système de recombinaison trouvé chez le bactériophage P1 d'*E. coli*. Il implique une unique recombinase **Cre** proche de l'intégrase **Int** du bactériophage lambda. Ce système est impliqué dans la circularisation des phages [Hallet et al., 2004]. Les tyrosine-recombinases comportent de plus des transposases codées par des transposons : Y2 ou RCT (pour Rolling Circle Transposition) [Higgins, 2005], proches des protéines Rep des plasmides RC [Cornet and Chandler, 2004], et les transposons Y codant une transposase plus classique.

Intégrases et transposases de type sérine-recombinase	Plusieurs sérine-recombinases sont présentes en tant que transposases chez les transposons S [Higgins, 2005]. Tout comme pour les tyrosine-transposases, le site de transposition est moins contraint que le site de résolution [Cornet and Chandler, 2004]. Les intégrases des sérine-recombinases sont représentées par Hin et Gin, deux enzymes plasmidiques [Cornet and Chandler, 2004].
Relaxases	Cette famille hétéroclite d'enzymes regroupe en particulier les protéines qui se fixent sur le site de conjugaison des éléments conjugatifs et mobilisables, *oriT*, et procèdent à son ouverture [Guglielmini et al., 2013]. Ces protéines sont longues et comportent deux, ou plus, domaines fonctionnels (un domaine relaxase et un domaine hélicase). Différentes familles de relaxases sont identifiables et peuvent servir à classer les éléments conjugatifs [Guglielmini et al., 2013]. Ces relaxases sont de plus structurellement homologues des protéines initiatrices de la réplication de type RC [Smillie et al., 2010].

1.7.3 Les éléments transposables

Les processus de recombinaison spécifique sont fortement impliqués dans les processus de ségrégation et de maintenance des réplicons bactériens. Ils sont à la base de la définition d'une classe d'éléments génétiques distincte des réplicons, les transposons (Table 1.13), bien que le type de recombinaison manifesté par les transposons diffère de la recombinaison site-spécifique impliquée dans la résolution de dimère de chromosome ou de plasmide. Différentes nomenclatures et types de transposons ont été définis selon leurs mécanismes d'insertion, les transposases impliquées, leurs sites d'insertion ou l'organisation de la séquence transposable [Higgins, 2005; Roberts et al., 2008].

Table 1.13: Principaux types de transposons.

Séquences d'insertion	(IS) ou transposons unitaires. Ces séquences sont uniquement composées des structures (site de recombinaison) et gènes (transposases) impliqués dans la transposition.
Transposons composites	sont composés d'IS et de gènes et structures additionnels codant, par exemple, des protéines de résistance aux antibiotiques.
Transposons conjugatifs	ou ICE (*Integrative Conjugative Element*) portent des gènes codant des fonctions d'excision et d'intégration (transposases/intégrases) et des fonctions de conjugaison [Wozniak and Waldor, 2010].
Transposons mobilisables	ou IME (pour *Integrative Mobilisable Element*) peuvent être mobilisés entre cellules bactériennes, et codent en général leurs propres transposases [Roberts et al., 2008].
Îlots génomiques mobiles	sont des séquences intégrées dans les génomes, codant leurs propres transposases, mais pas les gènes impliqués dans leur transfert inter-cellulaire. Ils contiennent des gènes modifiant le phénotype cellulaire (par exemple, îlots de pathogénicité) [Boyd et al., 2009].

Prophages transposables	sont des génomes de bacteriophage intégrés dans des génomes bactériens et capable d'excision/insertion.
Prophages satellites	sont des prophages déficients intégrés dans des génomes bactériens. Ils nécessitent l'intervention de la machinerie moléculaire d'autres prophages pour compléter leur cycle de réplication.

Ces éléments sont capables de s'insérer, en tant que fragments d'ADN discrets et non permutables, à différents sites dans les génomes [Higgins, 2005]. Par opposition aux réplicons, les éléments transposables ne sont pas capables de se maintenir et de se répliquer indépendamment de leur génome hôte. La transposition requiert l'action de transposases (*cf.* §1.12) qui catalysent les différentes réactions de coupure/jointure de l'ADN. Même si originellement les transposons ont été décrits comme codant des DDE transposases, une grande variété de transposons codent des transposases de type sérine- ou tyrosine-recombinase, dont certaines sont homologues des relaxases et des protéines Rep des réplicons RC [Roberts et al., 2008]. Les transposons peuvent être soumis à des mécanismes de régulation contrôlant leur cycle d'excision/intégration, évitant de potentiels effets délétères à leur hôte. Ces mécanismes peuvent faire intervenir des ARN anti-sens, des protéines de méthylation (*i.e.* Dam), des represseurs transcriptionnels ou des protéines de type NAP de l'hôte [Cornet and Chandler, 2004]. L'existence sur des ICE d'analogues de systèmes de partition a également été rapporté [Wozniak and Waldor, 2010].

1.7.4 Conjugaison des éléments génomiques

Un des derniers aspects de la description du matériel génomique bactérien concerne les mécanismes et structures impliqués dans la mobilisation des différents éléments génomiques. La **conjugaison** bactérienne est un des processus de dissémination de gènes entre cellules indépendamment de la reproduction [Lawley et al., 2004]. Elle implique le transfert d'ADN de cellule à cellule par contact avec établissement du canal de conjugaison, veritable "pont" moléculaire traversant les membranes cellulaires. Ce phénomène initialement décrit comme une spécificité plasmidique, a ensuite été caractérisé chez les ICE [Wozniak and Waldor, 2010].
Les systèmes de conjugaison sont constitués de trois sous-systèmes essentiels [Lawley et al., 2004; Smillie et al., 2010] :

- Le transférosome (système de sécrétion de type IV : T4SS) qui est responsable de la déstabilisation de l'enveloppe cellulaire et de la synthèse du pilus.
- Le relaxosome, complexe protéique qui agit sur l'ADN au niveau de l'origine de transfert *oriT*. Les enzymes du relaxosome sont responsables de l'ouverture du plasmide au site *oriT* et du désenroulement de l'ADN grâce à des hélicases.
- Les protéines de couplage (T4CP) qui s'accrochent au transférosome et intéragissent avec la relaxase.

La conjugaison suit les étapes suivantes [Lawley et al., 2004] : i) Synthèse d'un pilus par la cellule donneuse et son intéraction avec la membrane de la cellule receveuse, suivie de la création d'un canal entre les deux membranes (*mating pair formation*). ii) Intervention

du relaxosome (et en particulier de la relaxase), qui coupe l'ADN de l'élément conjugatif au site *nick*. Un des deux brins est alors "déroulé" et passe dans la cellule receveuse. iii) La réplication des deux molécules d'ADN simple brin dans les cellules par les machineries moléculaires des hôtes.
La réplication des éléments conjugatifs est homologue à celle des plasmides de type RC. On distingue les éléments conjugatifs codant leur propre système T4SS, des éléments mobilisables possédant *oriT*, relaxases et éventuellement un système T4CP [Smillie et al., 2010]. Ces derniers peuvent être mobilisés et transférés à des cellules receveuses *via* les systèmes T4SS et T4CP d'autres éléments conjugatifs.
Il est remarquable que des modules fonctionnels d'ADN liés à la conjugaison et reliés d'un point de vue évolutif se retrouvent sur des plasmides de bactéries Gram-positif et Gram-négatif, ainsi que sur des transposons de type ICE et IME [Francia et al., 2004]. De même, l'homogénéité relative des séquences *oriT* identifiés sur certains plasmides et sur les ICE chez les bactéries Gram-positif et Gram-négatif suggère une origine ancienne [Francia et al., 2004]. Ces homologies suggèrent que ces éléments génétiques ont évolués à partir d'un groupe de gènes et/ou de motifs d'ADN ancestraux qui ont divergé en s'adaptant à des situations particulières [Francia et al., 2004].

1.8 Fluidité du matériel génétique

"*Rather than being a well-designed blueprint, a genome appears to be a temporary community of potentially mobile genes that essentially act selfishly*" [Mochizuki et al., 2006].

Les différentes structures génomiques bactériennes et la relative diversité des mécanismes moléculaires impliqués dans les réplication, ségrégation et maintenance du génome laissent entrevoir la plasticité du génome bactérien. Les génomes sont soumis à des processus de modification et de transfert d'ADN internes, faisant intervenir un ou plusieurs éléments génétiques et réplicons, ou externes, impliquant plusieurs génomes bactériens (ou un génome et de l'ADN extra-cellulaire). Les échanges inter-génomiques sont généralement rassemblés sous la désignation de **T**ransfert **H**orizontal de **G**ènes (THG) et regroupent les processus de conjugaison (introduit dans la partie précédente), de transduction [Miller, 2004], de transformation [Miller and Day, 2004], ou encore les *Gene Transfer Agents* plus récemment décrits. Les THG tiennent une part très importante dans l'évolution des génomes bactériens [Wiedenbeck and Cohan, 2011] et font intervenir des mécanismes moléculaires liés à la réplication, ségrégation et maintenance du génome. Ces mécanismes tiennent donc une place centrale dans la définition et l'évolution des génomes, notamment pour ce qui est de l'intégration et de la stabilisation dans l'organisme bactérien des différents éléments génomiques. Les mécanismes de recombinaison, en particulier, interviennent largement dans les échanges et inversions entre éléments génomiques. Les homologies structurelles et fonctionnelles partagées par les différentes classes de recombinases montrent des similitudes et indiquent de probables origines communes à ces molécules. Il semble de plus que l'on retrouve ces similitudes de manière plus générale (par exemple, avec les systèmes Par ou les systèmes conjugatifs). **Ainsi se dessine une continuité entre les différents réplicons et éléments génétiques**

retrouvés chez les bactéries ainsi que parmi les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans leur maintenance.

Chapitre 2

Les réplicons extra-chromosomiques essentiels

2.1 Découverte et premières caractérisations de génomes multipartites bactériens

Le modèle du génome bactérien que nous avons introduit dans le chapitre précédent repose essentiellement sur l'architecture du génome d'*E. coli*, formé d'un unique chromosome circulaire et, éventuellement, de plasmides. Cette organisation proposée dans les années 1950 [Wollman et al., 1956] et mise en évidence par autoradiographie du génome de *E. coli* [Cairns, 1963], fut plus tard retrouvée lors de l'étude de génomes additionnels, *i.e.*, *Bacillus subtilis*, et s'imposa alors comme la règle chez les bactéries. Ce modèle n'est cependant pas valide pour toutes les bactéries. Les génomes bactériens peuvent comporter plusieurs réplicons de type chromosomique (**génome multipartite**), et les réplicons bactériens, chromosomes et plasmides, pouvent être circulaires ou linéaires [Baril et al., 1989; Casjens, 1998; Kolstø, 1997].

Les premières preuves de génomes multipartites bactériens apparurent avec la caractérisation par électrophorèse en champ pulsé du génome de *Rhodobacter sphaeroides* à la fin des années 1980, qui permit de réaliser la seconde carte physique de génome bactérien, après celle d'*E. coli* [Suwanto and Kaplan, 1989a,b]. Ces résultats mirent en évidence que deux des réplicons de *R. sphaeroides* portent des gènes codant des ARNr et sont strictement essentiels pour la bactérie. Ces réplicons furent alors désignés par les termes de chromosome primaire (pour le plus grand) et chromosome secondaire [Suwanto and Kaplan, 1989b]. Ces approches méthodologiques ont par la suite mis en évidence la présence de multiples réplicons essentiels chez *Leptospira interrogans* [Zuerner et al., 1993], *Brucella* [Michaux et al., 1993], *Pseudoalteromonas haloplanktis* [Lanoil et al., 1996], *Burkholderia* [Rodley et al., 1995] et *Vibrio cholerae* [Trucksis et al., 1998].

Depuis, les progrès des techniques de séquençage ont permis d'obtenir les séquences complètes de milliers de génomes bactériens révélant ainsi une grande diversité quant au nombre de chromosomes et de plasmides par complément génomique, à leurs tailles, et à leurs topologies, ainsi qu'une hétérogénéité de répartition de ces caractéristiques parmi

les différentes lignées bactériennes [Casjens, 1998; Mackenzie et al., 2004]. L'étude du catalogue, toujours plus important, des génomes dont la séquence complète est disponible, ainsi que la compréhension du développement bactérien *in vivo* et *in vitro* montrent qu'il existe non seulement des réplicons accessoires de taille et de complexité génomiques proches de celles des chromosomes mais que la limite entre réplicon essentiel et réplicon accessoire peut être difficile à définir [Mackenzie et al., 2004].
Pour certains auteurs, le statut des réplicons dépend avant tout des caractéristiques structurales de ceux-ci [Harrison, 2011]. Des études des structures d'*ori* de chromosomes secondaires ont montré de grandes similarités avec les *ori* de mégaplasmides, rapprochant ces deux types de réplicons d'un point de vue évolutif et fonctionnel. Différents modules génétiques ou gènes spécifiques, typiques des plasmides (tels que les gènes impliqués dans la conjugaison), sont retrouvés sur les chromosomes secondaires. Une autre ambiguïté provient de la distinction classique, conforme au dogme du chromosome bactérien unique, entre les différents réplicons essentiels d'un génome bactérien multipartite : on parle alors d'un chromosome *primaire* et de chromosome secondaire ou mégaplasmide [MacLellan et al., 2004] pour les **R**éplicons **E**xtra-**C**hromosomiques **E**ssentiels (**RECE**) sur la base de caractéristiques telles que la taille des réplicons, le nombre de gènes ou la présence de gènes essentiels.

2.2 Diversité actuelle des génomes multipartites bactériens

Les occurrences de génomes multipartites dans les différentes lignées bactériennes sont hautement variables. Les génomes multipartites sont disséminés de façon irrégulière à travers la phylogénie des bactéries (Figure 2.1). Les Protéobactéries semblent être leur phylum de prédilection car on les observe beaucoup plus fréquemment chez les Alpha-, Bêta- et Gamma-protéobactéries. Chez les Alpha-protéobactéries, jusqu'à 10 genres bactériens différents comportent au moins une espèce à génome multipartite. Par contre, le phylum des Firmicutes n'en comporte que peu (deux génomes multipartites répertoriés) au regard du nombre d'espèces dont le génome a été complètement séquencé (745 espèces dans 90 genres taxonomiques). Néanmoins, la présence de réplicons secondaires essentiels a été relevée dans la plupart des lignées bactériennes majeures telles que les Spirochètes (*Leptospira*), les Bacteroidetes (*Prevotella*), les Firmicutes (*Butyrivibrio* et *Clostridium*), ou encore les Cyanobactéries (*Anabaena* et *Cyanothece*) (Table 2.1 ; Annexe A). Chez les Protéobactéries, 19 genres sur 231 contiennent au moins une espèce possédant un génome multipartite, pour seulement deux des 90 genres de firmicutes, soit quatre fois moins. Cela traduit peut-être simplement un échantillonnage déséquilibré vers les organismes pathogènes ou symbiotiques pour des raisons médicales et/ou économiques. L'écologie et le génome d'espèces telles que *Candidatus* Chloroacidobacterium thermophilum [Garcia Costas et al., 2012] ou *Ilyobacter polytropus* [Sikorski et al., 2010] en sont des contre-exemples, témoignant de l'effort récent pour étendre l'acquisition de données de séquences aux bactéries de l'environnement et à l'ensemble des bactéries, et plus généralement du vivant.

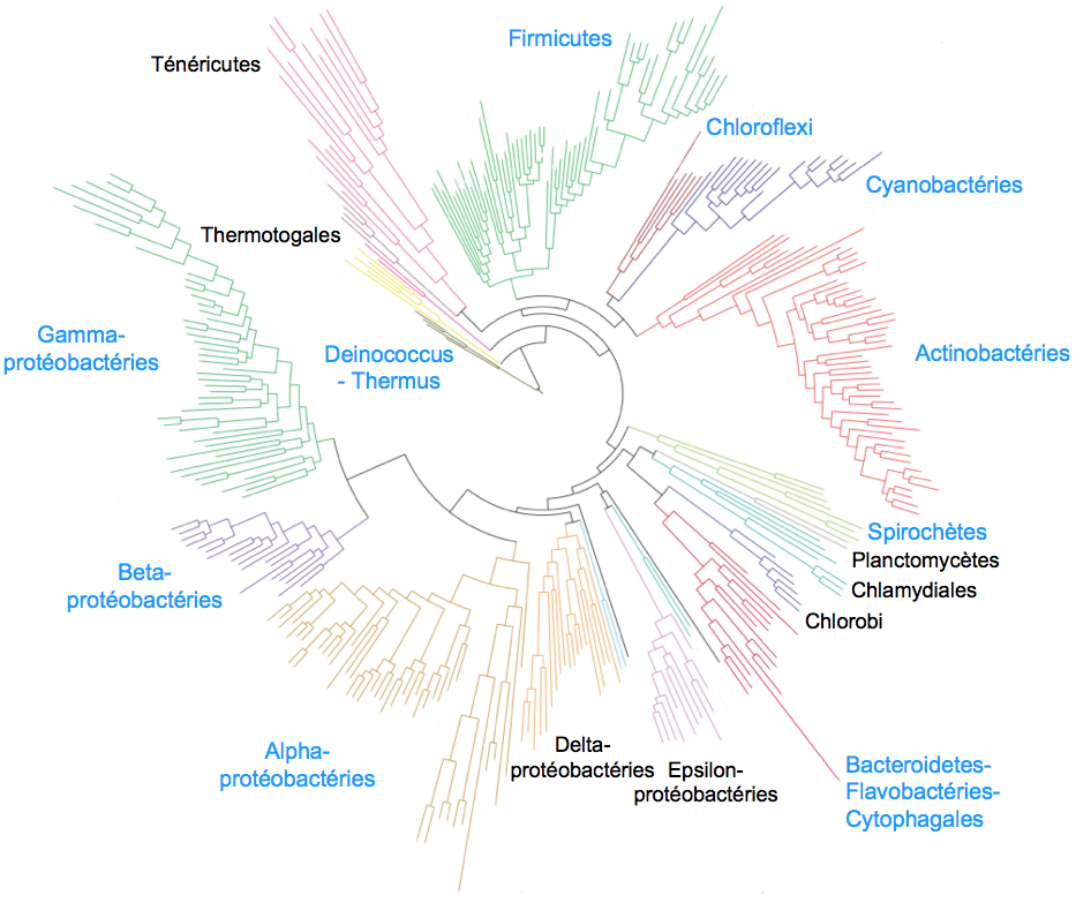


FIGURE 2.1: Distribution des génomes multipartites (bleu) dans le domaine Bacteria.

L'existence de RECE n'est pas corrélée avec la présence ou l'absence de plasmide au sein d'un génome. Ils peuvent être :

- observés ponctuellement au sein d'une lignée (cas des Alteromonadales où seules deux espèces de *Pseudoalteromonas* possèdent un génome multipartite,
- retrouvés chez un grand nombre d'espèces d'une même lignée sans être ubiquiste (cas des Rhizobiales où de nombreuses espèces (*Brucella*, *Ochrobactrum*, *Rhizobium* et *Sinorhizobium*), mais pas toutes (*Bradyrhizobium*, *Mesorhizobium*...) ont des génomes multipartites,
- ou encore présents dans toutes les espèces d'une lignée (cas des Vibrionales).

La taille des RECE varie considérablement, le plus petit (0,27 Mb) étant trouvé chez *Leptospira biflexa* et le plus grand (3,7 Mb) chez *Burkholderia gladioli*. Enfin, même si la majorité des RECE a une topologie circulaire, certains, dans les génomes de *Agrobacterium* et de *Cyanothece*, sont linéaires.
Les espèces à génomes multipartites possèdent des écologies variées, pouvant être pathogènes (*Brucella*, *Vibrio*, *Burkholderia*), des symbiotes de plantes (*Burkholderia*, *Rhizobium*) ou d'animaux (*Vibrio*, *Photobacterium*), avoir une écologie marine (*Pseudoalteromonas*, *Vibrio*, *Anabaena*) ou être extrêmophiles (*Deinococcus*), par exemple.

2.3 Essentialité

L'essentialité d'un réplicon dépend directement de celle des gènes qu'il code. Ainsi, selon la définition d'Ochman [Ochman, 2002], un réplicon est considéré comme un chromosome s'il porte au moins un gène considéré comme essentiel à la vie de la bactérie, présent en copie unique dans le génome. La notion de gène essentiel pour un organisme relève du concept de "génome minimal" où 100 à 300 gènes sont absolument indispensables à la survie et au développement de l'organisme bactérien [Glass et al., 2006; Koonin, 2000]. Ces gènes codent majoritairement des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN, la transcription des gènes, la traduction, et l'utilisation du carbone et de l'énergie [MacLellan et al., 2004]. Le statut de chromosome s'applique ainsi au second réplicon de *Rhodobacter sphaeroides* car il porte des gènes d'ARNr et de certaines enzymes du métabolisme primaire [Suwanto and Kaplan, 1989b]. Le statut de chromosome a également été accordé aux réplicons de *Butyrivibrio proteoclasticus* [Kelly et al., 2010], *Nocardiopsis dassonvillei* [Sun et al., 2010] et *Ilyobacter polytropus* [Sikorski et al., 2010], car ils portent des gènes codant des ARNr et des ARN de transfert (ARNt). Le chromosome secondaire de *Rhizobium radiobacter* (anciennement *Agrobacterium tumefaciens*) possède la plupart des gènes codant des régulateurs transcriptionnels et des transporteurs ABC en plus de gènes d'ARNt et ARNr [MacLellan et al., 2004]. De même, le second réplicon essentiel de *Sinorhizobium meliloti* porte une part significative des gènes impliqués dans le métabolisme cellulaire et l'exploitation des sources de carbone et d'azote présentes au niveau du sol [MacLellan et al., 2004].
La distinction entre chromosome et plasmide n'est cependant pas aussi tranchée et ne peut reposer sur la seule présence (chromosome) ou absence (plasmide) de gènes "marqueurs" sans copie sur un autre réplicon du genome. Certains réplicons plasmidiques portent des gènes essentiels [Yeoman et al., 2011], les plus fréquemment observés étant des opérons ARNr [Baril et al., 1992; Moran et al., 2004; Pohlmann et al., 2006; Salanoubat et al., 2002]. À l'inverse, il existe des RECE qui n'en codent pas [Heidelberg et al., 2000; Nascimento et al., 2004]. Par ailleurs, de nombreux réplicons bien que plasmidiques contribuent significativement à la ***fitness*** de leur hôte [Krone et al., 2007; López-Guerrero et al., 2012; MacLellan et al., 2004], le terme *fitness* désignant ici ce qui a rapport avec les capacités de survie et de développement d'un organisme bactérien à court, moyen et long terme, dans son (ou ses) habitat(s) naturel(s). Du fait de la difficile tâche de mesurer la contribution d'un gène ou d'un réplicon à la *fitness* d'un organisme [Mackenzie et al., 2004], **il devient délicat de différencier chromosomes et plasmides uniquement sur la contribution d'un réplicon à la *fitness* de l'organisme bactérien.**
En règle générale, la distribution en gènes essentiels est largement déséquilibrée en faveur d'un réplicon principal (**chromosome primaire** ou **chr**) [Mackenzie et al., 2004], même si certains RECE font exception [Choudhary et al., 2004, 2007; Egan, 2005]. Parmi les RECE recensés, on observe différents cas de figure (Tableau 2.1), empêchant l'inférence directe de règles quant à la distribution de gènes essentiels en nombre et type sur les RECE.

TABLE 2.1: Caractéristiques essentielles des RECE selon le genre de leur hôte.

Source : génomes complets disponibles dans RefSeq au 23/11/2013. M : nombre de génomes multipartites rapporté au nombre total de génomes séquencés pour un genre bactérien donné. T et R : présence de gènes codant des ARNt et ARNr. Références : références bibliographiques ou numéros d'accession des BioProjects (NCBI) ; la première référence correspond à la première caractérisation du génome multipartite du genre quand elle est disponible.

Lignée	M	T	R	Autres caractéristiques	Références
Alphaprotéobactéries					
Agrobacterium	4/4	Oui	Oui	Présence de *minCDE*, de gènes liés à la réplication de l'ADN, au métabolisme, à l'infection et de régulateurs transcriptionnels	[Allardet-Servent et al., 1993; Goodner et al., 2001; Wood et al., 2001], [MacLellan et al., 2004; Slater et al., 2009]
Asticcacaulis	1/1	Oui	Oui	-	PRJNA55641
Brucella	18/18	Oui	Oui	Présence de l'opéron *minCDE* et différents gènes d'ARNt-synthétases	[DelVecchio et al., 2002; Jumas-Bilak et al., 1998; Paulsen et al., 2002], [MacLellan et al., 2004]
Ochrobactrum	1/1	Oui	Oui	Présence d'homologues de *minC* et *minD*	[Chain et al., 2011; Slater et al., 2009]
Paracoccus	1/1	Oui	Non	Présence de nombreux gènes d'ARNt-synthétases ou méthyltransférases	PRJNA58187
Rhodobacter	4/5	Oui	Oui	Présence de nombreux gènes typiquement chromosomiques liés au métabolisme ; Sous-représentation des gènes liés à la division cellulaire	[Kiley and Kaplan, 1988; Mackenzie et al., 2001; Suwanto and Kaplan, 1989b], [Choudhary et al., 2004, 2007; Mackenzie et al., 2007, 2004]
Sinorhizobium	1/1	Non	Non	Présence de *minCDE*, de gènes liés à l'infection et au métabolisme, et de régulateurs transcriptionnels ; RECE similaire aux mégaplasmides des Rhizobiaceae	[Kaneko et al., 2000], [MacLellan et al., 2004; Slater et al., 2009]
Sphingobium	2/2	Oui	Oui	Présence de gènes codant diverses enzymes essentielles, des sous-unités d'une ARN polymérase et des gènes impliqués dans le métabolisme et l'adaptation à l'environnement	[Copley et al., 2012; Nagata et al., 2010]
Bêtaprotéobactéries					
Burkholderia	39/40	Oui	Oui	Présence de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme primaire et la synthèse d'acides aminés ; Répartition des gènes essentiels variable selon les espèces. Pour l*B. cenocepacia*, ratio (chromosome/RECE-1/RECE-2) en gènes essentiels de l'ordre de 250/50/50	[Komatsu et al., 2003; Nierman et al., 2004; Songsivilai and Dharakul, 2000], [Guo et al., 2010]

Lignée	M	T	R	Autres caractéristiques	Références
Cupriavidus/ Ralstonia	6/13	Oui	Oui	Présence d'un gène d'une sous-unité de la polymérase et d'un facteur d'élongation avec des paralogues sur le chromosome. Présence de nombreux gènes impliqués dans l'infection des plantes et la formation du flagelle.	[Salanoubat et al., 2002], [Amadou et al., 2008; MacLellan et al., 2004; Pohlmann et al., 2006]
Variovorax	2/3	Non	Oui	chromosome largement favorisé en gènes essentiels	[Han et al., 2011]
Gammaprotéobactéries					
Pseudo-alteromonas	2/3	Non	Non	présence de gènes essentiels *hisE* et *gcpE*, ainsi que des gènes du métabolisme de l'histidine sur le RECE de *P. haloplanktis* ; génomes multipartites des deux espèces très similaires	[Médigue et al., 2005], [Qin et al., 2011]
Vibrio	28/28	Oui	Oui	Nombreux gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, gènes impliqués dans le métabolisme énergétique, gènes de protéines ribosomales, d-sérine désaminase et thréonyl-tRNA synthétase ; quasi majorité des gènes d'ARNr portée par le chromosome	[Trucksis et al., 1998; Yamaichi et al., 1999], [Heidelberg et al., 2000; MacLellan et al., 2004; Tagomori et al., 2002]
Aliivibrio	1/1	Oui	Oui	Génome proche du celui des *Vibrio*	[Hjerde et al., 2008]
Photobacterium	1/1	Oui	Oui	RECE en moyenne 25% plus grand que ceux de *Vibrio*	[Vezzi et al., 2005]
Acidobactéries					
Candidatus Chloroacido-bacterium thermophilum	1/1	Non	Oui	Présence de gènes essentiels impliqués dans la chlorophototrophie	[Garcia Costas et al., 2012]
Actinobactéries					
Nocardiopsis	1/1	Oui	Oui	-	[Sun et al., 2010]
Bacteroidetes					
Prevotella	3/6	Oui	Oui	-	PRJNA47507, PRJNA51377, PRJNA65091, PRJNA163151
Chloroflexi					
Sphaerobacter	1/1	Oui	Oui	-	[Pati et al., 2010]
Cyanobactéries					
Anabaena	1/3	Non	Oui	Présence de génes d'ARNt synthétases et ARNr méthyltransférases	[Wang et al., 2012]

Lignée	M	T	R	Autres caractéristiques	Références
Cyanothece	1/6	Non	Non	Présence de gènes d'ARNt synthétases ; Nombreux gènes singuliers du RECE linéaire	[Welsh et al., 2008]
Thermobaculum	1/1	Non	Non	-	[Kiss et al., 2010]
Deinococcus-Thermus					
Deinococcus	1/7	Oui	Oui	Présence de gènes d'ARNt synthétases ; Nombreux gènes spécialisés dans l'adaptation à l'environnement	[White et al., 1999], [MacLellan et al., 2004]
Firmicutes					
Butyrivibiro	1/2	Oui	Oui	Présence des gènes essentiels *acpD* et *msrA* ; gènes essentiels présents sur un plasmide de *B. proteoclasticus*	[Kelly et al., 2010], [Yeoman et al., 2011]
Clostridium	1/62	Oui	Non	-	[He et al., 2010]
Fusobactéries					
Ilyobacter	1/1	Oui	Oui	-	[Sikorski et al., 2010]
Spirochètes					
Leptospira	7/7	Non	Non	Présence de *ndh* (NADH déshydrogénase), *gltB* (glutamate synthétase) et *asd* (aspartate semialdéhyde dehydro-génase)	[Ren et al., 2003; Zuerner et al., 1993], [Bulach et al., 2006; Nascimento et al., 2004; Picardeau et al., 2008]

Outre les RECE annotés, le statut de certains réplicons est ambigu. Bien que classés parmi les (méga)plasmides sur la base de caractéristiques structurales ou fonctionnelles, ils semblent jouer un rôle de RECE ou paraissent en posséder certaines caractéristiques. Ainsi, chez les Alphaprotéobactéries, différents plasmides de *Rhizobium elti* (Rhizobiales) présentent de nombreuses caractéristiques (stabilité, essentialité...) de RECE [Landeta et al., 2011], ainsi que chez *Azospirillum* (Rhodospirillales), bactéries promouvant la croissance de diverses plantes [Acosta-Cruz et al., 2012; Wisniewski-Dyé et al., 2011]. Différents plasmides des *Roseobacter* seraient également des RECE sur la base de caractéristiques structurales (*ori*, pourcentage en G+C) des réplicons [Petersen et al., 2013].

2.4 Régulation et intégration des RECE dans le cycle cellulaire

La présence d'un chromosome additionnel dans un génome ajoute des contraintes à l'organisme et requiert des mécanismes moléculaires supplémentaires permettant son intégration dans le cycle cellulaire [Venkova-Canova, 2011]. Par opposition à un plasmide, un RECE doit être répliqué une unique fois en un moment précis du cycle cellulaire

et doit être activement ségrégé lors de la division cellulaire [Egan, 2005].

Le modèle le plus populaire d'intégration d'un RECE dans le génome est l'adaptation des systèmes de réplication et ségrégation d'un mégaplasmide au cycle cellulaire [Heidelberg et al., 2000; MacLellan et al., 2004]. Les mécanismes les mieux décrits sont ceux de *V. cholerae* où l'hypothèse plasmidique d'origine du RECE est postulée [Egan and Waldor, 2003]. Il a été montré que le chromosome et le RECE de *V. cholerae* se répliquent une fois par cycle cellulaire [Srivastava and Chattoraj, 2007; Stokke et al., 2011]. La réplication débute après celle du chromosome et termine en synchronisation avec lui [Rasmussen et al., 2007; Stokke et al., 2011], et implique des régulateurs communs [Demarre and Chattoraj, 2010; Egan, 2005]. Le RECE de *V. cholerae* possède deux gènes spécifiques, *rtcB* codant RtcB, protéine initiatrice de la réplication du RECE des *Vibrionaceae* et *Photobacteriaceae* à l'instar de DnaA pour la réplication du chromosome, et *rtcA* intervenant dans la régulation de RctB [Duigou et al., 2006]. RtcB est de plus régulée par le chromosome par fixation à des motifs spécifiques localisés sur ce dernier [Baek and Chattoraj, 2014], ce qui démontre l'implication du chromosome dans la réplication du RECE et, partant, l'intégration du RECE dans le cycle cellulaire et le génome stable de *V. cholerae*. La réplication du RECE est inhibée par une séquence adjacente à l'*ori*, *inc*, et semble aussi sous le contrôle de DnaA et Dam de par la présence de boîtes DnaA et de motifs GATC à l'origine [Egan et al., 2006; Saint-Dic et al., 2008]. Interviennent également des mécanismes de *handcuffing*, typiques des plasmides [Egan, 2005; Egan and Waldor, 2003; Zakrzewska-Czerwińska et al., 2007]. Le RECE possède son propre système de partition ParA2/ParB2, essentiel à la maintenance du RECE, qui interagit (*via* ParB2) avec *rtcA* et RtcB, liant ainsi réplication et ségrégation du RECE [Yamaichi et al., 2011]. Les mécanismes moléculaires de résolution de dimère de RECE font intervenir les mêmes résolvases XerC et XerD que pour le chromosome en le liant au cycle cellulaire par l'intermédiaire de l'action de FtsK [Val et al., 2008]. FtsK est, pour le RECE comme pour le chromosome de *V. cholerae* guidé par des motifs KOPS [Val et al., 2008].

Le modèle de réplication/ségrégation de *V. cholerae* met en évidence des adaptations génomiques spécifiques du RECE : présence de régulateurs et protéines supplémentaires spécifiques, motifs structuraux de régulation, qui semblent être le fruit de la modification d'un mégaplasmide chez l'ancêtre commun des *Vibrio* [Heidelberg et al., 2000]. Cependant, ce modèle est actuellement le seul décrivant en quelques détails les spécificités génomiques permettant l'intégration des RECE dans le cycle cellulaire, et ne peut *de facto* être directement généralisé à tous les RECE.
Les autres mécanismes d'intégration d'un réplicon additionnel dans le cycle cellulaire concernent principalement les spécificités de la partition chez les génomes multipartites des Burkholderiales, avec des adaptations des systèmes parABS des RECE en comparaison de ceux des chromosomes et des plasmides [Dubarry et al., 2006; Livny et al., 2007; Passot et al., 2012]. En particulier, ces adaptations impliquent une séquence *parS*

spécifique des RECE et une régulation des systèmes de partition des RECE de *B. cenocepacia* par opposition à un système de partition plasmidique classique [Dubarry et al., 2006].

2.5 Origine évolutive

Quelles sont donc les structures génétiques ancestrales expliquant la diversité actuelle des réplicons secondaires essentiels ? D'un point de vue théorique, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées :

Deux hypothèses sont principalement favorisées :

H1 La scission chromosomique. Un unique réplicon se divise en plusieurs réplicons essentiels, faisant potentiellement intervenir des recombinaisons site-spécifiques (*cf.* §1.7). La coupure expérimentale d'un chromosome en deux molécules qui sont ensuite transmises à la descendance a été décrite [Guo et al., 2003; Itaya and Tanaka, 1997].

H2 L'adaptation d'un réplicon accessoire avec enrichissement progressif en gènes essentiels chromosomiques [Mackenzie et al., 2004; Moreno, 1998]. Cette hypothèse implique l'action de divers processus de recombinaisons génétiques entre chromosomes et plasmides, dont certains ont été identifiés et caractérisés [Guo et al., 2010; Maida et al., 2014; Slater et al., 2009]. Cette hypothèse est actuellement la plus généralement retenue pour rendre compte de l'existence de la plupart des génomes multipartites, en particulier de ceux des Protéobactéries [Bavishi et al., 2010].

D'autres mécanismes ont été proposés :

h1 Capture d'un chromosome externe [Mackenzie et al., 2004; Moreno, 1998]. Il est alors nécessaire d'imaginer la formation d'une forme intermédiaire hybride, contenant plus d'un complément génomique.

h2 Une réplication chromosomique inégale et/ou imparfaite faisant apparaître deux réplicons différents [Moreno, 1998], ce qui devrait se refléter dans la présence des régions dupliquées relativement abondantes dans le génome.

h3 Des mutations indépendantes sur des chromosomes d'espèces polyploïdes [Moreno, 1998], menant à une différentiation des chromosomes .

Même si les hypothèses h1, h2 et h3 sont vraisemblables, il n'existe pas à notre connaissance d'indice génomique indiscutable en leur faveur. Les hypothèses les plus susceptibles d'expliquer la formation des génomes multipartites les plus étudiés, avec les éléments les soutenant, sont synthétisés Table 2.2.

TABLE 2.2: Origine évolutive des RECE d'après la littérature.

H : hypothèse(s) évolutive(s) des RECE.

Lignée	H	Origine de réplication	Autres caractéristiques
Alphaprotéobactéries			
Asticcacaulis	**?**	Pas d'étude publiée de la structure génomique d'*Asticcacaulis*	
Agrobacterium	**H2**	Origine de réplication de type *repABC* [Slater et al., 2009]	Signatures génomiques proches de celles des plasmides ; ParA de type plasmidique [MacLellan et al., 2004; Slater et al., 2009].
Brucella	**H2/ (H1/ h2/ h3)**	Pour certains auteurs, l'*ori* du RECE de *B. melilentis* est similaire à celle du chromosome [DelVecchio et al., 2002], ce qui serait compatible avec les hypothèses H1,h2 et h3. Un locus *repABC* est aussi présent [MacLellan et al., 2004] ; l'*ori* du RECE semble donc être homologue à celles de différents mégaplasmides et RECE de Rhizobiaceae [Paulsen et al., 2002].	Les ParA des RECE sont des homologues de protéines plasmidiques [MacLellan et al., 2004] et de nombreux indices témoignent aussi d'un passé plasmidique proche de celui des autres mégaplasmides de la famille [Slater et al., 2009].
Ochrobactrum	**H2**	Origine de réplication de type *repABC* [Chain et al., 2011].	Les génomes d'*Ochrobactrum* et de *Brucella* sont très proches phylogéniquement et génétiquement.
Paracoccus	**?**	-	Fréquents transferts entre les chromosomes et plasmides dans le genre *Paracoccus* [Maj et al., 2013]. Certains plasmides des Rhodobacterales (dont fait partie *Paracoccus*) possèdent des plasmides *DnaA-like* caractéristiques [Petersen et al., 2011]
Rhodobacter	**H1/ H2/ h2**	Présence d'un opéron *repABC* [Mackenzie et al., 2007]	Large duplication ancestrale entre le chromosome et le RECE [Choudhary et al., 2004]. Expression génique faible [Mackenzie et al., 2007].
Sinorhizobium	**H2**	Origine de réplication de type *repABC* [Barnett et al., 2001; Slater et al., 2009]	RECE très proches des mégaplasmides des autres Rhizobiaceae [Slater et al., 2009]
Sphingobium	**H2**	Origine de réplication à proximité des gènes *parA* et *parB* ainsi que de *repA* [Copley et al., 2012]	Biais de distribution important des gènes essentiels en faveur du chromosome [Copley et al., 2012].
Bêtaprotéobactéries			
Burkholderia	**H2**	Origine de réplication possédant des caractéristiques plasmidiques : proximité de *parA* et *parB*. Cependant : proximité de *dnaG, polA* et *rpoD* (transcription) absent du chromosome [Holden et al., 2004]	Nombreux réarrangements et phénomènes de translocation intragénomique [Guo et al., 2010; Komatsu et al., 2003]. Peu de gènes essentiels près des *ori* des RECE [Nagata et al., 2005]. Systèmes de partition *parABS* [Dubarry et al., 2006; Morrow and Cooper, 2012; Passot et al., 2012]
Cupriavidus, Ralstonia	**H2**	*ori* typique de mégaplasmide : proximité de *repA* dont le produit est similaire à des protéines plasmidiques [MacLellan et al., 2004; Salanoubat et al., 2002]	De même que pour *Burkholderia*, protéines parA homologues de protéines plasmidiques [MacLellan et al., 2004; Passot et al., 2012].
Variovorax	**(H2)**	L'origine de réplication n'a pas été identifiée dans le RECE [Han et al., 2011]	Distribution en gènes essentiels suggestive d'une origine de type H2 [Han et al., 2011].
Gammaprotéobactéries			
Pseudo-alteromonas	**H2**	Origine de réplication proche de celle du plasmide R1 [Médigue et al., 2005].	La réplication serait unidirectionnelle [Médigue et al., 2005].

Lignée	H	Origine de réplication	Autres caractéristiques
Aliivibrio, Photobacterium, Vibrio	**H2**	*ori* de type plasmidique malgré des caractéristiques uniques, présence de boîtes DnaA et motifs IHF, et mécanismes de régulation spécifiques chez *V. cholerae* [MacLellan et al., 2004]. Pas d'étude décrivant spécifiquement les *ori* des *Photobacterium* et *Aliivibrio*	Protéine ParA proche des protéines plasmidiques [Thompson et al., 2004]. Présence d'intégron typique des plasmides chez *V. cholerae* [Heidelberg et al., 2000], mais pas chez les autres Vibrionaceae (intégron sur le chromosome). Des transferts entre le chromosome et le RECE ont été mis en évidence. Présence importante de transposases et transposons sur les RECE de *P. profundum* et de *A. salmonicida* [Chen et al., 2003; Egan and Waldor, 2003; Kirkup et al., 2010; MacLellan et al., 2004]
Acidobactéries			
Candidatus Chloroacidobacterium thermophilum	**?**	-	Distribution en gènes identique à celle du chromosome [Garcia Costas et al., 2012]. RECE plus sensible aux réarrangements génétiques que le chromosome [Garcia Costas et al., 2012].
Actinobactéries			
Nocardiopsis	**?**	-	Le génome de *N. alba* (non présent dans la base de données) a été séquencé et ne comporte qu'un unique chromosome [Qiao et al., 2012]
Bacteroidetes			
Prevotella	**?**	-	Très grande diversité génomique au sein du genre *Prevotella* [Purushe et al., 2010].
Chloroflexi			
Sphaerobacter	**?**	-	-
Thermobaculum	**?**	-	-
Cyanobactéries			
Cyanothece	**?**	Les *ori* n'ont pu être déterminées sur le chromosome ou le RECE par les méthodes de biais en GC [Welsh et al., 2008]	RECE linéaire
Anabaena	**?**	-	Présence de gènes liés aux réplicases sur un plasmide [Kaneko et al., 2001] ; Traces de prophages insérés [Wang et al., 2012]. Existence d'espèces à génome monopartite avec des plasmides similaires en taille au RECE [Kaneko et al., 2001].
Deinococcus-Thermus			
Deinococcus	**H2/ (h3)**	*ori* à proximité de *parAB* ; gène *rep* très similaire à un gène plasmidique [MacLellan et al., 2004]	*D. radiodurans* est typiquement polyploïde [White et al., 1999]. Des ressemblances existent entre le RECE de *D. radiodurans* et un mégaplasmide de *Thermus thermophilus* [Omelchenko et al., 2005]

Lignée	H	Origine de réplication	Autres caractéristiques
Firmicutes			
Butyrivibiro	**H2**	*ori* de type plasmidique [Yeoman et al., 2011]. Un plasmide de *B. proteoclasticus* possède de nombreuses protéines de la réplication de type chromosomique [Yeoman et al., 2011]	très petit (0,3 Mb) [Kelly et al., 2010]
Clostridium	?	-	-
Fusobactéries			
Ilyobacter	?	-	-
Spirochètes			
Leptospira	**H2**	Présence de boîtes DnaA à proximité de l'*ori* [Ren et al., 2003]. Opéron de partition *parAB* et gène *rep* à proximité d'*ori* [Picardeau et al., 2008].	Les caractéristiques génomiques de *Leptospira* suggèrent que le RECE (ainsi que certains plasmides) ont évolué à partir de prophages présents chez les Spirochètes [Picardeau et al., 2008].

Concernant l'origine des différents génomes multipartites identifiés, on peut se demander si leur apparition est antérieure à celle de la lignée bactérienne (espèce, genre, famille les possédant ou si, au contraire, ces phénomènes sont récents et postérieur à l'émergence de la lignée (spéciation).

La dispersion des génomes multipartites dans les différentes lignées bactériennes et à des niveaux variables de différentiation (espèce, genre, famille) suggère que **plusieurs apparitions indépendantes de génomes multipartites ont eu lieu au cours de l'évolution des génomes bactériens**. Ceci implique que l'émergence de génome multipartite est relativement "facile" et s'effectue par l'action de mécanismes génétiques assez classiques. Il a été proposé que tous les RECE de Rhizobiaceae descendraient d'un réplicon extrachromosomique de type mégaplasmide, à réplication RepABC qui a capturé des gènes du chromosome, et dont des marqueurs géniques différents (*minCDE, repABC*, par exemple) sont retrouvés dans chacune des lignées de Rhizobiaceae [Slater et al., 2009]. Alors que le mégaplasmide s'est intégré stablement dans le chromosome chez certaines espèces (*Bradyrhizobium*), il a conservé son état de mégaplasmide chez d'autres ou bien a été tout simplement éliminé (*Bartonella*) [Slater et al., 2009]. Chez les Vibrionales, les RECE semblent avoir coexisté avec le chromosome avant la diversification en différentes lignées, dont *Vibrio, Aliivibrio, Photobacterium* et espèces de cette famille [Thompson et al., 2004]. De même chez les Burkholderiales, l'analyse des systèmes *parABS* [Passot et al., 2012] met en évidence des similarités entre RECE et mégaplasmides des *Burkholderia* et *Ralstonia*, ce qui suggère un ancêtre commun plasmidique aux RECE de cette famille de bactéries. *B. rhizixinica* fait cependant figure d'exception, son génome ne comportant qu'un seul chromosome et deux plasmides [Lackner et al., 2011]. Néanmoins, *B. rhizixinica* en tant que pathogène endosymbiotique, possède un génome réduit et on peut faire l'hypothèse que cette espèce a opéré une réduction de son matériel génomique par un mécanisme similaire à celui décrit par Moreno [Moreno, 1998] (*cf.* paragraphe suivant). À l'inverse, les RECE présents chez *Deinococcus, Clostridium, Prevotella, Anabaena, Cyanothece* et *Rhodobacter* semblent

être d'apparition relativement récente car des espèces du même genre ou de la même famille possédent un génome monopartite.

2.6 Rôle

À ce jour, considérant la diversité d'organisation des génomes multipartites, il est difficile d'établir un rôle ou une fonction précise à cette architecture génomique. Il semble cependant improbable que l'organisation multi-chromosome du génome n'apporte aucun bénéfice à l'hôte, surtout si on postule que l'intégration et la stabilisation d'un second chromosome dans un génome représente un coût évolutif. Différentes tendances semblent se dessiner quant aux possibilités d'amélioration de la *fitness* apportées à l'hôte par un génome multipartite.

- Les RECE peuvent être des réservoirs de gènes accessoires, spécifiques d'un certain type d'écologie. Chez les protéobactéries, les fonctions codées par les RECE sont majoritairement en lien avec des voies métaboliques spécifiques ou des mécanismes d'infection ou d'interaction avec différents hôtes [Galardini et al., 2013].
- Les RECE peuvent permettre une réplication plus rapide du génome ce qui est un avantage pour des espèces à taux de croissance élevé comme *V. cholerae* en conditions favorables [Yamaichi et al., 1999]. Une réplication rapide peut aussi résulter par le lancement d'un cycle de réplication avant la fin du cycle cellulaire précédent [Stokke et al., 2011] comme chez *Escherichia coli* [Skarstad et al., 1986].
- Une structure du génome en plusieurs répliquons stables entraîne, lors de la réplication, une augmentation de l'expression génique par le phénomène de "*gene dosage*" pour les gènes proches d'*ori* car dupliqués en premier [Jha et al., 2012], à la fois au niveau du chromosome mais également du RECE. Cela permet de fournir rapidement et en grande quantité les protéines nécessaires au développement de la colonie, et pourrait apporter une nouvelle modalité de régulation de l'expression génique.
- Chez *Vibrio cholerae*, il a été suggéré que les deux chromosomes, dans certaines conditions, pourraient présenter une différence du nombre de copies, avec pour effet de moduler le niveau d'expression de certains gènes [Heidelberg et al., 2000]. Un cas extrême serait la perte du chromosome ou du RECE qui conduirait à la formation de "cellules drones" favorisant la survie de la population par un taux de sécrétion d'enzymes élevé [Jha et al., 2012].
- La perte du RECE a également été proposée comme mécanisme d'adaptation en réponse à des conditions environnementales défavorables dans le cas de *Vibrio cholerae* [Heidelberg et al., 2000]. Cependant, *V. cholerae* n'est pas capable de survivre à plus d'un cycle cellulaire dans un tel cas [Yamaichi et al., 2007]. De plus, les chromosomes et RECE de *V. cholerae* N16961 sont asservis l'un à l'autre par des systèmes Toxine-Antitoxine, entraînant la dégradation du chromosome en cas de perte du RECE [Yuan et al., 2011].

- Les génomes multipartites peuvent être une solution structurelle aux génomes de grande taille, long et difficile à se répliquer en un seul réplicon. Cependant l'existence de chromosomes bactériens de plus de 10 Mb prouve que la taille d'un génome ne peut seule expliquer la formation d'un RECE.
- Avoir un génome multipartite peut être un avantage par l'augmentation de la surface d'échange du génome avec le cytoplasme, ce qui permet, à taux d'échange constant, de réduire la taille des cellules et ainsi d'avoir une structure cellulaire plus adaptée à des environnements pauvres en nutriments [Morita, 1988; Stouthamer and Kooijman, 1993].
- L'acquisition de gènes essentiels par un plasmide peut être vue comme un mécanisme (de type PSK) dans le sens où l'organisme "solidifie sa relation" avec un plasmide qui apporte une contribution significative à l'augmentation de sa *fitness* [Slater et al., 2009].
- Les RECE semblent dans de nombreux cas être plus plastiques que les chromosomes. Ils présentent un taux global d'expression génique plus faible et/ou portent relativement moins de gènes et sont donc moins contraints sur le plan évolutif [Choudhary et al., 2004; White et al., 1999]. Chez *R. sphaeroides*, par exemple, les séquences des RECE sont plus divergentes que celles des chromosomes, ce qui semble indiquer une différence des vitesses d'évolution des deux réplicons [Choudhary et al., 2007]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que le RECE possède une expression génique plus faible que le chromosome, ainsi que des séquences intergéniques longues et serait donc plus enclin à subir des réarrangements génomiques fréquents. Les RECE peuvent ainsi servir d'"atelier évolutif" en étant des réservoirs des gènes à évolution rapide et moins exprimés, ou exprimés sporadiquement, ce qui est favorable aux bactéries dans certains milieux [Bavishi et al., 2010; Cooper et al., 2010; Galardini et al., 2013; Morrow and Cooper, 2012].
- De plus, en facilitant les recombinaisons *inter-* et *intra*-chromosomiques, la structure multipartite peut participer à l'augmentation de la diversité des séquences [Mackenzie et al., 2004], à l'instar du phénomène décrit chez les Fungi [Croll and Mcdonald, 2012].
- Enfin, chez les organismes endosymbiotes, un génome multipartite peut refléter un état de transition vers la réduction génomique dans lequel l'hôte se "déleste" d'une partie des gènes essentiels en les transférant à ses plasmides, qui sont éliminés par la suite [Moreno, 1998]. *Brucella* a été proposé comme exemple de cette configuration [Wattam et al., 2009].

La présence d'un état multipartite, conservé à travers le temps au cours de la diversification de différents groupes bactériens, reflète le succès évolutif de cette architecture génomique et son importance pour l'adaptation et l'évolution des organismes bactériens. Cela pourrait traduire des modalités d'évolution génomique spécifiques à certains milieux écologiques [Slater et al., 2009], comme par exemple dans les cas des Rhizobiaceae et des Burkholderiales où l'on observe de nombreux génomes multipartites et qui renferment une proportion importante d'espèces symbiotiques ou parasites des plantes. Cette architecture génomique pourrait aussi constituter une alternative efficace (ou neutre) à une structure classique monopartite du génome. Le cas de *R. sphaeroides* illustre la dernière

hypothèse : *R. capsulatus* du même genre, possède un génome monopartite sans que cela semble être un avantage [Choudhary et al., 2007; Tichi and Tabita, 2001].

2.7 Critères d'identification des RECE

Les propriétés caractéristiques des RECE sont :
- **l'Essentialité** Élément les distinguant fondamentalement des plasmides.
- **l'Intégration dans le cycle cellulaire** impliquant une coordination avec le chromosome et une synchronisation avec la division cellulaire
- **Contribution à la *fitness* de la bactérie** d'une manière ou d'une autre la *fitness*, sur le court ou long terme.

Classiquement les RECE ont été majoritairement identifiés par leur caractère essentiel, notamment par la présence de gènes codant des ARNr et ARNt. Cependant la présence/absence de tels gènes est loin d'être suffisante pour classer un réplicon parmi les RECE.

2.7.1 Modèle du "*chromid*"

Récemment, l'appellation "*chromid*" a été introduite par Harrisson *et al.* [Harrison et al., 2010] pour décrire les RECE à partir du contenu en G+C et de la stratégie d'utilisation des codons synonymes (*Relative Synonymous Codon Usage* ; RSCU), le type d'origine de réplication, et les protéines ParA/B [Harrison, 2011], et a depuis été reprise par plusieurs auteurs lors d'études ponctuelles de génomes de protéobactéries [Acosta-Cruz et al., 2012; Galardini et al., 2013; Maj et al., 2013; Petersen et al., 2013; Ramírez-Bahena et al., 2014; Wisniewski-Dyé et al., 2011].

Selon ce modèle :

- Les *chromid* possèdent des systèmes de réplication et de maintenance proches de ceux des plasmides.
- Les *chromid* ont des compositions en G+C et RSCU proches de ceux des chromosomes (et relativement plus que des plasmides) ce qui suggère qu'ils ont co-habité avec le chromosome pendant relativement plus longtemps que ne le font des plasmides classiques [Harrison et al., 2010, Fig. 1].
- Les *chromid* portent des gènes essentiels, mais aucun des 284 gènes identifiés du génome-coeur n'est présent sur les *chromid* de *Burkholderia* étudiés [Harrison, 2011]. Ils portent de plus de nombreux gènes accessoires (relativement plus que les chromosomes), qui sont conservés au sein d'un genre bactérien.

Les gènes communs à l'ensemble des membres de la famille bactérienne (Burkholdériales) étudiée par Harrison *et al.* sont relativement conservés alors qu'ils ne le sont que faiblement quand ne sont considérés qu'un genre (*Burkholderia*) ou qu'une espèce (*B. cenocepacia*), indiquant une plasticité des RECE accrue par rapport aux chromosomes dans les génomes étudiés [Harrison et al., 2010, Fig. 2]. Enfin, l'ordre des gènes sur les

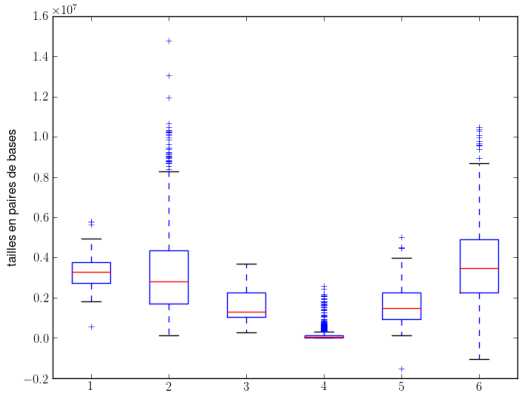
chromid est très peu conservé en comparaison des chromosomes à des niveaux taxonomiques supérieurs au genre [Harrison, 2011]. Ces constatations rejoignent les résultats des travaux de Bavishi *et al.* [Bavishi et al., 2010] où les longueurs relatives des alignements significatifs des RECE sont comparées à celles des chromosomes pour les génomes de souches de la même espèce ou d'espèces différentes, ce qui suggère une différence de vitesse d'évolution entre chromosomes et RECE [Bavishi et al., 2010].

2.7.2 Autres modèles

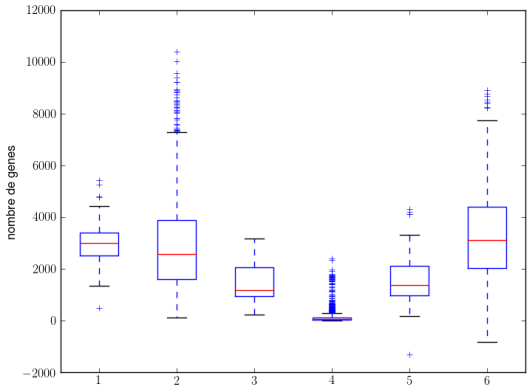
Plusieurs études ont tenté de classer les différents types de plasmides et réplicons accessoires. Des critères structurels comme la présence de complexe de mobilisation/conjugaison ainsi que les caractéristiques des différentes relaxases peuvent servir pour discriminer les réplicons accessoires [Garcillán-Barcia et al., 2009]. Il est cependant à souligner que les RECE, par leur rôle positif probable sur la *fitness* de la bactérie, n'ont pas besoin de système de maintenance "égoïste" de type plasmidique [Smillie et al., 2010]. D'autres travaux proposent de classer les plasmides selon les gènes des modules de réplication [Jensen et al., 2010; Petersen, 2011]. Ces approches peuvent dans un premier temps sembler pertinentes pour la caractérisation des RECE, ceux-ci adaptant potentiellement ces protéines afin de s'intégrer dans le cycle cellulaire. Cependant, ces études se focalisent sur un gène ou opéron (*repABC)* unique et ne prennent pas en compte les mécanismes intervenant dans la ségrégation et la maintenance des RECE.

2.8 Données génomiques de notre étude

La question se posant naturellement à propos de la structure spécifique des réplicons secondaires essentiels est : **Existe-il des gènes, ou distributions de gènes, communs à l'ensemble de ces réplicons ?** Différents éléments de réponse, abordés dans ce chapitre montrent qu'il n'existe pas de règle de fixation d'un gène, ou groupe de gènes, particulier sur les réplicons secondaires accessoires permettant d'expliquer leur transformation en réplicon essentiel. Les analyses des chapitres suivants ont donc pour objectif de caractériser d'éventuels biais de répartition de gènes des STIG à partir de l'analyse de l'intégralité des séquences complètes des génomes bactériens multipartites référencés dans **RefSeq** [Pruitt et al., 2007] à la date du 23/11/2013 (*cf.* Annexe A).
Notre jeu de données comprend 2016 génomes bactériens et 1267 plasmides isolés, soit 2016 chromosomes, 2781 plasmides et 129 RECE selon les annotations de RefSeq. Les distributions de la taille et du nombre de gènes (les deux étant hautement corrélés) présents sur les réplicons bactériens (Figure 2.2) met en évidence de nettes différences entre RECE, plasmides et chromosomes primaires.



(A) Tailles des génomes

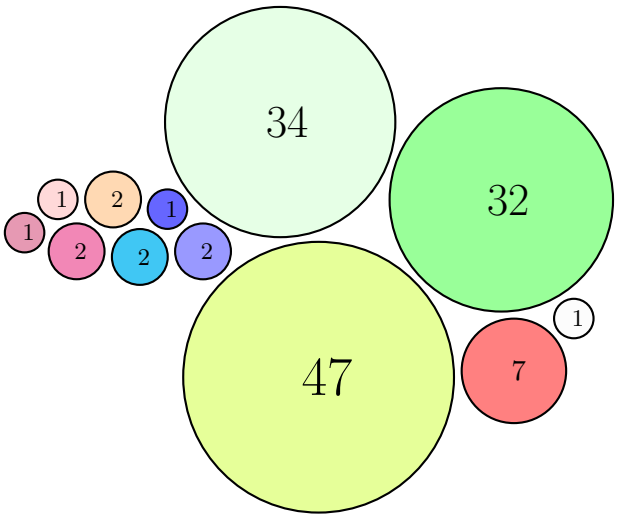


(B) Nombre de gènes

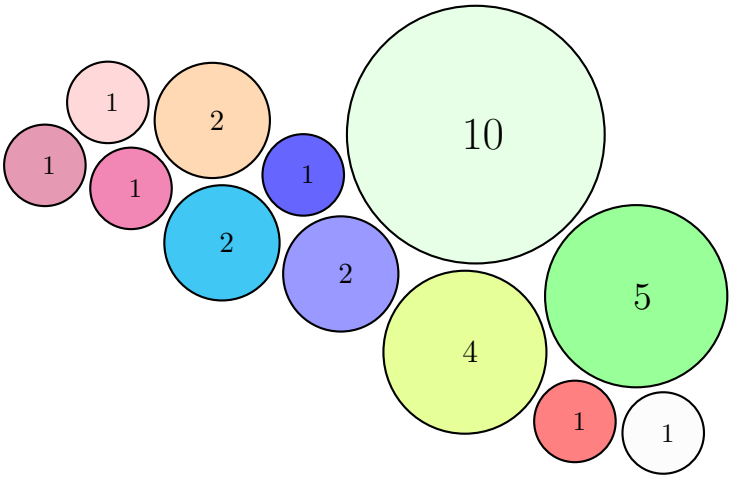
FIGURE 2.2: Distributions des tailles (2.2a) et nombres (2.2b) de gènes des réplicons.

Les boites délimitent les premiers et troisièmes quartiles (Q) des distributions, les limites des "moustaches" inférieures et supérieures représentant respectivement Q1-1.5(Q3-Q1) et Q3+1.5(Q3-Q1). Les points en dehors des moustaches sont représentés par des croix. **1** : chromosomes des génomes multipartites. **2** : totalité des chromosomes. **3** : RECE. **4** : plasmides. **5** : différences des tailles (2.2a) ou nombres de gènes (2.2b) entre chromosome et RECE au sein d'un génome. **6** : différences des tailles (2.2a) ou nombres de gènes (2.2b) entre chromosome et plasmide au sein d'un génome.

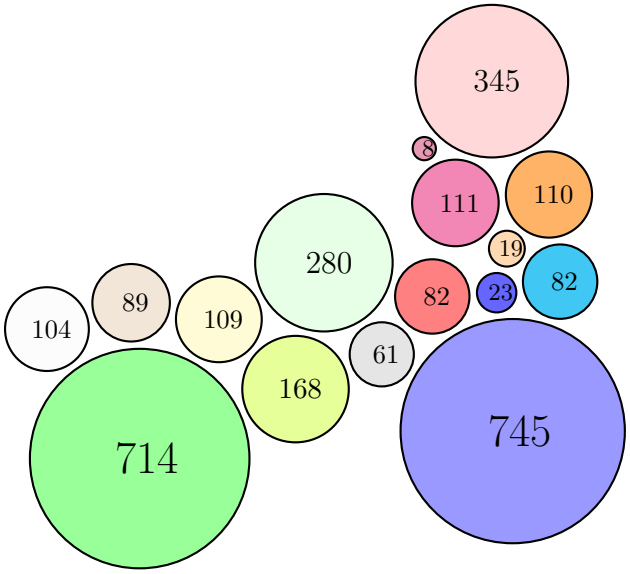
Ces facteurs ne sont pas suffisants pour caractériser les différents réplicons : il existe des plasmides aussi grands que des RECE, et des RECE aussi grands que des chromosomes. Enfin, la répartition très inégale des génomes multipartites dans les différents groupes et genres bactériens (Figure 2.3), pour des raisons évolutives ou historiques, crée un biais dans les données, biais dont il faudra tenir compte dans l'analyse.



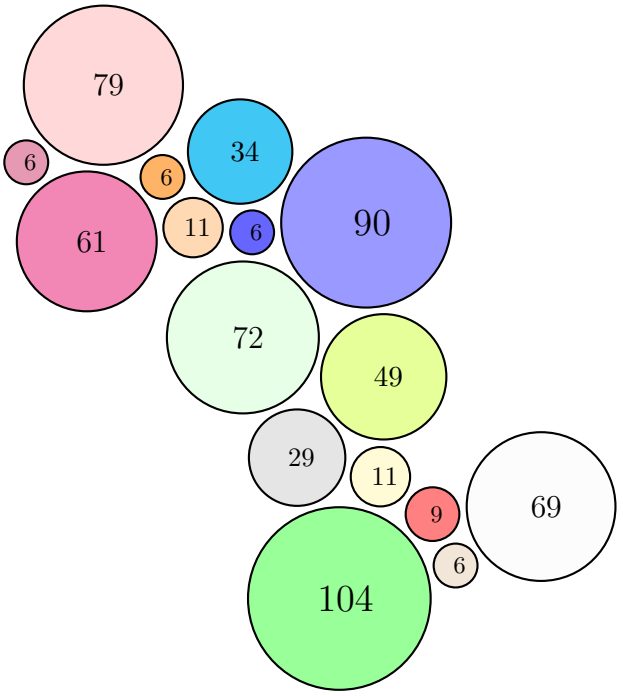
(A) Génomes multipartites à travers le domaine bactérien.
Total :**133**



(B) Genres bactériens ayant au moins un génome multipartite.
Total :**31**



(C) Génomes bactériens disponibles.
Total :**3052**



(D) Genres bactériens ayant au moins un génome disponible.
Total :**638**

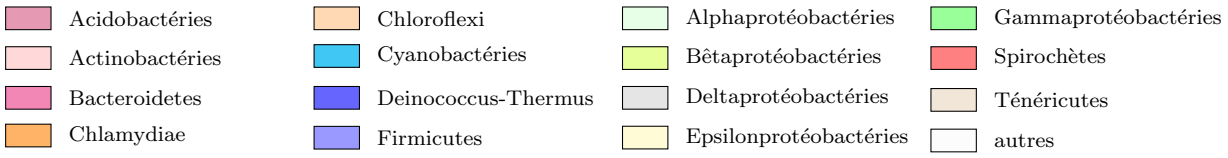


FIGURE 2.3: Répartition par lignée des génomes bactériens disponibles au 23/11/2013 dans la base de données RefSeq classés selon la taxonomie bactérienne en vigueur (http ://www.bacterio.net/).

Seuls les génomes complets ont été pris en compte. Les génomes sont organisés selon le phylum de leur hôte sauf pour les Protéobactéries pour lesquels la classe a été utilisée. La catégorie “Autres” regroupe les phylum faiblement représentés dans RefSeq : Aquificae, Chlorobi, Deferribacteres, Fibrobacteres, Fusobactéries, Gemmatimonadetes, Nitrospirae, Planctomycètes, Thermodesulfobactéries, Thermotogae et Verrucomicrobia.

2.9 Nature, origine et fonctionnement des RECE : une problématique ouverte

Jusqu'à maintenant, la problématique de ce que sont les RECE a été abordée principalement au cours d'études ponctuelles de génomes individuels et parfois, d'espèces bactériennes. Plusieurs tentatives de définition ont été faites [Mackenzie et al., 2004], la plus complète et récente étant celle de Harrison [Harrison, 2011], sans pour autant clôturer le débat sur la nature chromosomique *vs.* plasmidique des RECE. En effet, l'étude de Harrison ne s'attache qu'à la comparaison des RECE aux chromosome et plasmide(s) présents dans le même génome, et est majoritairement focalisée pour ce qui est de l'étude approfondie, sur une seule espèce (*Burkholderia cenocepacia*) d'un seul genre (*Burkholderia*) d'une seul famille (Burkholderiaceae). Ces résultats ne peuvent donc pas être directement généralisés à l'ensemble des RECE bactériens. Les travaux de Harrison *et al.* [Harrison et al., 2010; Harrison, 2011] apportent néanmoins de précieuses observations, dont l'interprétation va au-delà de l'introduction de l'appellation de "*chromid*". En effet, la définition du *chromid* revient à dire que les RECE fonctionnent comme des chromosomes mais ne peuvent être appelés chromosome parce qu'ils sont plasmidiques à l'origine. La question devient alors : **Qu'est-ce qu'un chromosome ?**
Les différents éléments présentés dans ces deux premiers chapitres mettent en évidence une continuité génomique entre plasmides, RECE et chromosomes, et révélent l'existence de mécanismes moléculaires et structures génomiques communs à ces différents types de réplicons. Cette similitude est d'autant plus affirmée qu'il devient difficile de discerner si certains réplicons sont des (méga)plasmides ou des chromosomes. Ainsi la définition même de RECE n'est pas appropriée, la distinction entre réplicons bactériens pouvant au final se résumer à deux éléments : leur essentialité pour l'organisme les hébergeant et leurs intégration et stabilisation dans le cycle cellulaire, leur rôle en étant une conséquence. Du point de vue de l'évolution du matériel génétique, les bactéries à génome multipartite représentent de fait une collection de données génomiques cruciale pour appréhender les nature et importance des forces évolutives mises en œuvre dans l'organisation du matériel génétique et la complexification et l'adaptation des génomes bactériens. Or, les études faites jusqu'à présent ne permettent pas de caractériser clairement et de manière générale ce que sont un plasmide, un chromosome ou un RECE parmi les réplicons bactériens.
Les travaux de cette thèse portent sur la caractérisation des génomes multipartites par une **étude globale sans *a priori* de l'ensemble des génomes bactériens et données disponibles dans les bases de données publiques** dont l'objectif est d'identifier des tendances générales des mécanismes génétiques impliqués dans l'apparition et la stabilisation des architectures génomiques multipartites.

Chapitre 3

Stratégie d'étude

Les **S**ystèmes de **T**ransmission de l'**I**nformation **G**énétique (**STIG**) sont les mécanismes génétiques permettant la réplication, la ségrégation et la maintenance des réplicons au cours des générations. **Le passage d'un génome monopartite à multipartite (ou inversement) doit logiquement passer par une adaptation des STIG du génome afin de permettre l'intégration de la réplication et de la ségrégation d'un chromosome additionnel (ou sa disparition) dans le cycle cellulaire et vis-à-vis de chromosomes préexistants**. Il apparaît alors pertinent de caractériser les réplicons et génomes bactériens selon les STIG qu'ils utilisent. Dans cette étude, nous recherchons plus spécifiquement à mettre en contraste les RECE par rapport aux chromosomes primaires (et chromosomes uniques) et aux "vrais" plasmides afin, premièrement, de discriminer efficacement les différentes catégories de réplicons et secondairement, d'identifier les systèmes-clés de l'émergence et de la stabilisation des génomes multipartites.

3.1 Les protéines des STIG : variables explicatives des réplicons

Les chapitres 1 et 2 ont présenté les STIG des réplicons bactériens, ainsi que la conception actuelle de l'architecture du génome bactérien. Il semble alors que les types de réplicon, et les espèces et écologies des organismes les hébergeant sont fonctionnellement liés à leurs STIG. **Selon notre postulat d'adaptation des STIG dans les génomes multipartites, des différences de distribution des gènes liés aux STIG entre génome mono- et multi-partites doivent être détectables par une analyse bioinformatique**. Nos données de départ étant l'ensemble des génomes bactériens séquencés disponibles dans les bases de données publiques, nous annotons dans un premier temps l'ensemble des gènes liés aux STIG dans ces génomes. En prenant ces gènes comme attributs des réplicons, nous analysons ensuite ce jeu de données pour identifier et caractériser d'éventuels biais de distribution entre les réplicons, afin, à partir de ces résultats, de distinguer les différents types de réplicons. Enfin, nous relions

ces biais à des réalités biologiques et génomiques. Deux types d'attributs sont utilisés pour caractériser les réplicons bactériens :

- les groupes d'homologues des protéines liées au STIG,
- les différentes fonctions de ces protéines.

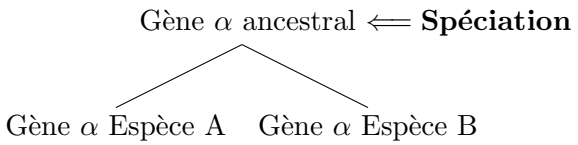
Dans le premier cas, la mesure rapprochant deux protéines étant l'homologie de séquence, la proximité de deux réplicons traduira un lien évolutif potentiel. Dans le second cas, les réplicons seront identifiés selon leur fonctionnalité.

3.2 Fondement de la génomique comparative

Trois modalités d'analyse bioinformatique peuvent être distinguées :
– L'analyse de séquences biologiques (protéines, ARN, ADN), "analyse" sous-entendant la comparaison (recherche d'homologie) des séquences.
– La modélisation moléculaire qui consiste à inférer le comportement et/ou l'organisation de structures moléculaires.
– La biologie des systèmes, cherchant à construire des modèles reliant différents niveaux d'information biologique (structural, moléculaire, écologique...).

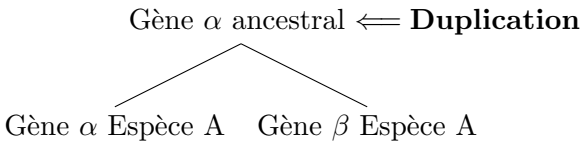
Un des paradigme fondamental est que l'**homologie** de séquence est liée à une origine évolutive commune des séquences comparées [Wray and Abouheif, 1998] et, à un degré moindre, à une **homologie fonctionnelle** [Chikina and Troyanskaya, 2011]. Ces hypothèses permettent, par exemple, d'étudier les relations phylogéniques entre individus ou d'annoter une séquence biologique inconnue par rapport à des séquences biologiques déjà annotées.
L'homologie de deux séquences peut refléter différents mécanismes évolutifs :

- **Orthologie** [Fitch, 1970] Deux séquences chez deux organismes distincts sont orthologues si elles descendent d'une unique séquence ancestrale présente dans le dernier ancêtre commun aux deux espèces. L'homologie de deux gènes séparés par un événement de spéciation laisse supposer que les gènes ont conservé la fonction du gène ancestral et ont, *a priori*, la même fonction.

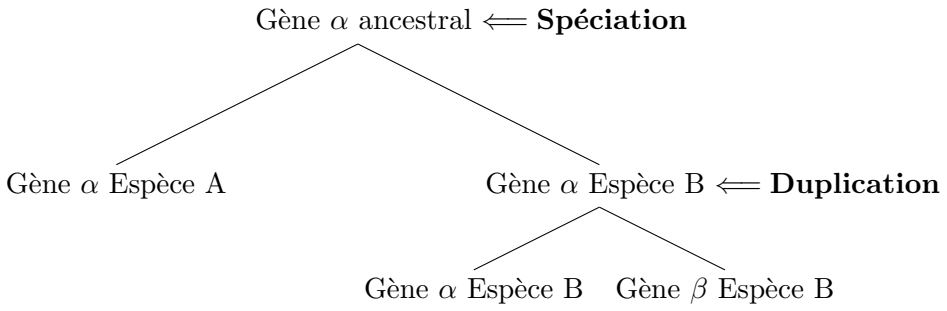


(A) **Orthologie** entre les gènes α des espèces A et B.

- **Paralogie** [Fitch, 1970] Deux g sont paralogues si elles résultent d'une **duplication génique**. On distingue de plus les **In-paralogues** si la duplication a eu lieu avant l'événement de spéciation, et les **Out-paralogues** si la duplication a eu lieu après la spéciation.



(B) **In-paralogie** entre les gènes α et β de A.



(C) **Out-paralogie** entre le gène α de A et le gène β de B.

La duplication génique est souvent suivie d'une divergence fonctionnelle des gènes dupliqués. Un des gènes conserve la fonction du gène ancestral et l'autre diverge pour acquérir une nouvelle fonction [Fitch, 1970, 2000].

- **Xénologie** Deux gènes sont xénologues si leur homologie traduit une histoire évolutive commune mais, pour l'une des espèces les hébergeant, n'est pas liée au gène présent dans l'ancêtre direct dont ces dernières sont issues. Dans les génomes bactériens, la présence de séquences xénologues témoigne fréquemment d'un transfert horizontal de gènes (THG) inter-réplicons et/ou inter-individus. L'évolution des génomes bactériens étant soumise à un flux important de THG ([Bapteste et al., 2009; Doolittle and Bapteste, 2007]), la détection d'orthologues au sein des différents réplicons est souvent délicate et bruitée par les xénologues.

3.3 Concept du génome-cœur

De nombreuses études mettent en avant la présence d'une collection de gènes homologues chez l'ensemble des membres d'une espèce (par exemple, pour *Salmonella enterica* [Lan et al., 2009] ou *Helicobacter pylori*). Cela a conduit à la proposition de l'hypothèse du **génome-cœur** ou *Core Genome Hypothesis* [Lan and Reeves, 1996]. Cette théorie distingue la fraction du génome (le cœur) partagée par tous les membres de l'espèce, de la fraction auxiliaire qui est seulement présente dans une sous-population. Le génome-cœur définit ainsi les spécificités d'une espèce bactérienne. Les gènes du génome-cœur codent principalement les fonctions métaboliques essentielles et les processus cellulaires

de transmission d'information [Riley and Lizotte-Waniewski, 2009]. Ainsi, **une part importante des gènes des STIG sont inclus dans le génome-coeur des bactéries**. Les génes de la partie auxiliaire sont principalement les gènes codant des fonctions métaboliques supplémentaires, utiles dans le contexte de certaines écologies, et sont plus fréquemment associés à des plasmides ou des éléments mobiles [Riley and Lizotte-Waniewski, 2009].

3.4 Fouille de données en génomique

3.4.1 Méthodes analytiques

Avec l'explosion de la production de données génomiques, et en particulier l'avènement de nouvelles technologies de séquençage de l'ADN et des méthodes *chip-seq*, les chercheurs sont confrontés à un afflux massif de données génomiques, transcriptomiques, protéomiques ou physiologiques. Cette avalanche de données est devenue un défit pour les bio-analystes et requiert le développement constant de méthodes analytiques permettant de traiter de façon pertinente (et de stocker) des quantités toujours plus importantes d'information génétique bruitée dans des temps raisonnables.
Les données à analyser sont souvent multivariées, *i.e.*, décrites par une collection de paramètres (taux d'expression génique, présence/absence de gènes, écologie des organismes ...) généralement considérés comme des variables aléatoires. Parmi les méthodes d'analyse multivariée, on distingue les méthodes de statistiques classiques, impliquant des tests d'hypothèses, des méthodes dites de fouille de données (***data mining***) généralement employées pour analyser des jeux de données massifs et multi-dimensionnels [Izenman, 2008]. Le terme *data-mining* fait référence à un concept un peu "fourre-tout" englobant des approches de transformation et de préparation des données, de visualisation, d'extraction de connaissance et d'évaluation. Parmi ces méthodes d'analyses, nous pouvons distinguer les **méthodes descriptives**, qui ont pour objectif d'explorer les données (recherche d'observations aberrantes (***outliers***), de structures ou de tendances, sélection de variables...), des **méthodes prédictives** où l'objectif est de construire un modèle à partir des données. Les méthodes de data-mining ont souvent recourt à des concepts statistiques, mais une part importante de ces méthodes englobe les approches dites d'apprentissage (***Machine Learning***). À partir d'un jeu de données, les algorithmes prédictifs de machine learning cherchent à apprendre, à reconnaître des tendances complexes et sont capables de prendre des "décisions"' en fonction des données [Han et al., 2012]. Une façon de conceptualiser les problèmes d'apprentissage est d'imaginer qu'est recherché à travers un espace de concepts descriptifs, un ensemble de règles décrivant au mieux un jeu de données [Witten et al., 2011]. Ainsi, un algorithme de machine learning est défini par les différents concepts descriptifs utilisés pour représenter les données, l'ordre dans lequel est parcouru l'espace des concepts et la façon dont sont traités les problèmes de sur-apprentissage (ou ***overfitting***) des jeux de données d'entraînement (***training set***) [Witten et al., 2011]. Enfin, nous pouvons distinguer les méthodes d'**apprentissage supervisé** (classification ou régression), où un ensemble de variables d'entrée (***input***) dont l'état de sortie (***output***) est connu sert à entraîner un

algorithme d'apprentissage afin de traiter des données dont l'état de sortie n'est pas connu, des méthodes d'**apprentissage non-supervisé** (clustering par exemple) où aucune information *a priori* n'est disponible sur l'état de sortie des données.

L'efficacité d'un algorithme peut être mesurée selon différents critères. Dans l'analyse de données biologiques, on peut souligner l'importance de :

- **La complexité temporelle et spatiale**, c'est-à-dire la faisabilité temporelle et matérielle d'un algorithme. Cela ce traduit concrètement par le temps d'exécution d'un algorithme t, et la taille de la mémoire nécessaire m. Formellement les complexités temporelle et spatiale peuvent être représentées par des fonctions $O_t(Y)$ et $O_m(Y)$ indiquant que t et m vont être proportionnels à Y, où Y s'exprime généralement en fonction du nombre de données à analyser n, et de la dimension des données d ($Y = f(n, d)$). Les problèmes génomiques impliquant généralement des n et d importants, la complexité temporelle exponentielle ($O(e^{n.d})$) d'un algorithme le rend souvent inutilisable en pratique. Il est alors important de déterminer si un problème informatique est divisible en plusieurs sous-problèmes autorisant sa parallélisation sur plusieurs processeurs.
- **La performance**. Les méthodes doivent fournir des résultats pertinents des points de vue statistique et biologique. Différents critères d'évaluation peuvent être utilisés, tels que, par exemple, l'erreur de prédiction ou de généralisation [Izenman, 2008] ou la stabilité ou l'insensibilité à l'ordre des entrées [Andreopoulos et al., 2009]. Une propriété importante des méthodes prédictives est leur capacité à généraliser le modèle construit à partir du training set à des jeux de données inconnus. La **robustesse** des algorithmes est la capacité à générer des résultats pertinents quand les entrées sont des données "bruitées" dans les cas, par exemple, des valeurs manquantes ou singulières [Andreopoulos et al., 2009; Han et al., 2012, Chap. 8].
- **Le nombre de paramètres à définir**. Les paramètres que doit définir l'utilisateur d'un algorithme peuvent affecter les résultats d'une manière significative [Andreopoulos et al., 2009]. Afin de minimiser les erreurs dues aux choix de l'utilisateur, il peut être préférable qu'un algorithme utilise un nombre limité de paramètres à définir.
- **L'inclusion de variables multicatégories**. Il est souvent utile en génomique comparative de pouvoir prendre en compte des variables de différents types : par exemple, des groupes de gènes d'une part, et des critères écologiques ou morphologiques d'autre part.

3.4.2 Notations

On note $E = \{e_1, ..., e_n\}$, l'ensemble E des n éléments e_i avec $1 < i < n$ de taille $|E| = n$. On peut alors écrire : $E = \{e_1, ..., e_{|E|}\}$ lorsque n n'est pas connu.

On note $v = (x_1, ..., x_n)$, le vecteur v de taille $|v| = n$ avec x_i, les différentes valeurs de v avec $1 < i < n$ et x_i appartenant à $\mathbb{R}$ ou $\mathbb{N}$. v appartient alors à $\mathbb{R}^n$ ou $\mathbb{N}^n$.

On note de plus $v[i] = x_i$. Pour un ensemble $V = \{v_1, ..., v_{|V|}\}$ de vecteurs v_i de même taille n, on note M^V sa matrice de dimension $(|V|, n)$ telle que $M^V_{i,j} = v_i[j]$, avec $1 < i < |V|$ et $1 < j < n$.

Pour un ensemble de données, le terme **observation** désigne une donnée tirée de cet ensemble. Les observations étant souvent représentées par des vecteurs, le terme **attribut** désigne alors les variables descriptives de ces vecteurs. Pour un ensemble d'observations $E = \{e_1, ..., e_{|E|}\}$ définies par n attributs $X = \{X_1, ..., X_n\}$, l'ensemble $V^E = \{v^{e_1}, ..., v^{e_{|E|}}\}$ désigne l'ensemble des vecteurs d'observations où $v^{e_i}[j]$ est égal à la valeur du j-ième attribut pour l'observation e_i.

3.4.3 Distances

Pour comparer deux observations, plusieurs distances [Gan et al., 2007] peuvent être calculées selon leurs attributs et les propriétés souhaitées :

Si les observations sont deux ensembles E_1 et E_2, la distance de Jaccard peut être utilisée :

$$d_{Jaccard}(E_1, E_2) = 1 - \frac{|E_1 \cap E_2|}{|E_1 \cup E_2|} \tag{3.1}$$

Pour deux observations v_1 et v_2 ayant des attributs numériques, et de taille similaire n, la distance la plus couramment utilisée est la distance Euclidienne :

$$d_{Euclid}(v_1, v_2) = \sqrt{\sum_{1 \leq i \leq n} (v_1[i] - v_2[i])^2} \tag{3.2}$$

Cette distance n'est pas forcément pertinente pour comparer des observations de très grande dimension dont une partie n'a aucun attribut en commun. On introduit donc une distance Euclidienne modifiée :

$$d_{Euclid*}(v_1, v_2, Seuil) = \begin{cases} d_{Euclid}(v_1, v_2) & \text{si } \prod_{1 \leq i \leq n} (v_1[i].v_2[i]) \neq 0 \\ Seuil & \text{sinon} \end{cases} \tag{3.3}$$

Une distance est considérée comme *métrique* si elle respecte les propriétés suivantes :

Symétrie : $d(a, b) = d(b, a)$

Séparation : $d(a, b) = 0 \Leftrightarrow a = b$

Inégalité triangulaire : $d(a, c) \leqslant d(a, b) + d(b, c)$

Les distances de Jaccard et Euclidienne sont métriques. Cette propriété n'est pas toujours pertinente pour des données de dimension élevée et clairsemées (avec beaucoup d'attributs nuls). La distance *cosine* (non métrique car ne respectant pas la dernière propriété) est alors souvent utilisée afin de se focaliser sur les attributs non nuls [Han

et al., 2012] :

$$d_{cosine} = 1 - \frac{\sum_{1 \leq i \leq n} v_1[i].v_2[i]}{\sqrt{\sum_{1 \leq i \leq n} v_1[i]^2} \cdot \sqrt{\sum_{1 \leq i \leq n} v_2[i]^2}} \tag{3.4}$$

3.4.4 Méthodes de clustering

Soit un ensemble E. On appelle procédure de clustering une procédure f_{clust} qui structure un ensemble d'observations en k sous-ensembles ou **clusters** constitués des observations présentant des similitudes, sans *a priori* sur la structure :

$$f_{clust}(E) = \{E_1, ..., E_k\} \text{ où : } \bigcup_{E_i \in f_{clust}(E)} E_i = E \tag{3.5}$$

De nombreux algorithmes de clustering existent [Gan et al., 2007]. Les inputs de ces algorithmes peuvent être, entre autres, la distance utilisée. Cependant, un des paramètres clé souvent requis est le nombre k de clusters à former.

3.4.5 Méthodes de classification

Une procédure de classification prend en input un training set $E_{training}$, constitué de différents sous-ensembles (ou classes) d'observations : $E_{training} = \{E_1, ..., E_k\}$, et construit à partir de cet ensemble un modèle permettant d'attribuer à une observation o, une des classes de $E_{training}$. Soit E_{test} un ensemble d'observations, et $E_{training}$ un training set tel que $\forall E \in E_{training},\ E \subset E_{test}$. Une procédure de classification $f_{classif}^{E_{training}}$ utilisant $E_{training}$ peut alors être alors définie par :

$$f_{classif}^{E_{training}}(o) = i,\ \ o \in E_{test} \text{ et } 1 \leq i \leq k \tag{3.6}$$

L'objectif sous-jacent est, pour tout $E_i \in E_{training}$ et tout $o_i \in E_i$, de bâtir un classifieur tel que $f_{classif}^{E_{training}}(o_i) = i$, se comportant de manière stable et robuste, et évitant l'*overfitting* de $E_{training}$. Différents algorithmes de classification sont présentés plus loin. Une description plus complète de ces méthodes est disponible dans [Han et al., 2012; Witten et al., 2011].

3.4.6 Projection

Une procédure de projection consiste à projeter des observations représentées dans un espace de dimension p, dans un nouvel espace de dimension q avec $q < p$.
Soit f_P^q la procédure de projection P de données provenant d'un espace Q^p de dimension p dans un espace Q'^q de dimension q. Pour une observation $v = (x_1, ..., x_p)$ décrite par p attributs avec $v \in Q^p$ et $x_i \in Q$, on définit f_P^q par :

$$f_P^q(v) = (y_1, ..., y_q) \text{ où } y_i \in Q' \tag{3.7}$$

Ici $Q \in \{\mathbb{R}, \mathbb{N}\}$ et Q' est l'ensemble des réels $\mathbb{R}$. Pour un ensemble d'observations $V = \{v_1, .., v_{|V|}\}$, on définit M_P^V par :

$$M_P^V = f_P^q(V) = \{f_P^q(v_1), ..., f_P^q(v_{|V|})\} \text{ où } v_i \in V \tag{3.8}$$

Une procédure de projection peut être utilisée dans le but de représenter des données dans un espace interprétable et visuel. Dans ce cas, q est classiquement fixé à 2 ou 3. Ici, les données sont visualisées dans un espace à deux dimensions en fixant q à 2.

3.4.7 Évaluation

L'efficacité d'une analyse bioinformatique peut être appréhendée de deux manières : i) d'un point de vue informatique et statistique, où l'on mesure la performance des résultats selon différents critères, et ii) d'un point de vue biologique, où l'on cherche à voir si les résultats sont significatifs biologiquement et non un artefact découlant, par exemple, d'un biais initial dans les données (sur-représentation d'une classe, données manquantes...).

3.4.7.1 Performance des classifieurs

L'évaluation de la performance des méthodes de classification se fait *via* l'évaluation de différents indices à partir des résultats apportés par les classifieurs et selon des procédures spécifiques. En considérant les résultats d'un classifieur sur un training set, soient TP et FP, les résultats vrais (T pour "true") annotés positivement (P) et négativement (N), et FP et FN, les résultats faux (F pour "false") annotés positivement (P) et négativement (N), respectivement. Nous pouvons définir les mesures suivantes [Hamel, 2011; Han et al., 2012] :

$$\begin{aligned}
\text{sensibilité} &= \frac{TP}{TP + FN} \\
\text{précision} &= \frac{TP}{TP + FP} \\
\text{spécificité} &= \frac{TN}{TN + TP} \\
erreur &= \frac{TP + TN}{FP + FN + TP + TN} \\
F - measure &= \frac{2.precision.sensibilite}{precision + sensibilite}
\end{aligned} \tag{3.9}$$

Ces estimateurs ne témoignent pas de la capacité d'un classifieur à se généraliser à des données indépendantes de celles du training set utilisé pour sa construction, de bons résultats pouvant simplement témoigner d'un *overfitting* du classifieur sur le learning

set initial. La capacité à se généraliser d'un classifieur peut être estimée en partitionnant le learning set initial en différents E_{test} et $E_{learning}$ et évaluant les performances du classifieur sur les E_{test} formés. Les procédures de validation croisée ***cross-validation*** sont des procédures suivant ce principe [Hamel, 2011; Han et al., 2012; Witten et al., 2011]. La méthode **Leave-One-Out** (**LOO**) consiste à effectuer n classifications sur les n données du training set où, à chaque fois, une donnée (ou point) différente est classée en utilisant les $n-1$ autres données comme nouveau training set. La méthode **K-fold** consiste à séparer le training set en K partitions et à effectuer K classifications en testant à chaque fois une partition par rapport aux $K-1$ autres. La performance peut alors être mesurée avec, par exemple, les indices décrits. Une forte sensibilité, spécificité et précision (et donc un F-score important), et une faible erreur témoigneront d'un classifieur performant.
Afin d'estimer si deux classifieurs présentent des performances différentes, des procédures de ré-échantillonnage de type **bootstrap** (ré-échantillonnage avec remise du training set initial) peuvent être effectuées où, pour chaque procédure, une nouvelle cross-validation est réalisée et sert à construire une distribution des scores obtenus pour les différents indices (notamment l'erreur de classification). Les distributions obtenues serviront alors à comparer les modèles (par des modèles statistiques de type test d'hypothèses) afin de choisir le plus performant [Hamel, 2011; Han et al., 2012]. Le bootstrap peut aussi servir de procédure de type cross-validation [Han et al., 2012].
Les modèles de cross-validation LOO, K-fold et de bootstrap sont les principales représentantes d'une famille plus large de méthodes plus ou moins bien adaptées aux différents problèmes de classification [Arlot and Celisse, 2010]. Ces modèles sont cependant eux-mêmes soumis à une sélection de paramètres (K par exemple pour K-fold), pouvant être source d'erreur. Une façon d'améliorer les performances d'un classifieur est d'utiliser les méthodes dites d'***Ensemble*** dont le principe se réfère à des procédures de ré-échantillonnage des données et/ou des variables, et en combinant les scores obtenus pour chaque échantillon [Han et al., 2012]. Les procédures de ***Bagging***, ***Boosting*** ou encore les **forêts d'arbres aléatoires** (*random forest*) font partie des méthodes d'*Ensemble* les plus connues. Le choix d'un modèle particulier étant lui-même source de biais, la sélection d'une procédure d'évaluation de la performance et de la robustesse d'un classifieur est alors un compromis entre faisabilité, complexité et précision [Arlot and Celisse, 2010]. Enfin, selon les classifieurs utilisés, différentes techniques permettent d'évaluer la probabilité d'appartenance d'une donnée à une classe donnée [Rüping, 2004; Wu et al., 2004].

3.4.7.2 Performance des algorithmes de clustering

L'estimation de la performance d'une solution de clustering est généralement soumise à deux types de critères.

Les critères de validation externe [Gan et al., 2007; Han et al., 2012] où les résultats du clustering Cl sont comparés à ceux d'un autre clustering de référence R construit, par exemple, par des experts ou dérivé d'un autre algorithme de clustering

et/ou avec d'autres variables. En général, une mesure de validation externe prendra en compte deux critères :

- l'***homogénéité*** des clusters mesurant la capacité des clusters $C_i \in Cl$ à contenir des données homogènes envers un cluster $R_j \in R$ du clustering de référence.
- l'***exhaustivité*** des clusters mesurant inversement l'homogénéité des $R_j \in R$ envers les $C_i \in Cl$.

Deux critères additionnels peuvent également être pris en compte : la **catégorie bruit** représentant un cluster $C_{bruit} \in Cl$ et incluant les éléments ne correspondant à aucun C_i, et la **préservation des petits clusters**. Différents indices ont été développés afin de comparer deux solutions de clustering [Gan et al., 2007; Rendón et al., 2011]. Pour a, le nombre de paires ayant des points dans le même cluster dans Cl et R, pour b, le nombre de paires où les points sont dans le même cluster dans Cl mais pas dans R et c, inversement, et pour d, le nombre de paires où les points sont dans différents clusters dans Cl et R, on obtient au total M paires où $M = a + b + c + d = \frac{n(n-1)}{2}$. Des indices simples de validation externe peuvent alors être définis [Gan et al., 2007] :

$$\begin{aligned} &\text{Statistique de Rand} : R = \frac{a+d}{M} \\ &\text{Coefficient de Jaccard} : J = \frac{a}{a+b+c} \\ &\text{Indice de Flokes et Mallows} : FM = \sqrt{\frac{a}{a+b}.\frac{a}{a+c}} \end{aligned} \tag{3.10}$$

Les critères de validation interne [Gan et al., 2007; Rendón et al., 2011] mesurant la qualité d'un clustering uniquement à partir des caractéristiques intrinsèques de la partition des données obtenues. En général, ces indices combinent deux concepts [Rendón et al., 2011] : i) la *compacité* qui mesure la proximité des éléments au sein d'un même cluster (typiquement la variance intra-cluster), et ii) la *séparabilité* qui mesure la distance séparant deux clusters distincts. De nombreux indices internes ont été développés [Gan et al., 2007; Rendón et al., 2011] et comme illustration, nous pouvons présenter le coefficient silhouette [Rousseeuw, 1987] qui est un estimateur interne classique. Pour un clustering Cl de n données et pour un point i dans un cluster C_j, une mesure de qualité $s(i)$ peut être calculée :

$$\begin{aligned} s(i) &= \frac{(b(i) - a(i))}{Max\{a(i), b(i)\}} \\ \text{avec } a(i) \text{ et } b(i) &: \\ a(i) &= \frac{\sum_{j \in C_i, j \neq i} d(i,j)}{|C_i - 1|} \\ b(i) &= min\{\frac{\sum_{j \in C_k} d(j,i)}{|C_j|} \; | C_k \in Cl \text{ et } C_k \neq C_i\} \end{aligned} \tag{3.11}$$

où $a(i)$ représente la distance moyenne entre i et tous les autres points de C_j et $b(i)$ est le minimum de la distance entre i et les distances moyennes des points des clusters $C_{k,k\neq i}$. Cette mesure permet d'estimer la pertinence de la classification de chaque point dans un cluster. Elle varie entre -1 et 1. Des valeurs proches de 1 indiquent une pertinence élevée, et inversement, des valeurs négatives indiquent que i est plus proche du centroïde d'un autre cluster. La moyenne des $s(i)$ d'un cluster donne un estimateur de la pertinence du cluster et la moyenne de tous les $s(i)$ procure un estimateur du clustering. Un des problèmes majeurs généralement rencontré dans l'estimation de ces indices est qu'ils ont des complexités temporelles et/ou spatiales difficilement applicables sur des jeux de données très larges. Afin d'estimer la pertinence d'une analyse de clustering, certaines procédures ont été développées pour déterminer si la distribution des données est proche d'une distribution aléatoire, ce qui témoignerait d'une absence de structuration [Gan et al., 2007; Han et al., 2012]. Plusieurs méthodologies et critères de validation relatifs permettent de comparer l'efficacité de différents algorithmes ou paramètres à produire des clusters pertinents d'un point de vue statistique [Gan et al., 2007; Kovács et al., 2005]. Notamment, certains auteurs ont proposé d'étudier la stabilité d'un clustering, l'idée générale étant de réaliser différents clustering d'un jeu de données en utilisant des méthodes de ré-échantillonnage (type bootstrap) et de mesurer la stabilité des clusters obtenus à travers les différents clustering [Fang and Wang, 2012; Hennig, 2007, 2008].

Choix des paramètres Une difficulté généralement rencontrée dans une analyse de clustering est de déterminer le nombre de clusters à considérer, qui n'est pas connu *a priori*. Le choix du nombre optimal de clusters k_{opt} se fait alors en comparant l'efficacité des indices de robustesse pour différents k [Fang and Wang, 2012; Rakhlin and Caponnetto, 2007; Tibshirani and Walther, 2005]. Il est cependant important de ne pas perdre de vue qu'un clustering robuste et performant d'un point de vue statistique peut être complètement dépourvu de sens biologique, celui-ci pouvant correspondre à des artefacts dûs au jeu de données et/ou à l'algorithme utilisé [Hennig, 2007].

3.4.8 Fléau de la dimensionalité

Une des spécificités des données génomiques est qu'elles sont généralement de grande dimension (typiquement nos jeux de données ont des dimensions de l'ordre de 100 à 5000). Or, dans un espace de très grande dimension, le nombre de données disponibles est relativement peu élevé par rapport à la taille de l'espace de recherche. Les données ont alors tendance à se retrouver isolées [Izenman, 2008]. Un des problèmes pratiques qui en découle est que lorsque l'on veut, par exemple, mesurer la distance d séparant quatre points $p1$, $p2$, $p3$ et $p4$ dans un espace de très grande dimension, en supposant qu'il existe certaines caractéristiques communes entre $p1$ et $p2$ dans certaines dimensions, mais aucune entre $p1$ ou $p2$ d'une part et $p3$ ou $p4$ d'autre part, ni entre $p3$ et $p4$, la distance $d(p1, p2)$ ne reflétera pas forcément la proximité de $p1$ avec $p2$ en comparaison de $d(p3, p4)$ à cause du bruit potentiellement engendré par les autres dimensions.
Dans le cadre du data-mining, cela se traduit par la nécessité d'avoir d'énormes quantités de données, afin d'explorer au maximum l'espace de représentation des données

pour avoir un modèle robuste [Izenman, 2008]. Une façon de contourner ce phénomène est de choisir des modèles et/ou des distances adaptés, comme par exemple un espace de dimension réduit ou des algorithmes spécifiques [Gan et al., 2007].

Cas d'exemple : *Soient quatre vecteurs* $p1 = (5,3,0,0,0,0)$, $p2 = (3,5,0,0,0,0)$, $p3 = (0,0,0,0,0,1)$, *et* $p4 = (0,0,0,0,1,0)$. *Les distances euclidiennes calculées sont :*

	p1	***p2***	***p3***	***p4***
p1	*0*			
p2	*2.83*	*0*		
p3	*5.92*	*5.92*	*0*	
p4	*5.92*	*5.92*	*1.41*	*0*

On constate que $d(p1,2) > d(p3,p4)$ *même si* $p1$ *et* $p2$ *possèdent des caractéristiques communes (dans les deux premières dimensions) contrairement à* $p3$ *et* $p4$ *qui n'ont rien en commun.*

3.4.9 Graphes

Les graphes sont des outils mathématiques de représentation de données et/ou de concepts qui peuvent être employés sur de nombreux jeux de données génomiques. L'ensemble des similitudes protéine-protéine d'un jeu de séquences est facilement représenté par un graphe (*noeuds* = protéines et *arêtes* = similitudes, qui peuvent être pondérées) qui peut ensuite être utilisé pour la visualisation des données ou faire des analyses de clustering [Brohée and van Helden, 2006; Li et al., 2010]. Les graphes peuvent de plus être utilisés pour représenter des relations entre individus ou génomes comme par exemple, pour représenter un taux de THG ou des relations taxonomiques [Lima-Mendez et al., 2008]. Formellement, un graphe peut être décrit de la façon suivante [Naïm et al., 2011] : Soit $N = \{e_1, \ldots, e_{|E|}\}$, un ensemble non vide d'éléments finis. Un graphe G sur N peut être défini par la donnée du couple :

$$G = (N, A) \text{ où } A \subset \{(e_i, e_j) |\ e_i, e_j \in N \text{ et } e_i \neq e_j\} \tag{3.12}$$

N est alors nommé l'ensemble des **nœuds** de G. $(e_i, e_j) \in A$ est appelé une **arête** si et seulement si $(e_j, e_i) \in A$ et un **arc**, sinon. Un graphe pondéré, G_w, est défini par $G_w = (N, A, W)$ où W est une matrice carrée de taille $|N| * |N|$, appelée **matrice d'adjacence**, et W_{ij}, la valeur associée au couple $(e_i, e_j) \in A$ ($W_{ij} = 0$ si $(e_i, e_j) \notin A$). La **distance géodésique** entre deux nœuds est le plus court chemin entre ces nœuds *via* les arêtes (et leurs longueurs) du graphe [Han et al., 2012]. Un graphe peut de plus être décomposé en partitions de noeuds où, à l'intérieur d'une partition, les noeuds sont indépendants et non connectés par des arêtes ou des arcs. De tels graphes sont appelés des **graphes multipartites**. En particulier, pour un ensemble d'observations $E = \{e_1, ..., e_{|E|}\}$ définies par un ensemble d'attributs $X = \{X_1, ..., X_{|X|}\}$ et représentées par un ensemble de vecteurs $V^E = \{v_{e_1}, ..., v_{e_{|E|}}\}$, on peut définir un graphe bipartite

pondéré $G_w = (N, A, W)$ de la manière suivante :

$$\begin{cases} N = E \cup X \\ A = \{(e_i, X_j) |\ v^{e_i}[j] \neq 0\} \\ W_{ij} = v^{e_i}[j] \end{cases} \tag{3.13}$$

où $e_i \in E$ et $X_j \in X$.

Les graphes possèdent des méthodes d'analyse propres. Les méthodes dites de *détection de communautés* font référence aux méthodes de partitionnement de graphes et sont assimilables aux méthodes de clustering [Coscia et al., 2011]. Une communauté de nœuds peut être vue comme un ensemble de nœuds partageant des caractéristiques communes au sein d'un réseau. Différents critères peuvent alors servir à évaluer le taux de similitude entre différents nœuds [Coscia et al., 2011].

3.4.10 Sources de biais

Tout problème de data-mining peut être vu comme le calcul d'un estimateur $\hat{\theta}$ d'une certaine statistique θ. Les biais de l'estimateur peuvent alors être définis par :

$$Biais(\hat{\theta}) \equiv E[\hat{\theta}] - \theta \tag{3.14}$$

Dans une analyse de machine learning, les sources de biais possibles sont les suivantes [Witten et al., 2011] :

- les différents concepts descriptifs utilisés pour représenter les données,
- l'ordre dans lequel est parcouru l'espace des concepts,
- la façon dont sont traités les problèmes de sur-apprentissage.

La première source de biais est concrètement exprimée par le choix et l'exhaustivité des données génomiques. Dans le cas de notre étude, ces données sont représentées par les réplicons choisis, les protéines sélectionnées en rapport avec les STIG et, dans un second temps, les clusters de protéines obtenus. La deuxième source de biais vient du choix des méthodes utilisées pour les analyses (clustering, classification, régression). Enfin, la troisième source de biais est la sélection des paramètres des méthodes pour éviter qu'ils ne soient pas trop spécifiques aux données. **Ainsi, l'interprétation des résultats analytiques devra se faire en toute connaissance des différentes sources potentielles de biais.**

3.5 Pipeline analytique de notre étude

La constitution de la *query set database* et de la base de données des réplicons bactériens, la construction de clusters de protéines homologues des STIG et la procédure de cleaning sont décrites dans le Chapitre 4. Les visualisations et clustering des réplicons et des génomes sont décrits dans les Chapitres 5 et 6, et les analyses supervisées dans le Chapitre 7.

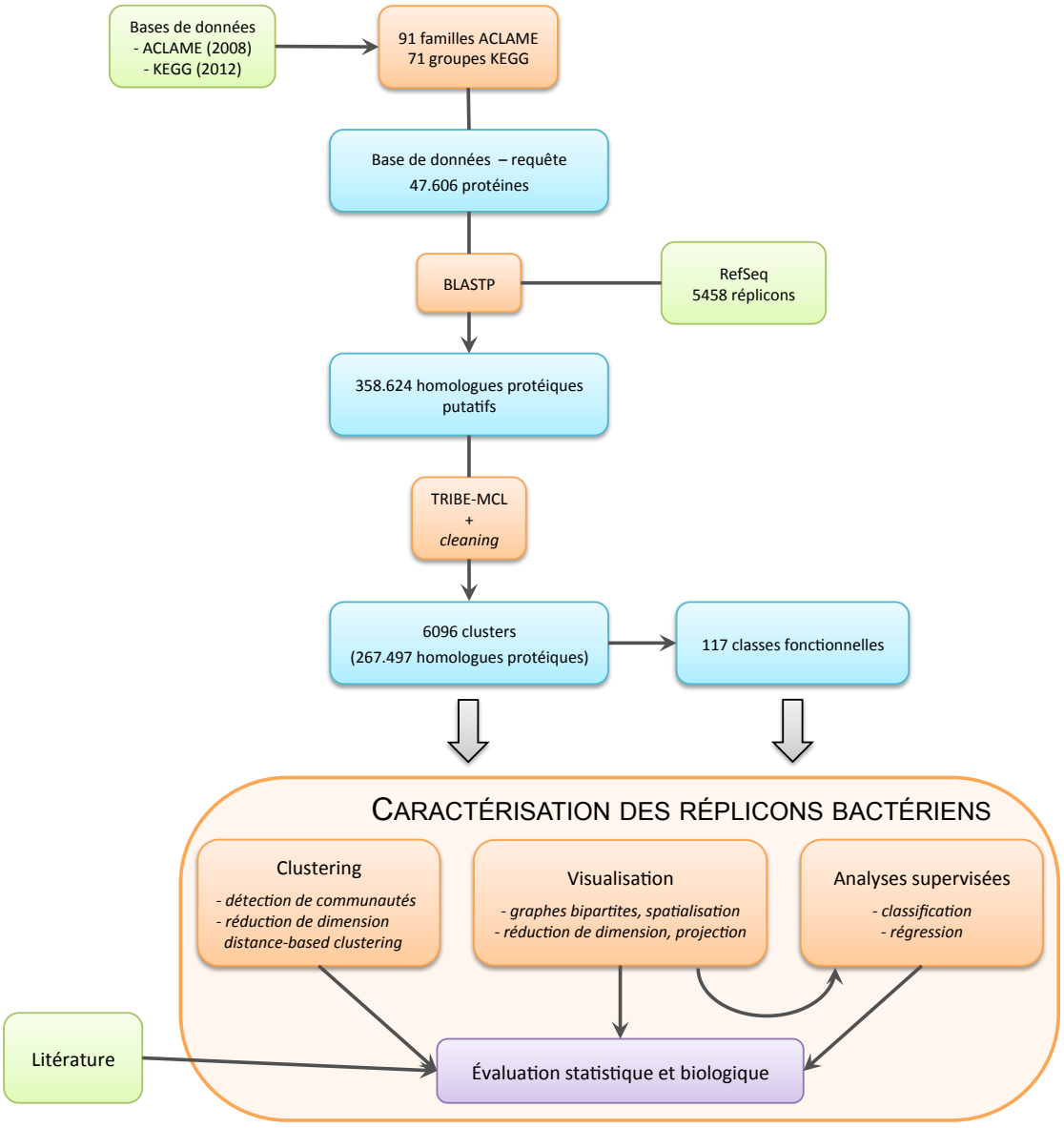


FIGURE 3.1: Pipeline analytique.

Chapitre 4

Construction de clusters de protéines homologues des STIG

4.1 Récupération des données brutes : les protéines des STIG des génomes

La collecte des données représente la première étape du pipeline de l'analyse (Figure 4.1). Deux sous-ensembles de données brutes peuvent être distingués : i) les séquences génomiques des réplicons et ii) les protéines des STIG.

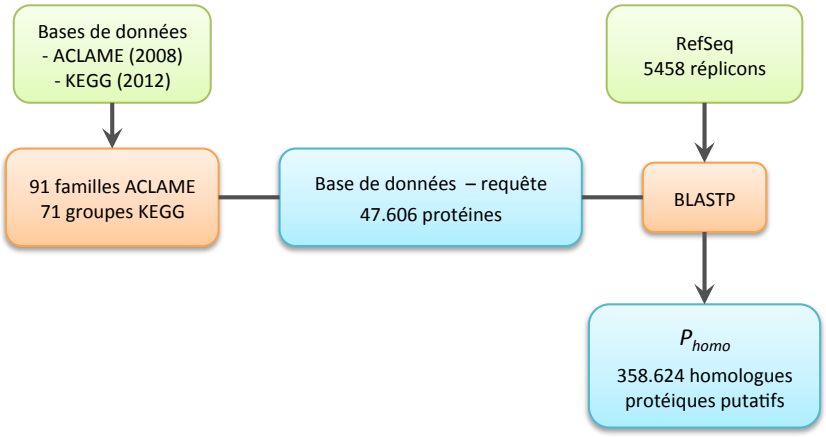


FIGURE 4.1: Procédure de récupération des données brutes.

Obtenir une collection quasi-exhaustive des réplicons bactériens séquencés est une tâche aisée car ils sont accessibles dans les bases de données publiques majeures dont celles du NCBI. Par contre, nous avons à faire face à plusieurs difficultés pour la construction d'une base de données des protéines liées aux STIG :

– Sélection d'un ou plusieurs système(s) d'annotation protéique parmi ceux proposés par les bases de données existantes.
– Sélection des annotations spécifiques aux STIG.

– Obtention des données les plus exhaustives possibles pour chaque fonctionnalité des STIG, pour chaque type de réplicon (plasmide et chromosome) et pour toute la diversité taxonomique bactérienne.

4.1.1 Principales sources publiques de protéines annotées

NCBI (National Center for Biotechnology Information) rassemble des données de séquences d'acides nucléiques et de protéines accessibles *via* internet. Les bases de données **RefSeq** [Pruitt et al., 2007] et **GenBank** [Benson et al., 2008] sont gérées par le NCBI et constituent des collections de séquences (génomes, gènes, protéines...) parmi les plus importantes disponibles. Les protéines sont annotées partiellement selon leur fonction (vérifiées ou hypothétiques) mais aucun formalisme d'annotation n'est proposé. **Protein Clusters** regroupe différents clusters de protéines homologues annotées par fonction selon les catégories fonctionnelles des COG (clusters of orthologous groups) [Koonin, 2003], et **CDD**, rassemble des protéines ou alignements de protéines classés selon leurs motifs structurels [Marchler-Bauer et al., 2007].

KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) est une base de données regroupant des données génomiques, chimiques et systémiques annotées au niveau fonctionnel [Kanehisa et al., 2012]. En particulier, les données des génomes complètement séquencés sont hiérarchisées en fonction de leurs propriétés chimiques et systémiques (KEGG BRITE hierarchy), ce qui, concrètement, produit des groupes de protéines regroupées par annotations fonctionnelles.

ACLAME (A CLAssification of Mobile genetic Elements) est une base de données dédiée aux données génomiques provenant des *MGE* (Mobile Genetic Element, terme défini par ACLAME) rassemblant des données de phages, plasmides et transposons [Leplae et al., 2010]. Des clusters de protéines sont accessibles et organisés par familles annotées par des termes de **G**ene **O**ntology (GO) [Ashburner et al., 2000] ou **PhiGO** (système propre d'ontologie).

PATRIC (PathoSystems Resource Integration Center) est un système d'information libre dont le but est de fournir un support à l'analyse des différents pathogènes bactériens [Wattam et al., 2014]. Elle comprend énormément de génomes bactériens de toutes les espèces, et rassemble les annotations de GO fournies par différentes méthodes d'annotations.

Pfam est une large collection de familles de protéines qui sont représentées par des alignements de séquences multiples et des modèles de Markov, et selon leurs domaines fonctionnels [Finn, Bateman, Clements, Coggill, Eberhardt, Eddy, Heger, Hetherington, Holm, Mistry, Sonnhammer, Tate, Punta, 2014].

TIGRFAM est une base de données de familles de protéines similaire à Pfam [Haft et al., 2003].

PDB (Protein Data Bank) est une base de données de protéines et séquences nucléotidiques comportant des informations structurales (structures 3D) [Rose et al., 2013].

4.1.2 Construction de la base de données requête

Les bases de données KEGG et ACLAME ont été sélectionnées pour la constitution de la base requête de données protéiques. Leur avantage est de proposer des structures d'annotation plus rigoureuses que celles du NCBI. Les annotations proposées par Pfam et TIGRFAM quant à elles sont principalement liées à la fonction des domaines identifiés sur les protéines et permettent difficilement d'identifier de façon exhaustive des groupes de protéines clairement liées aux STIG.
Le système de hiérarchie BRITE a été utilisé dans la base de données KEGG afin d'identifier **68** groupes d'orthologues affiliés aux différentes fonctions protéiques d'intérêt (Chapitre 1). Ce système permet d'organiser différents objets biologiques (notamment des familles de protéines) fonctionnellement (Figure 4.2). Ces 68 groupes d'orthologues (Annexe B) réunissent un total de **43.757** protéines.

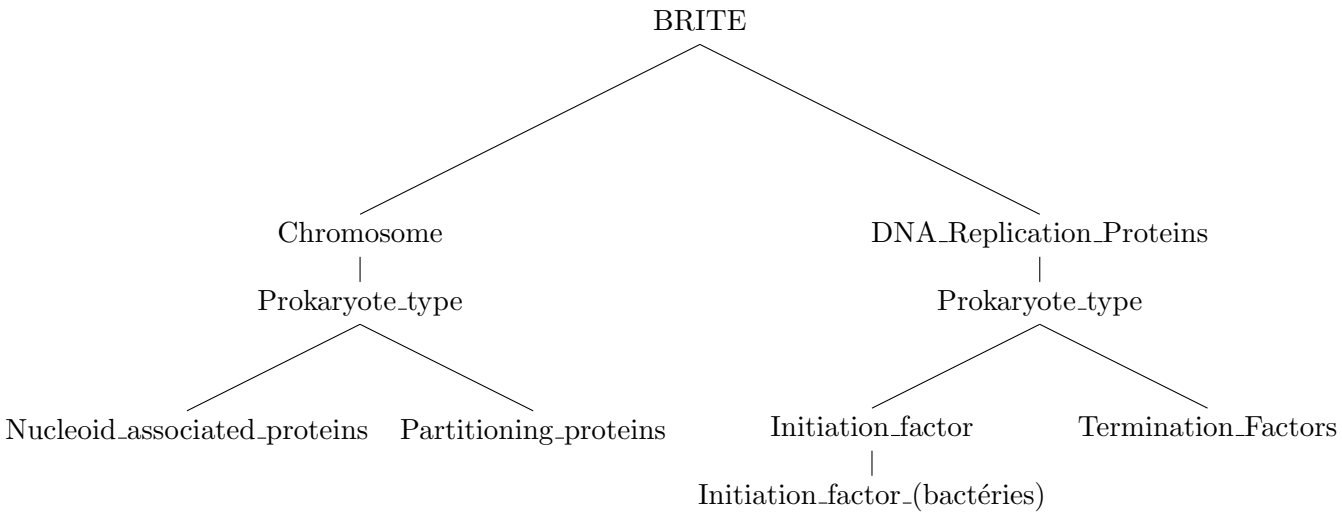


FIGURE 4.2: Choix des termes KEGG BRITE pour la constitution de la base requête de données des protéines liées fonctionnellement aux STIG.

91 familles ACLAME ont été selectionnées selon leurs annotations fonctionnelles (GO et PHI) (Table 4.1) et regroupent au total **3.847** protéines (Annexe C). Le choix des familles ACLAME a été effectué de façon semi-automatique. Différentes familles liées aux STIG ont d'abord été sélectionnées manuellement ce qui a permis d'identifier les annotations pertinentes. Les protéines potentiellement liées aux STIG ont alors été identifiées automatiquement parmi les 18.228 familles de protéines plasmidiques, puis confirmées manuellement.

TABLE 4.1: Annotations utilisées pour la selection des Familles ACLAME.

Accession	**Description**
go 0003677	DNA binding
575	plasmid partitioning protein family ParB/Spo0J
go :0015616	DNA translocase activity
576	plasmid partitioning protein family ParM
go :0000146	microfilament motor activity
go :0007059	chromosome segregation
go :0015616	DNA translocase activity
go :0007059	chromosome segregation
go :0016887	ATPase activity
go :0030541	plasmid partitioning
go :0051302	regulation of cell division
phi :0000196	plasmid copy number control

L'ensemble des **47.604** (43.757 + 3.847) protéines de référence de KEGG et ACLAME est noté P_{ref}. L'annotation d'une protéine $p \in P_{ref}$ selon sa famille de référence est désignée par $Ann(p)$. On distingue donc $Ann_{KEGG}(p)$ de $Ann_{ACLAME}(p)$. Les ensembles des familles d'orthologues de KEGG et des familles ACLAME sont notés Cl_{KEGG} et Cl_{ACLAME}, respectivement. Enfin, pour tout $C_i \in Cl_{KEGG}$ et $C_j \in Cl_{ACLAME}$ on désigne par $Ann_{KEGG}(C_i)$ et $Ann_{ACLAME}(C_j)$ l'annotation d'une famille KEGG ou ACLAME donnée.

4.1.3 Récupération des séquences protéiques à partir de RefSeq

L'ensemble des séquences complètes de réplicons disponibles a été récupéré le 23/11/2012 *via* le site FTP de RefSeq. Les séquences protéiques (confirmées ou hypothétiques) codées par les gènes de **5.458** génomes ont été extraites pour un total de **6.903.452** protéines hypothétiques.

4.1.4 Sources de biais possibles

La combinaison des données de KEGG et ACLAME permet de regrouper des protéines annotées d'origines chromosomique et plasmidique. Différentes sources de biais sont possibles :

– Certains groupes fonctionnels peuvent être trop spécifiques à un groupe d'espèces. C'est le cas notamment de Hda, DiaA, SeqA, EzrA, SlmA ou RacA qui sont spécifiques de la réplication de *E. coli* et *B. subtilis* notamment, et ne sont pas généralisables à des groupes distants de bactéries.
– À l'inverse, certaines familles protéiques (connues ou non) peuvent ne pas être représentées. C'est le cas par exemple de CtrA, Noc ou de YabA. Le choix de ne

pas sélectionner ces protéines dépend du fait que celles-ci ne sont pas incluses dans les ensembles de protéines liées aux STIG identifiées précédemment. Ces protéines étant trop spécifiques de certains groupes bactériens, il n'a pas été développé de protocole exclusif d'extraction de leurs séquences. Cela risque de ne pas permettre la discrimination ou l'identification des tendances pour certains groupes de réplicons dont trop peu de leurs STIG seraient représentés dans les protéines sélectionnées.
– Il existe un biais d'échantillonnage des familles taxonomiques bactériennes parmi les génomes de réplicons (Figure 2.3). Ce biais peut donner trop de poids aux représentants des familles sur-représentées, et inversement pour les groupes très minoritaires. Il devra en être tenu compte.
– Enfin, d'éventuelles erreurs d'annotation des protéines peuvent fausser les résultats. Ce dernier biais, malheureusement, est difficilement estimable dans le cadre de notre étude.

4.1.5 Recherche d'homologues

Parmi les méthodes permettant d'évaluer l'homologie entre séquences protéiques ou nucléotidiques, on peut distinguer celles qui utilisent un alignement des séquences et celles dites "*alignment-free sequence analysis*" qui répertorient le nombre de mots (ou *k-mers*) communs entre deux séquences.
Le calcul de distances évolutives entre séquences implique classiquement un alignement des séquences, les distances étant estimées à partir des taux de mutation ponctuelle ou des phénomènes d'insertion/délétion observables à partir de l'alignement. Dans certains cas, des phénomènes extrêmes (inversions, recombinaisons multiples) peuvent biaiser les résultats de ces méthodes, qui ne produiront pas d'alignement cohérent malgré l'existence d'homologie entre les séquences.
Parmi les méthodes d'alignement de séquences (Table 4.2), on peut séparer celles qui effectuent un alignement global cherchant à aligner tous les résidus des séquences-requête, des méthodes d'alignement local où seulement des parties de séquences peuvent être alignées, ces dernières étant plus intéressantes dans le cas des séquences divergentes. On distingue les méthodes présentant des solutions algorithmiques **optimales**, des méthodes dites **heuristiques**, où les résultats sont plus ou moins approchés de l'optimum. On peut de plus distinguer les algorithmes permettant d'aligner des séquences deux à deux, de ceux qui produisent des alignements multiples. Enfin, certains algorithmes requièrent une base de données de séquences à laquelle sont comparées des séquences-requête et produisent des alignements significatifs par rapport à la base de données.

TABLE 4.2: Principaux algorithmes d'alignement de séquences de séquences nucléotidiques ou protéiques.

Needleman-Wunsch	(Algorithme de) [Needleman and Wunsch, 1970] Algorithme d'alignement global optimal servant à aligner les séquences deux à deux.
Smith-Waterman	(Algorithme de) [Smith and Waterman, 1981] Algorithme d'alignement local optimal servant à aligner les séquences deux à deux.
BLAST	(**B**asic **L**ocal **A**lignment **S**earch **T**ool) [Altschul et al., 1990] Heuristique de recherche et d'alignement local de séquences, à travers une base de données. Différentes phases composent l'algorithme, les principales étant : la recherche de ***k-mer***, la construction d'un alignement local à partir des hits et l'évaluation de l'alignement (statistique de Karlin-Altschul [Korf et al., 2003]). BLAST est une approximation de l'algorithme de Smith et Waterman, et est l'une des méthodes les plus utilisées dans la recherche d'homologie de séquences, le logiciel le plus utilisé étant la suite du NCBI [Camacho et al., 2009]. Le programme PSI-BLAST [Altschul et al., 1997] est une variante de BLAST, qui inclut des procédures itératives de l'algorithme initial afin d'augmenter sa sensibilité à l'identification d'homologues distants.
HMMER	[Finn et al., 2011] Suite de logiciels permettant l'analyse de séquences *via* la création de Modèles de Markov Cachés (HMM pour *Hidden Markov Model*) [Eddy, 1998]. À partir d'un alignement multiple de protéines de référence, l'algorithme construit un modèle ou *profile* constitué d'une suite d'états possibles associés à des probabilités de réalisation afin de détecter et d'aligner des séquences homologues potentielles à partir d'une base de données de séquences de référence. *hmmsearch*, algorithme inclus dans la suite HMMER, présente de meilleures performances (sensibilité et spécificité) que BLAST et PSI-BLAST dans la détection d'homologues [Eddy, 2011]. *Jackmmer*, un autre algorithme de la suite HMMER est une procédure itérative similaire à PSI-BLAST [Eddy et al., 2013].
MUSCLE	[Edgar, 2004] Actuellement un des algorithmes les plus performants et les plus populaires d'alignement multiple de séquences. La première étape de l'algorithme compare les séquences deux à deux par une distance de type *k-mer* et produit un arbre de similarité entre les séquences. L'alignement des séquences est ensuite effectué en suivant les branches de cet arbre. Contrairement à BLAST, MUSCLE n'estime pas directement la probabilité qu'un alignement donné soit dû au hasard.

Bien que produisant des solutions optimales, les algorithmes de Needleman-Wunsch et de Smith-Waterman présentent des complexités trop élevées pour être applicables à l'analyse de près de 7 millions de protéines avec presque 48.000 protéines-requête. Les procédures itératives, bien qu'intéressantes dans la recherche d'homologues éloignés (entre chromosomes et plasmides) présentent deux inconvénients : i) elles convergent moins rapidement, et ii) dans le cas de familles multigéniques (par exemple, les recombinases/intégrases), le feront difficilement et identifieront l'ensemble des protéines codées par la famille multigénique pour une protéine-requête proche de cette famille [Guglielmini et al., 2013]. Les méthodes de type HMMER, bien qu'offrant de meilleures

performances, dépendent grandement de la qualité des alignements de séquences fournis en entrée. La construction des alignements pour les différents groupes de protéines homologues identifiées constituerait une source supplémentaire de biais. Certains jeux de protéines (les protéines Xer notamment) produisent difficilement des alignements significatifs et une analyse de type HMMER reposant sur un alignement non-significatif constitueront un *profile* source d'erreur [Wistrand and Sonnhammer, 2005].
Le logiciel *blastp* de la suite BLAST+ [Camacho et al., 2009] a été choisi pour sa rapidité et son utilisation fréquente dans la communauté pour le calcul de similarité de protéines. Le seuil de rejet est fixé pour une **e$_{\text{value}}$** (probabilité d'obtenir un alignement significatif par hasard sachant la base de données et la protéine de référence) inférieure à 10^{-5}. Les scores de BLAST sont calculés par rapport au nombre r d'alignements locaux détectés (hits) de façon heuristique lors de la recherche de *k-mers* [Korf et al., 2003]. Le calcul de la e_{value} par BLAST peut être résumé par :

$$\begin{aligned} e_{value} &= -ln(1 - p_{value}) \\ &\text{où :} \\ p_{value} &= \frac{p'_{value}}{\beta^{r-1}(1-\beta)} \\ &\text{avec :} \\ p'_{value} &= \frac{e^{-S_{sum}} S_{sum}^{r-1}}{r!(r-1)!} \end{aligned} \tag{4.1}$$

et où β est une constante fixée. S_{sum} est une fonction de la somme des scores S_i des hits détectés significatifs et de différentes variables telles que la taille T de l'espace de recherche selon l'algorithme utilisé [Korf et al., 2003] :

$$S_{sum} = K \sum_{i=1}^{r} S_i + f(r, T) \tag{4.2}$$

avec K constante. Les S_i, scores des hits d'un alignement de deux séquences $s_1^{S_i}$ et $s_2^{S_i}$ de longueur n peuvent être estimés par une équation de la forme [Korf et al., 2003] :

$$S_i = \sum_{j=1}^{n} ln \left(\frac{Q_{s_1^{S_i}, s_2^{S_i}}[j]}{P(s_1^{S_i}[j]).P(s_2^{S_i}[j])} \right) \tag{4.3}$$

où $P(s_1^{S_i}[j])$ et $P(s_2^{S_i}[j])$ sont les fréquences d'occurrences du j-ème caractère dans l'espace de recherche de $s_1^{S_i}$ et de $s_2^{S_i}$ respectivement et $Q_{s_1^{S_i}, s_2^{S_i}}[j]$, la fréquence d'occurrences de la paire formée par le j-ème caractère de $s_1^{S_i}$ et de $s_2^{S_i}$ dans l'espace de recherche.

Certains travaux ont étudié le lien entre score et pertinence biologique des différents algorithmes de recherche de similarité de séquence [Eddy, 2011]. En particulier, il a été mesuré qu'une e_{value} inférieure à 10^{-3} entre deux protéines correspond à 99% à des homologues fonctionnels (selon Pfam et leurs annotations de clan et pour une base de données de taille 192.987) [Boekhorst and Snel, 2007]. Un ***cutoff*** à 10^{-5} a été choisi et semble garantir un maximum de pertinence dans la recherche d'homologies fonctionnelles entre

les protéines-requête et les protéines identifiées. Un des biais peut cependant provenir de protéines contenant des domaines fonctionnels multiples et pouvant présenter des e_{value} très faibles avec des protéines partageant un de leurs domaines quoique possédant des fonctions totalement différentes [Song et al., 2007].

L'analyse des **6.903.452** protéines par les **47.604** protéines reliées aux STIG par *blastp* en utilisant une e_{value} seuil de 10^{-5} et les paramètres par défaut ([Camacho et al., 2009] a identifié **358.624 protéines homologues**, dont l'ensemble est désigné P_{homo}. La e_{value} d'une protéine p par rapport à une protéine q sera notée : $e_{value}(p, q)$.

4.2 Réalisation de clusters d'homologues protéiques et fonctionnels

Les protéines liées fonctionnellement aux STIG récupérées sont ensuite utilisées comme référence pour identifier des homologues fonctionnels dans les 5.125 réplicons de notre jeu de données. Ensuite, les protéines identifiées sont partitionnées selon leurs homologies de séquences *via* une analyse de clustering **afin de créer des unités d'homologies structurales et fonctionnelles**. Enfin, une procédure de "nettoyage" est effectuée afin d'exclure les clusters les plus biaisés (Figure 4.3).

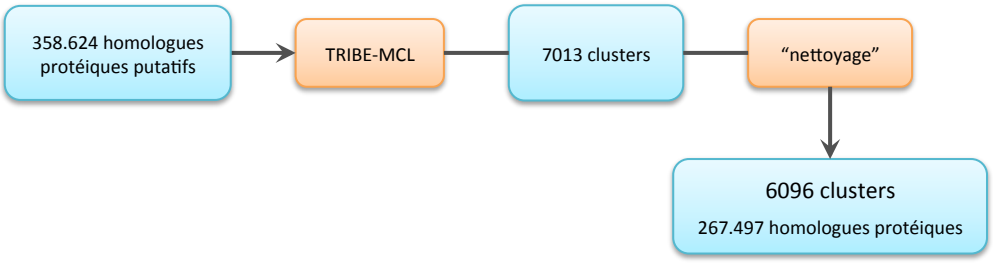


FIGURE 4.3: Procédure de clustering des protéines.

Le choix et le paramétrage d'un algorithme de calcul d'homologie de séquences est suivi du choix et du paramétrage d'un algorithme de clustering de séquences protéiques. Différentes méthodes d'évaluation des clusters sont introduites.

4.2.1 Clustering des protéines

4.2.1.1 Définition

La majorité des algorithmes de clustering de séquences protéiques (ou nucléotidiques) reposent sur le calcul préalable d'une matrice de comparaison (aussi appelée matrice de distance ou de dissimilarité) de séquences deux à deux :

- Pour un ensemble de n protéines $P = \{p_1, ..., p_n\}$ et une distance d calculant un degré de dissimilarité de séquence $d(p_i, p_j)$ entre deux protéines p_i et p_j, soit M^d la matrice de distance où :

$$M^d_{ij} = d(p_i, p_j) \tag{4.4}$$

- S^d, la matrice de similarité, est alors définie par :

$$S^d_{ij} = 1 - \frac{d(p_i, p_j)}{d_{max}} \tag{4.5}$$

- Les graphes d'**I**nteraction **P**rotéines-**P**rotéines (**IPP**) sont des graphes où S^d est la matrice d'adjacence du graphe $G = (P, E, S^d)$, où E est l'ensemble des couples (p_i, p_j) pour lesquels une homologie significative a été detectée.

4.2.1.2 Principe

Les algorithmes de calcul de similarité de séquences (Table 4.2) sont généralement utilisés pour le calcul de e_{value} qui servent de distances inter-protéiques. La majorité des méthodes de clustering de protéines sont en fait des algorithmes de détection de communautés appliqués aux IPP [Brohée and van Helden, 2006; Li et al., 2010]. Il existe de plus des critères externes spécifiquement développés pour les IPP. Un des biais potentiels dans l'utilisation des e_{value} des algorithmes en tant que distances est qu'elles ne sont pas obligatoirement **métriques**. En effet, *blastp* et *phmmer*, par exemple, produisent des e_{value} telles que $d(p_i, p_j) \neq d(p_j, p_i)$.

4.2.1.3 TRIBE-MCL

L'algorithme de clustering **TRIBE-MCL** [Enright et al., 2002] a été choisi pour son efficacité, démontrée notamment dans la construction des familles ACLAME [Leplae et al., 2010], pour sa capacité à regrouper des protéines multi-domaines [Enright et al., 2002; Frech and Chen, 2010] et pour ses meilleures performances dans l'identification de familles protéiques [Apeltsin et al., 2011; Frech and Chen, 2010].
TRIBE-MCL est dérivé de l'algorithme Markov Cluster (MCL) [van Dongen, 2000] qui est une méthode de détection de communautés. Le principe de l'algorithme est de capturer des clusters de protéines, régions du graphe où les protéines sont relativement plus interconnectées, en simulant des trajets aléatoires dans le graphe selon l'hypothèse qu'un trajet aléatoire dans un cluster tendra davantage à rester dans ce cluster que d'en sortir. Ces trajets aléatoires sont simulés *via* des opérations sur la matrice d'adjacence du graphe par deux opérations matricielles : *expansion* et *inflation* [Enright et al., 2002]. L'expansion a pour effet de dissiper les trajets aléatoires au sein des clusters, et l'inflation élimine les trajets inter-clusters. L'opération d'inflation est sous le contrôle d'un opérateur gr qui, pour des valeurs élevées, augmente le "resserrement" (ou **granularité**) des clusters obtenus. Une valeur de gr supérieure à 1 permet théoriquement la création de clusters.

TRIBE-MCL prend comme mesure de similarité entre deux protéines p_i et p_j :

$$d(p_i, p_j) = -log_{10}(e_{value}(p_i, p_j)) \tag{4.6}$$

L'efficacité de TRIBE-MCL à reconstruire des familles protéiques dépend grandement de la granularité choisie et sera influencée par la nature des familles de protéines étudiées [Apeltsin et al., 2011; Frech and Chen, 2010]. Ainsi, **la valeur optimale de** gr **dépend du jeu de protéines analysé et de la question qu'on se pose.**

4.2.2 Identification des domaines fonctionnels des protéines

Afin d'évaluer les clusters formés, les protéines ont été caractérisées selon leurs domaines fonctionnels. Pour l'identification des domaines des 358.624 homologues et des 47.604 protéines de référence, le programme *hmmscan* de la suite HMMER a été utilisé avec la base de données Pfam du 03/03/2013 comme base de données de référence, et, comme valeurs seuils, $e_{value} < 10^{-5}$ et $ce_{value} < 10^{-5}$ ($conditionnal\ ce_{value}$). La e_{value} pour un domaine est similaire à la e_{value} précédemment définie. La ce_{value} d'un domaine désigne la probabilité que le domaine ne soit pas significatif sachant que la protéine sur laquelle est trouvé le domaine est un vrai homologue d'une protéine de la base de données requête [Finn et al., 2011]. Les valeurs des autres paramètres sont celles par défaut [Eddy et al., 2013]. L'ensemble des domaines identifiés dans un ensemble de protéines P est noté D_P. De même, l'ensemble des domaines identifiés dans une protéine p est noté $D_{\{p\}}$. **1.175.018** et **127.853** profiles ont ainsi été identifiés sur les 358.624 protéines de P_{homo} (ensemble des protéines homologues) et les 47.604 protéines de P_{ref} (ensemble des protéines de référence), respectivement. **1711** profiles différents sont identifiés (Figure 4.4), montrant l'hétérogénéité des protéines présentes.

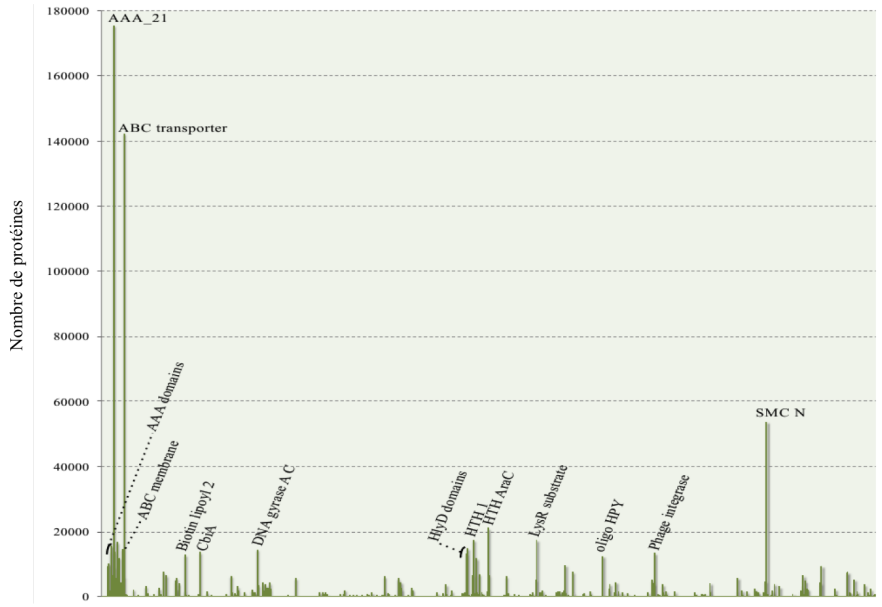
4.2.3 Critères d'évaluation des clusters

L'évaluation des IPP se fait généralement sur des critères externes en les comparant à des familles ou classes de protéines de référence [Nepusz et al., 2012].

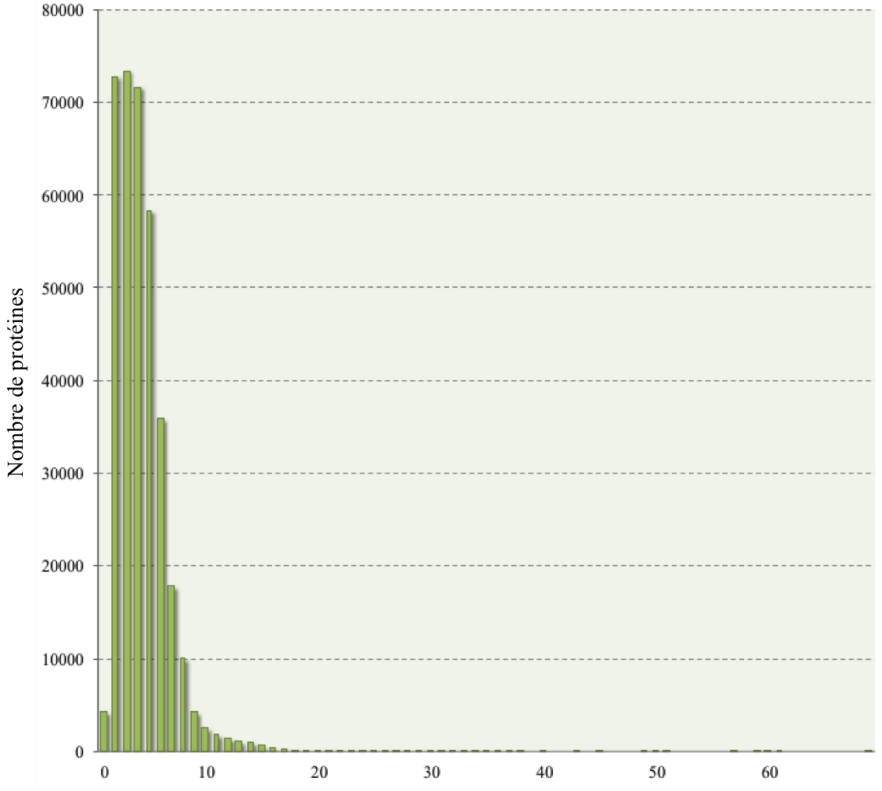
- Il est possible d'utiliser des indices dérivés de la sensibilité/spécificité et du F_{score} (éq. 3.9) [Brohée and van Helden, 2006].
- D'autres chercheurs proposent d'évaluer la p_{value} d'un cluster par rapport à une classe de référence selon leurs tailles [Li et al., 2010]. Pour un cluster C contenant k protéines appartenant à une classe de référence F, la probabilité que ce cluster ne soit pas formé par hasard selon F est égale à :

$$p_{value} = 1 - \sum_{i=1}^{i=k-1} \frac{\binom{|F|}{i}\binom{|P|-|F|}{|C|-i}}{\binom{|P|}{|C|}} \tag{4.7}$$

- Un autre indice important dans la selection de la granularité pour les IPP est l'*intra-cluster clustering coefficient* (ICCC) [Lima-Mendez et al., 2008; Van Houdt et al., 2012]. Soit une protéine p de P, appartenant à un cluster C, et ayant un ensemble



(A) Distribution des domaines Pfam



(B) Nombre de domaines par protéine

FIGURE 4.4: Distribution des types et nombres d'occurence des profiles dans P_{homo}.

4.4a : Histogramme de l'occurrence des 1711 domaines Pfam identifiés. 4.4b : Distribution des nombres de domaines Pfam par protéine.

N de protéines voisines incluses dans C, pour tout i, j tels que $p_i, p_j \in N$, le *clustering coefficient* CC_p de p est défini par :

$$CC_p = \frac{\sum_{i=1}^{|N|-1} \sum_{j=i+1}^{|N|} S_{i,j}^{d}}{|N|.(|N|-1)/2} \tag{4.8}$$

L'ICCC est alors défini par :

$$ICCC = \sum_{p \in P} CC_p \tag{4.9}$$

▶ Différents indices ont été utilisés pour répondre aux deux objectifs suivants : i) obtenir des clusters suffisamment homogènes en homologues fonctionnels et, ii) analyser les similitudes/dissimilitudes des réplicons *via* les clusters obtenus. Deux types de références sont identifiables dans les jeux de données : i) les familles de protéines ACLAME et KEGG et leur annotations, et ii) les domaines Pfam identifiés.
Pour tout $p \in P_{homo}$ et tout $p' \in P_{ref}$, une première annotation de p est donnée par :

$$Ann(p) = Ann(p') \iff e_{value}(p, p') = min\{e_{value}(p, p'') |\, p'' \in P_{ref}\} \tag{4.10}$$

- L'objectif est d'estimer l'homogénéité en terme d'annotation des différents clusters mais l'***exhaustivité*** des clusters n'est pas recherchée. Pour cela un indice externe de comparaison dérivé du Biological Homogeneity Index (BHI) [Datta and Datta, 2006] est alors calculé. Soit un clustering Cl composé de k clusters : $Cl = \{C_1, ..., C_k\}$. Le BHI est alors défini par :

$$BHI = \frac{1}{|Cl|} \sum_{i=1}^{|Cl|} c_i \tag{4.11}$$

où c_i est défini par :

$$c_i = \frac{2}{|C_i|.(|C_i|-1)} \sum_{p,q \in C_i} d(p, q) \tag{4.12}$$

sous l'hypothèse que, pour tout $p \in C_i$, $\exists\, Ann(p)$ où $d(p, q)$ est défini par :

$$d(p, q) = \begin{cases} 1 & \text{si } Ann(p) = Ann(q) \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Contrairement à l'indice initial, la constante "2" est ajoutée pour que le dénominateur soit de la forme $\frac{N.(N-1)}{2}$, qui est le nombre de paires dans N éléments (on compare le nombre de *cas* observés sur le nombre de *cas* possibles, ainsi l'éq. 4.12, tout comme l'éq. 4.15 ci-après, est de la forme de l'éq. 4.8). En d'autres termes, le BHI est une mesure simple à interpréter, prenant ses valeurs dans $[0, 1]$, qui est maximum si, pour tout cluster C_i de Cl, toutes protéines p de C_i possèdent une même annotation : $Ann(p)$. Le BHI ne prend cependant pas en compte les potentielles grandes différences de taille entre

clusters (ce qui est notre cas : Figure 4.6). Une correction du BHI est alors apportée pour donner le *weighted BHI* (BHIw) :

$$BHIw = \frac{1}{|P|} \sum_{i=1}^{|Cl|} c_i.|C_i| \tag{4.13}$$

où $|P|$ est le nombre total de protéines du clustering (dans notre cas $|P_{homo}|$).

- Avec pour objectif de mesurer l'***homogénéité*** des clusters, c'est-à-dire leur capacité à contenir des protéines ayant des domaines fonctionnels similaires, l'indice *Conservation Consistency Measure* (CCM) est introduit. Le CCM est défini par :

$$CCM = \frac{1}{|P|} \sum_{i=1}^{|Cl|} c'_i.|C_i| \tag{4.14}$$

où c'_i est défini par :

$$c'_i = \frac{2}{|C_i|.(|C_i|-1)} \sum_{p,q \in C_i} d_{Jaccard}(D_{\{p\}}, D_{\{q\}}) \tag{4.15}$$

et où $d_{Jaccard}$ est la distance de Jaccard pour deux ensembles. L'indice CCM prend ses valeurs dans $[0, 1]$. Une valeur proche de 0 indique des clusters qui contiennent des protéines ayant des domaines similaires.

- Enfin, on peut aussi calculer la proportion d'annotation majoritaire pour chaque cluster. Soient un cluster C, Ann^C_{max} l'annotation majoritaire des protéines de C, et $N_{Ann^C_{max}}$ le nombre de fois que $Ann(p) = Ann^C_{max}$ pour tout $p \in C$. On définit $Pr_{Ann_{max}}$ par :

$$Pr_{Ann_{max}} = \frac{N_{Ann^C_{max}}}{|C|} \tag{4.16}$$

4.2.4 Génération de clusters aléatoires

L'évaluation des clusters formés ainsi que les procédures de "cleaning" (ci-après) font intervenir des clusters de protéines engendrés aléatoirement. Une protéine étant uniquement caractérisée par le nombre et le type de domaines qu'elle comporte, on peut distinguer trois processus aléatoires indépendants intervenant dans la génération aléatoire d'un cluster de protéines :

- le nombre de protéines du cluster,
- le nombre de domaines fonctionnels présents dans une protéine donnée,
- le type d'un domaine donné.

4.2.4.1 Variables

Soit X_k, X_d et X_t les variables aléatoires discrètes et indépendantes correspondant aux nombre de protéines par cluster, nombre de domaines et type d'un domaine, respectivement. Les ensembles des valeurs possibles E_k, E_d et E_t sont alors déduits des données :

$\mathbf{E_k}$ prend ses valeurs entre 1 (le nombre minimum de protéines dans un cluster) et $max\{|C| \mid C \in Cl\}$ pour un Cl donné.

$\mathbf{E_d}$ prend ses valeurs entre 0 (le nombre minimum de domaines fonctionnels identifiés dans une protéine donnée) et $max\{|D_{\{p\}}| \, p \in P_{homo}\}$.

$\mathbf{E_t}$ prend ses valeurs dans $D_{P_{homo}}$.

De même, l'estimation des lois de probabilités de P_{X_k}, P_{X_d} et P_{X_t} se fait à partir des données :

$\mathbf{P_{X_k}}$ Soient $O_{Cl} = \{|C_i|, \; C_i \in Cl\}$ la distribution des tailles des clusters d'un clustering, $Q^q_{O_{Cl}} = \{Q_1, .., Q_q\}$ les q-quantiles de O_{Cl}, et $x_{(p/q)}$ la première valeur de Q_p (avec $x_{((q+1)/q)} = +\infty$). On estime alors que :

$$P_{X_k} \rightarrow \begin{cases} P(x_{p/q} \leq X_k < x_{(p+1)/q}) = \dfrac{|Q_p|}{|O_{Cl}|} & \text{où } p \in \{1, ..., q\} \\ P(X_k = x_{p_i}) = U([x_{p/q}, x_{(p+1)/q}[) & \text{où } x_{p_i} \in [x_{p/q}, x_{(p+1)/q}[\end{cases} \tag{4.17}$$

où U est la loi uniforme discrète. D'une part la probabilité d'obtenir une valeur de taille k incluse dans un certain intervalle dépend du nombre d'observations présentes dans cet intervalle et, d'autre part, toutes les valeurs de k au sein d'un intervalle donné ont la même probabilité d'être tirées.

$\mathbf{P_{X_d}}$ En suivant la même démarche que pour P_{X_k}, on estime que :

$$P_{X_d} \rightarrow \begin{cases} P(x_{p/q} \leq X_d < x_{(p+1)/q}) = \dfrac{|Q_p|}{|O_{P_{homo}}|} & \text{où } p \in \{1, ..., q\} \\ P(X_k = x_{p_i}) = U([x_{p/q}, x_{(p+1)/q}[) & \text{où } x_{p_i} \in [x_{p/q}, x_{(p+1)/q}[\end{cases} \tag{4.18}$$

avec $O_{P_{homo}}$ la distribution du nombre de domaines par protéine des protéines de P_{homo} et avec $Q_p \in Q^q_{O_{P_{homo}}}$.

$\mathbf{P_{X_t}}$ Soit d un domaine de D. On note N^D_d le nombre d'occurrences de d dans D. P_{X_t} est alors simplement estimé par :

$$P(X_t = d) = \frac{N_d^{D_{P_{homo}}}}{|D|} \tag{4.19}$$

La création d'un cluster aléatoire s'effectue par un premier tirage avec remise sur X_d donnant la taille x_k du cluster. On effectue alors x_k tirages avec remise sur X_d et, pour chaque valeur x_d obtenue, on effectue finalement x_d tirages avec remise sur X_t.

4.2.4.2 Loi de probabilité des clusters aléatoires

Les variables aléatoires X_k, X_d et X_t étant indépendantes, soient X_C et X_{Cl} les variables indépendantes discrètes correspondant aux tirages d'un cluster aléatoire et d'un clustering aléatoire, respectivement. Soient $C_{k,P}$, un cluster aléatoire constitué d'un ensemble de k protéines $P = \{p_1, ..., p_k\}$, et $Cl_{rand} = \{C_{k_1,P_1}, ..., C_{k_z,P_z}\}$, un clustering aléatoire de z clusters. On peut alors estimer que :

$$P(X_C = C_{k,P}) = P(X_k = k). \prod_{p_i \in P} P(X_d = |D_{p_i}|). \prod_{d_j \in D_{p_i}} P(X_t = d_j) \tag{4.20}$$

et que :

$$P(X_{Cl} = Cl_{rand}) = \prod_{C_{k_i,P_i} \in Cl_{rand}} P(X_C = C_{k_i,P_i}) \tag{4.21}$$

4.2.4.3 Vérification par test d'hypothèses

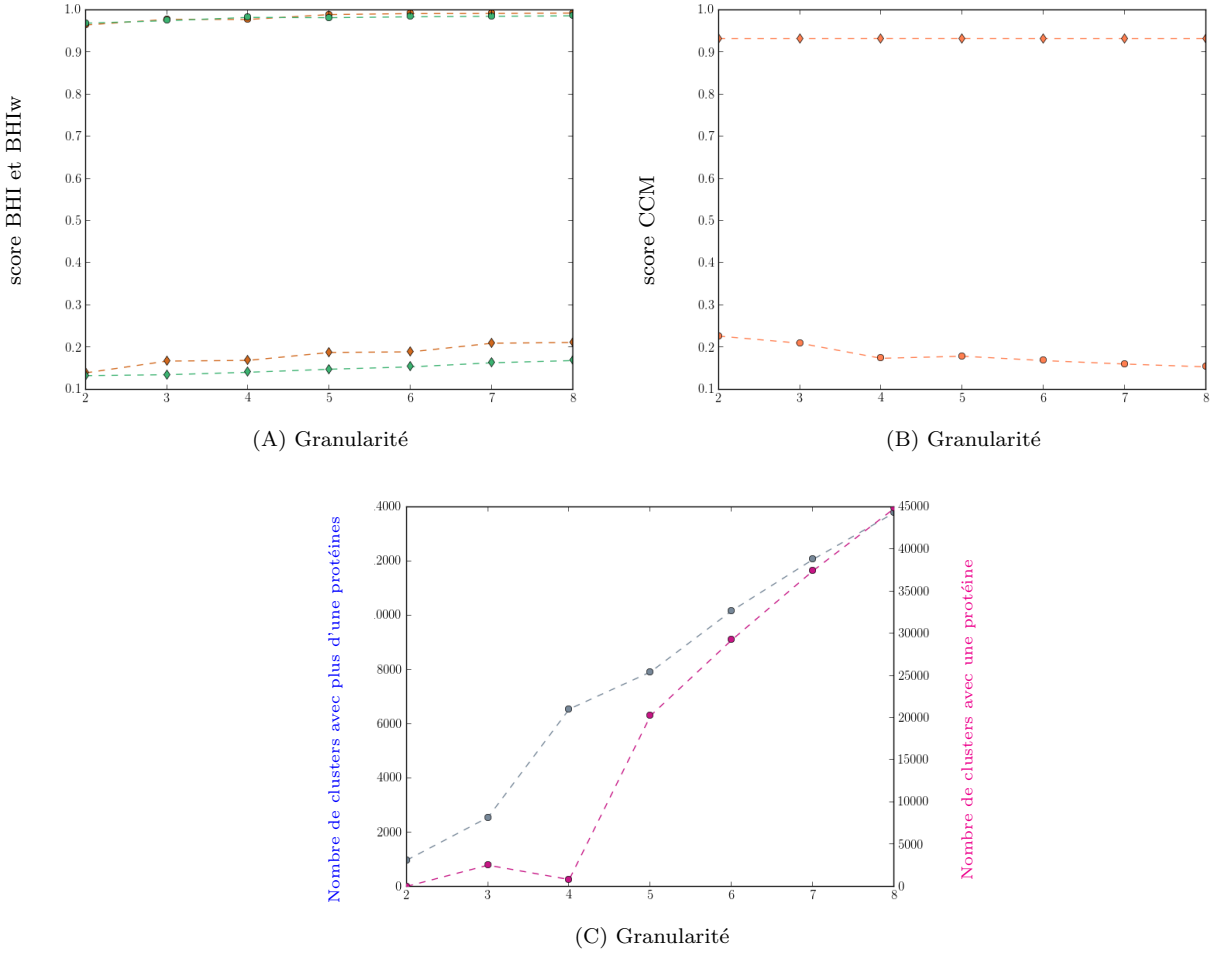
Lorsqu'est calculé un clustering aléatoire Cl_{rand} par rapport à un clustering observé Cl, une procédure de vérification est effectuée afin d'estimer si $O_{Cl_{rand}}$ et O_{Cl}, les distributions de taille des clusters de Cl_{rand} et Cl, respectivement, suivent la même loi. Pour cela, un test d'indépendance du χ^2 est réalisé entre $Q^p_{O_{Cl_{rand}}}$ et $Q^p_{O_{Cl}}$. Pour une p_{value} du test supérieure à 0.05, on estime que les deux distributions ne sont pas statistiquement différentes.

4.2.5 Protocole analytique

Pour chaque protéine de P_{homo}, une analyse *blastp* est conduite sur P_{homo} avec une valeur seuil de e_{value} de 10^{-5} permettant l'obtention d'une matrice de similarité S^d, avec d les e_{value} données par *blastp*. L'algorithme TRIBE-MCL est ensuite lancé sur S^d en utilisant les granularités gr suivantes : $(2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)$, et les indices CCM, BHI et BHIw sont alors calculés pour les différents gr. La variance des scores des trois indices obtenus avec des clustering aléatoires (non représentée) est globalement très faible (de l'ordre de 10^{-5}). La génération des clusters aléatoires a été réalisée en utilisant 1000 et 20 q-quantiles pour O_{Cl} et $O_{D_{P_{homo}}}$, respectivement, avec Cl, les clusterings obtenus pour les différents gr. L'adéquation des distributions O_{Cl} et $O_{Cl_{rand}}$ par le test du χ^2 est estimée en utilisant 100 q-quantiles.

4.2.5.1 Choix d'un gr de travail

Les différents indices confirment l'efficacité de TRIBE-MCL pour la création de partitions pertinentes dans le cas de protéines homogènes en annotations et en contenu de domaines fonctionnels (Figure 4.5).



(A) Granularité

(B) Granularité

(C) Granularité

FIGURE 4.5: Influence de la granularité (gr) sur le clustering des protéines homologues des STIG.

A : valeurs de BHI (orange), BHIw (vert). B : CCM (orange). C : Nombre de clusters de taille > 1 (gris) et de taille $= 1$ (rose). Losanges : résultats pour les clusterings engendrés aléatoirement.

Une augmentation de gr semble accroître la performance de l'algorithme. Cependant, un gr trop important ($gr \geq 3$) amplifie drastiquement le nombre total de clusters ainsi que le nombre de clusters ne contenant qu'une seule protéine. Une inflation trop importante semble ainsi avoir pour effet d'empêcher la détection de l'homologie entre protéines ou groupes de protéines, si elle est trop faible. Majorer gr a donc pour effet de faire perdre de l'information entre protéines et entre réplicons, tout en renforçant la pertinence biologique des clusters (dans l'objectif d'avoir des clusters de protéines homologues au niveau fonctionnel). En imaginant des cas extrêmes, nous pouvons faire l'hypothèse qu'un gr très important ne conservera l'homologie qu'entre des protéines très proches, appartenant vraisemblablement à des individus de la même espèce, et donc n'apportera pas d'information pertinente quant à la comparaison des différents réplicons. À l'inverse, un gr trop faible aura pour tendance : i) de créer de fausses homologies entre certaines protéines et de produire des liens erronés entre réplicons, et ii) de créer des clusters de protéines non pertinents d'un point de vue biologique. **Un gr de 4 apparaît ainsi**

être une valeur de travail pertinente, pour laquelle les valeurs de CCM et BHIw sont améliorées (Figure 4.5).
Un nombre raisonnable de clusters est produit tout en étant assez restrictif pour espérer séparer les groupes de protéines issues de familles multigéniques (Figure 4.6). La distribution en tailles k des clusters (Figure 4.6) ne semble pas suivre de lois de probabilité classique.

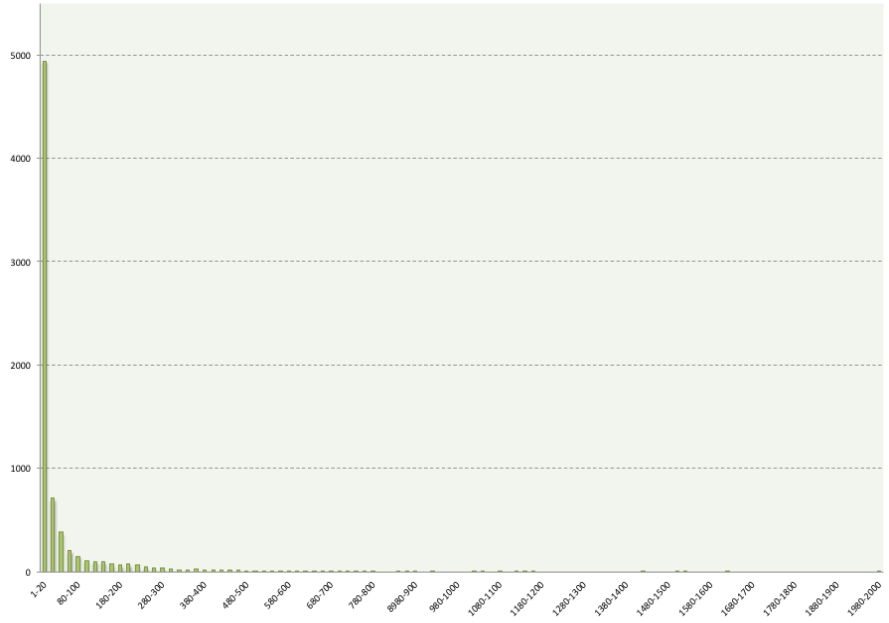
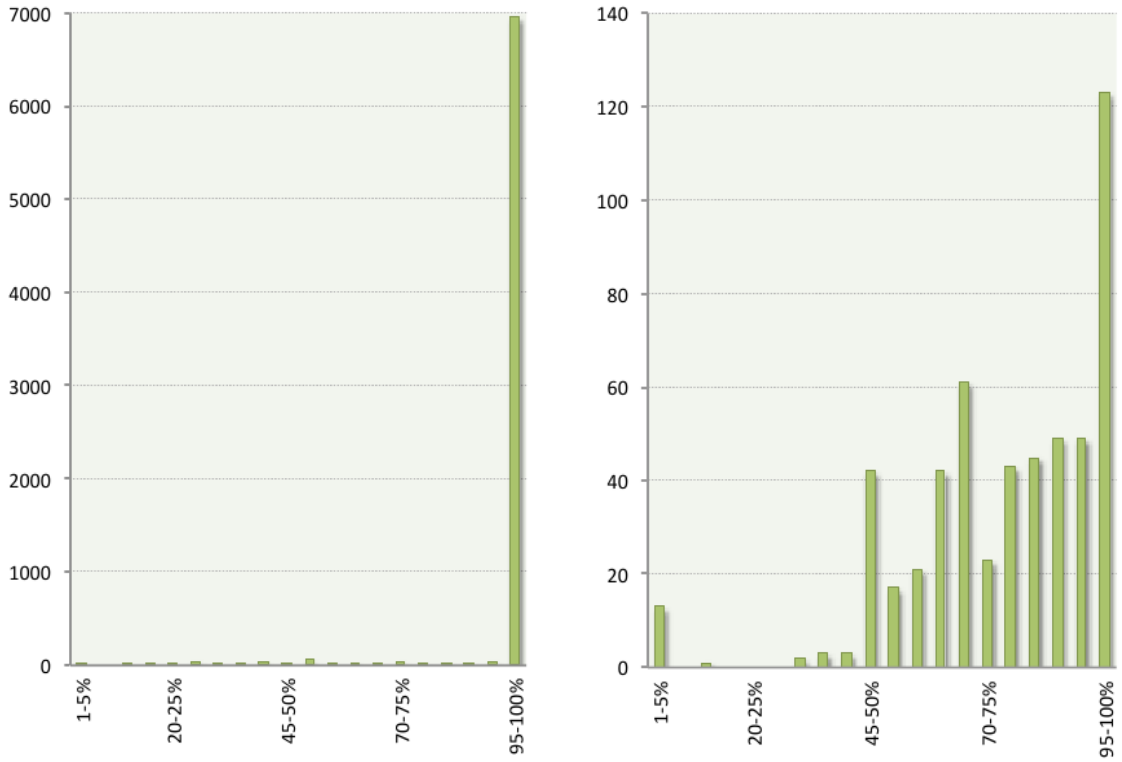


FIGURE 4.6: Distribution de la taille des clusters de protéines pour un *gr* de 4.
Abscisse : nombre de protéines par cluster. Ordonnée : nombre d'occurrence.

Malgré une très grande majorité de clusters homogènes obtenus pour un *Cl* avec un *gr* de 4 (Figure 4.7), un faible pourcentage de clusters sont non-homogènes et regroupent des protéines ayant des annotations de fonctions proches (Table 4.3). Ce "bruit" semble être principalement lié à des familles multigéniques.

TABLE 4.3: Principales annotations multiples identifiées parmi les clusters de protéines des STIG et pourcentage de ces annotations sur l'ensemble des clusters hétérogènes.

Annotations multiples	%
Ambiguïté XerC/XerD/Autres Xer	38
Chromosomiques *vs.* plasmidiques ParA	11
Chromosomiques *vs.* plasmidiques ParB	6
Protéines DnaAB ambiguës	5
Protéines Fts ambigües	5



(A) (B)

FIGURE 4.7: Pourcentage de l'annotation la plus fréquente par cluster, parmi l'ensemble des clusters (4.7a) et parmi les clusters ayant des annotations multiples (4.7b).
Pourcentages calculés d'après l'éq. 4.16.

4.2.6 "Nettoyage" des clusters protéiques

En raison de la présence de protéines avec des domaines fonctionnels multiples, un seuil de 10^{-5} pour l'analyse *blastp* n'est pas suffisamment stringent pour garantir que la relation 4.10 est vérifiée dans tous les cas. Deux protéines partageant un même domaine fonctionnel peuvent être identifiées comme des homologues par une analyse de type *blastp* bien que ne dérivant pas forcément d'une même protéine ancestrale [Song et al., 2007]. Même si la question ici n'est pas de savoir si deux protéines ont une origine commune mais plutôt la même fonction, le problème reste identique : deux protéines peuvent posséder un domaine similaire (typiquement de type "transporteur ATP *binding cassette*", identifiant Pfam : ABC_tran, par exemple) en addition d'un autre domaine, et cependant avoir des fonctions totalement différentes. Concrètement, on retrouve ce problème dans P_{homo} avec, par exemple, l'obtention d'un cluster de protéines possèdant majoritairement un unique domaine de type "Sigma 54 modulation protein" (identifiant Pfam : Ribosomal_S30AE). Ces protéines sont toutes liées à une protéine annotées XerC de *Porphyromonas* (GI :332299940) qui comporte en plus d'un domaine de type intégrase, un domaine de type *ABC_tran*. Les protéines de ce cluster n'ont donc vraisemblablement pas le rôle d'intégrase et leur annotation XerC n'est donc pas pertinente.

4.2.6.1 Procédure de nettoyage

Pour un cluster C, on définit son annotation $Ann(C)$ par :

$$Ann(C) = Ann(p) \iff N^C_{Ann(p)} = max\{N^C_{Ann(p_i)} |\, p_i \in C\} \tag{4.22}$$

où $N^C_{Ann(p_i)}$ désigne le nombre de fois que $Ann(p_i)$ est trouvé pour les protéines de C. Soit une protéine $p \in P$ avec $P = P_{ref} \cup P_{homo}$ et $D_{\{p\}}$ son ensemble de domaines fonctionnels. Le vecteur des domaines de p, $v_p^{D_P}$, est alors introduit et est défini par :

$$v_p^{D_P} = (N_{d_1}^{D_{\{p\}}}, ..., N_{d_{|D_P|}}^{D_{\{p\}}}),\ d \in D_P \tag{4.23}$$

où $N_{d_i}^{D_{\{p\}}}$ est le nombre d'occurrences de d_i dans $D_{\{p\}}$. Pour un cluster de protéines C, on peut définir son vecteur de domaines $v_C^{D_P}$ par :

$$v_C^{D_P} = (\bar{N}^C_{d_1}, ..., \bar{N}^C_{d_{|D_P|}}) \tag{4.24}$$

où $\bar{N}^C_{d_i}$ est défini par :

$$\bar{N}^C_{d_i} = \frac{1}{|C|} \sum_{p \in C} N_{d_i}^{D_{\{p\}}} \tag{4.25}$$

Soit le clustering Cl_{ref} formé des différentes groupes d'orthologues KEGG et familles ACLAME tel que $Cl_{ref} = Cl_{KEGG} \cup Cl_{ACLAME}$. Pour un clustering Cl et pour tout $C_i, C_k \in Cl$, on considère alors la distance :

$$d_{eval}(C_i, C_k) = d_{cosine}(v_{C_i}^{D_P}, v_{C_j}^{D_P}) \text{ avec } C_j \in Cl_{ref} \text{ et } Ann(C_k) = Ann(C_j) \tag{4.26}$$

avec d_{cosine}, la distance *cosine*. Cette distance a une valeur unique pour chaque C_i car il n'existe qu'un seul $C_j \in Cl_{ref}$ tel que $Ann(C_k) = Ann(C_j)$. Soient un cluster $C_i \in Cl$ et un cluster aléatoire C_r tels que $|C_i| = |C_r|$. Soit X_{evalC_i}, la variable aléatoire de $d_{eval}(C_r, C_i)$ prenant ses valeurs dans $[0, +\infty[$. **On considère alors que C_i est un cluster de Cl valide si et seulement si :**

$$\begin{cases} d_{eval}(C_r, C_i) \leqslant x_{seuil_i} \\ P(x_{seuil_i} \leqslant X_{evalC_i}) = 0.90 \end{cases} \tag{4.27}$$

4.2.6.2 Estimation de x_{seuil_i}

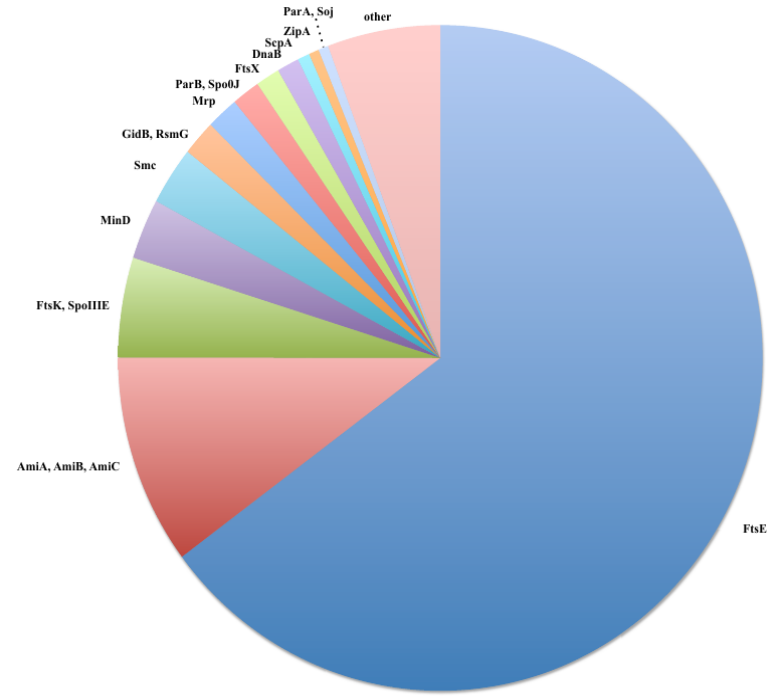
Pour un cluster $C_i \in Cl$ donné, n tirages avec remise de clusters aléatoires C_{r_i} sont effectués avec $|C_i| = |C_{r_i}|$ en utilisant les estimations de X_d et X_t (relations 4.18 et 4.19). Soient Cl_{r_i} l'ensemble de ces clusters, $O_{Cr_i} = \{d_{eval}(C_{r_{i,1}}, C_i), ..., d_{eval}(C_{r_{i,n}}, C_i)\}$ l'ensemble des scores obtenus, et $Q^{10}_{O_{Cr_i}}$ ses déciles. On estime alors que :

$$x_{seuil_i} = x_{2/10} \tag{4.28}$$

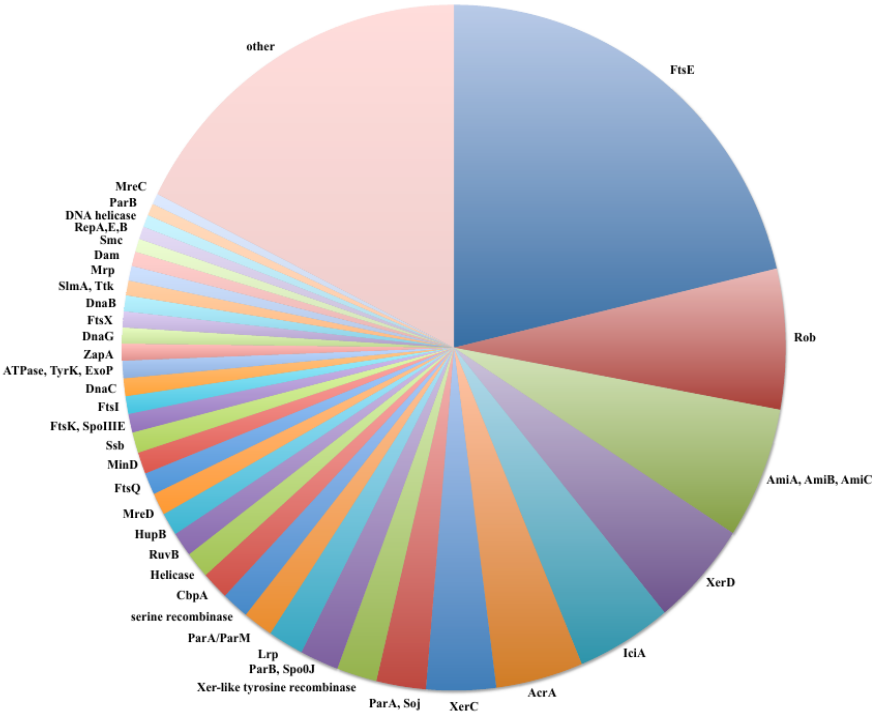
où $x_{2/10}$ correspond à la première valeur du deuxième décile de $Q^{10}_{O_{Cr_i}}$.

4.2.6.3 Résultats et discussion

Cette procédure de cleaning consiste à évaluer si, pour un cluster de protéines C, les distributions en domaines fonctionnels de ses protéines se rapprochent de celles observées pour la famille de référence ayant la même annotation que C ($Ann(C) = Ann(C_{ref})|C_{ref} \in Cl_{ref}$). On évalue avec l'éq. 4.26 la distance séparant les deux clusters. Les deux clusters ont des protéines ayant des domaines similaires si la distance observée est inférieure à 90% des distances observées avec des clusters engendrés aléatoirement (éq. 4.27).
Le choix de la méthode de "cleaning", ses performances, ainsi que de possibles méthodes alternatives sont discutés plus loin. Cependant, un des biais à souligner est celui lié à $D_{P_{homo}}$, qui intervient dans l'estimation de X_t (éq. 4.19). À cause du jeu de protéines utilisé, certains domaines (tels que les domaines Pfam ABC_tran ou Phage_integrase) sont sur-représentés en comparaison à des domaines mineurs. Ainsi, des clusters aléatoires formés avec des protéines comportant ces domaines seront plus probables et la méthode d'évaluation pour, par exemple, un petit cluster de recombinases sera plus restrictive. De plus, des protéines fausses positives P_{FP} identifiées comme homologues à une protéine de référence multidomaines p_{ref} peuvent avoir une partie de leurs domaines en commun avec p_{ref} [Song et al., 2007], la procédure de cleaning ne prenant pas en compte ce biais dans la génération de clusters aléatoires. Enfin, un seuil de 10% étant assez large, il en résulte que la procédure de cleaning est finalement peu restrictive et n'élimine que les clusters comportant des protéines présentant des distributions de domaines très biaisées par rapport à leurs familles de références C_{ref} (Figure 4.8).
En utilisant un gr de 4, **917** clusters renfermant un total de **91.127** protéines, dont une large part est annotée "FtsE", ont été identifiés comme n'étant pas valides (Figure 4.8A). Ces protéines sont vraisemblablement des membres de la superfamille des transporteurs ABC. Une partie importante des clusters valides est aussi annotée FtsE (Figure 4.8B). Ces protéines possèdent généralement un unique domaine ABC_trans similairement aux "vraies" protéines FtsE. Il est alors probable que seules certaines d'entre elles ont une réelle fonction de type FtsE. On peut donc conclure que la seule utilisation de la distribution en domaines protéiques n'est pas toujours suffisamment discriminante pour l'identification des homologues fonctionnels. En considérant les seuils BLAST appliqués, on peut cependant supposer que ces protéines sont assez proches au niveau de leurs séquences et de leurs fonctions pour être tout de même maintenues dans notre jeu de données.



(A) Annotations des 917 clusters considérés comme *incorrects*.



(B) Annotations des 6465 clusters pertinents.

FIGURE 4.8: Annotations des clusters de protéines.

Les clusters sont annotés selon l'annotation majoritaire des protéines qu'ils renferment (éq. 4.10).

4.2.6.4 Alternatives à la procédure de cleaning

D'un point de vue méthodologique, la procédure de cleaning utilisée est similaire à une procédure de classification supervisée, effectuée pour chaque cluster de protéines obtenu C avec comme training set $E_{training} = \{E_{True}, E_{False}\}$. D'une part, l'ensemble C_{ref} des protéines a la même annotation que C (E_{True}) et, d'autre part, des clusters de protéines engendrés aléatoirement C_r selon la taille de C correspondent à la distribution du type et du nombre de domaines de l'ensemble des protéines récupérées par l'analyse par *blastp* (E_{False}). Différentes alternatives au calcul de la distance de l'éq. 4.27 peuvent alors être envisagées :

- Utiliser des algorithmes de classification supervisée classiques avec $E_{training} = \{C_{ref}, C_r\}$. Les protéines, en fonction de leurs domaines, sont alors classées comme étant similaires à C_{ref} ou à C_r et, en fonction du nombre de protéines identifiées positives, C est accepté ou refusé. Un des problèmes sous-jacents est de choisir les éventuels paramètres des algorithmes.
- Trier directement les protéines (et non les clusters) avant d'effectuer la procédure de clustering par TRIBE-MCL. Un des inconvénients de cette approche est la possibilité d'éliminer des protéines TP regroupées dans des clusters TP grâce à leur homologie de séquence et étant de vrais positifs bien que n'ayant pas de domaines fonctionnels identifiés. Cela est toutefois peu probable, */hmmscan* étant beacoup plus sensible que */blastp*.
- Modifier $E_{training}$ en incluant, par exemple, un ensemble plus large de protéines témoins TN dans E_{False}. Afin de compenser les biais introduits par des clusters FP identifiés par l'analyse à cause de la présence d'un domaine commun avec certaines protéines TP, E_{False} pourrait être constitué de clusters de protéines aléatoires ayant la même annotation que les protéines de E_{True}. Il est cependant possible que cette procédure rende l'étape de cleaning beaucoup trop discriminative, en particulier pour les petits clusters. Il aurait été également intéressant de tester C contre l'ensemble des E_{True}, et pas seulement contre l'ensemble présentant la même annotation que C, afin de limiter les ambiguïtés pour les annotations proches comme XerC/XerD.
- Inclure des données protéiques supplémentaires comme, par exemple, la taille et la synténie des domaines ou les données issues d'autres bases de données (TIGRFAM...).
- Utiliser une méthode tirée de la littérature pour la discrimination fonctionnelle des protéines par leurs domaines. Song *et. al* [Song et al., 2008] proposent une méthode similaire reposant sur une classification par régression logistique et des pondérations différentes des domaines et des séquences. Cependant, des problèmes similaires dans la classification de protéines ayant des domaines fréquents (par exemple, pKinase) sont mis en avant. Enfin, différentes alternatives à MCL peuvent être prometteuses dans l'identification d'homologues [Terrapon et al., 2014].

Trouver la procédure optimisant le nombre de protéine TP présentes, homologues aux protéines de P_{homo}, et limitant le nombre de protéines FP demande des études additionnelles qui n'ont pas été la priorité de cette étude. La difficulté, ici, est que les protéines

de P_{homo} appartiennent à différentes familles et présentent différents types d'homologies (Figure 4.9). Ainsi, un cluster peut être constitué de l'aggrégation de différents sous-ensembles de protéines homologues et, inversement, différents clusters peuvent appartenir à un même niveau d'homologie. La structuration des clusters est de plus fortement influencée par le choix des paramètres, ici, *gr* pour TRIBE-MCL, et dépend aussi des familles de protéines considérées.

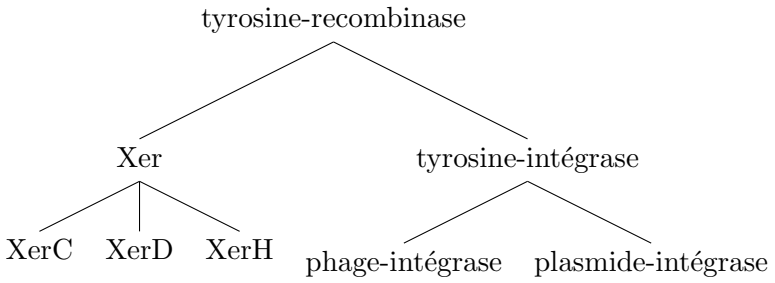


FIGURE 4.9: Différents niveaux d'homologie chez les tyrosine-recombinases.

Chapitre 5

Séparation des réplicons

Les clusters de protéines obtenus sont ensuite utilisés pour caractériser les réplicons bactériens. L'objectif est de séparer les réplicons sur cette base et de voir si des regroupements spécifiques émergent. Les réplicons sont d'abord visualisés par des techniques de projection ou après transformation en graphe. Ensuite, ils sont clusterisés afin d'explorer plus spécifiquement les groupes formés et le positionnement des RECE par rapport aux autres réplicons.

5.1 Jeux de données obtenues et notations

5.1.1 Classification taxonomique

Les génomes bactériens sont organisés selon leur classification taxonomique, la hiérarchie des différents rangs taxonomiques suivant la relation :

$$\text{Espèce} \subset \text{Genre} \subset \text{Famille} \subset \text{Ordre} \subset \textit{Classe} \subset \textit{Phylum} \subset \text{Domaine} \tag{5.1}$$

Un individu (souche) d'une espèce bactérienne est caractérisé par son génome g, constitué d'un ou plusieurs réplicons. Soit $G = \{g_1, ..., g_{|G|}\}$, l'ensemble des génomes bactériens. On peut définir un génome g donné par l'ensemble des réplicons de différents types r_i qui le constituent :

$$g = \{r_1, ..., r_{|g|}\} \tag{5.2}$$

5.1.2 Description des réplicons

On attribue aux réplicons le descripteur taxonomique de la bactérie qui les héberge. Ils possèdent de plus un type appartenant à l'ensemble {chromosome, plasmide, RECE} ("**chr**" est utilisé comme notation abrégée de "chromosome" dans les équations). Les clusters d'homologues de protéines des STIG permettent de caractériser les réplicons. Soient une solution de clustering des protéines $Cl = \{C_1, ..., C_{|Cl|}\}$, et l'ensemble des

réplicons $R = \{r_1, ..., r_{|R|}\}$. Un réplicon r peut être décrit par l'ensemble des gènes codant des protéines qu'il porte et est *de facto* défini par un ensemble de protéines :

$$r = \{p_1, ..., p_n\} \tag{5.3}$$

Un clustering de R, tel que $f_{clustering}(R) = \Big\{\{r_{k_1 1}, ..., r_{k_1 i}\}, ..., \{r_{k_x 1}, ..., r_{k_x j}\}\Big\}$, est noté Kl.
Un réplicon r est caractérisé par le vecteur v^r défini par :

$$v^r = (N^r_{C_1}, ..., N^r_{C_{|Cl|}}) \tag{5.4}$$

où $N^r_{C_i} = |r \cap C_i|$ est le nombre de protéines de r dans C_i, un cluster de protéines homologues.
L'ensemble V^R des vecteurs v^r pour les réplicons r de R alors défini par :

$$V^R = \{v^{r_1}, ..., v^{r_{|R|}}\} \tag{5.5}$$

5.1.3 Groupes structuraux et taxonomiques

Soit une classe K de réplicons. On définit le vecteur pondéré des réplicons de K par :

$$\bar{v}^K = (\bar{N}^K_{C_1}, ..., \bar{N}^K_{C_{|Cl|}}) \tag{5.6}$$

où $\bar{N}^K_{C_i}$ est défini par :

$$\bar{N}^K_{C_i} = \frac{1}{|K|} \sum_{r \in K} N^r_{C_i} \tag{5.7}$$

$\bar{v}^K$ est alors le centre de gravité de la classe K.
Les réplicons étant organisés par type et par groupe taxonomique, les notations suivantes sont introduites :

- R_{taxon} désigne l'ensemble des réplicons de R dont l'hôte appartient au groupe taxonomique *taxon*. $V^{R_{taxon}}$ désigne, par extension, l'ensemble des vecteurs v^r des réplicons r de R_{taxon}.
- $R^{\{type\}}$ désigne l'ensemble des réplicons, $r \in R$, où $Type(r) \in \{type\}$ et où $Type(r)$ est la fonction renvoyant le type de r.
- Pour un réplicon r donné, la fonction $Tax_{n\_tax}(r)$ renvoie la valeur du rang taxonomique considéré de r avec n_tax appartenant à la relation 5.1. Par exemple, $Tax_{phylum}(r) = Protéobactéries$ ou $Tax_{class}(r) = Bêta\text{-}protéobactéries$.
- $Kl^R_{n\_tax} = \{K_1, ..., K_{|Kl|}\}$ est l'ensemble des classes K_i de réplicons où $K_i \subset R$ tel que :

$$\begin{cases} Tax_{n\_tax}(r_x) = Tax_{n\_tax}(r_y) & r_x, r_y \in K_i \\ Tax_{n\_tax}(r_x) \neq Tax_{n\_tax}(r_z) & r_z \in K_{j,\, j \neq i} \end{cases}$$

  Par exemple, Kl^R_{phylum} sera l'ensemble des réplicons de R organisés en classes selon le phylum d'appartenance de leur hôte.

L'ensemble $\bar{V}^{Kl^R_{n\_tax}}$ des $\bar{v}^{K_i}$ où $K_i \in Kl^R_{n\_tax}$ est alors défini par :

$$\bar{V}^{Kl^R_{n\_tax}} = \{\bar{v}^{K_1}, ..., \bar{v}^{K_{|Kl^R_{n\_tax}|}}\} \tag{5.8}$$

On définit $\bar{V}^R_{n\_tax}$ comme l'ensemble des vecteurs de réplicons de R normés selon n_tax et regroupés par *type* tel que :

$$\bar{V}^R_{n\_tax} = \bar{V}^{Kl^{R\{chr\}}_{n\_tax}} \cup \bar{V}^{Kl^{R\{plasmide\}}_{n\_tax}} \cup \bar{V}^{Kl^{R\{RECE\}}_{n\_tax}} \tag{5.9}$$

Par extension $\bar{V}^{R_{taxon}}_{n\_tax}$ désigne l'ensemble des vecteurs de réplicons de R_{taxon} normés selon n_tax et regroupés par type.

Pour un ensemble $Kl^{R_i}_{n\_tax}$ donné avec $R_i \subset R$, et pour $K \in Kl^{R_i}_{n\_tax}$, si tous les réplicons de K sont du même type, on peut annoter K selon les valeurs de $Tax_{n\_tax}(r)$ et de $Type(r)$ où $r \in K$. De même que pour un réplicon, on peut alors définir $Tax_{n\_tax}(K)$ et $Type(K)$ tels que $Tax_{n\_tax}(K) = Tax_{n\_tax}(r)$ et $Type(K) = Type(r)$ pour $r \in K$. On définit $\bar{Kl}^{R_i}_{n\_tax}$, l'ensemble des couples ($Type$, Tax_{n_tax}) existant dans R_i par :

$$\bar{Kl}^{R_i}_{n\_tax} = \left\{\{Type(K), Tax_{n\_tax}(K)\} |\ K \in Kl^{R_i}_{n\_tax}\right\} \tag{5.10}$$

$\bar{Kl}_{n\_tax}$, l'ensemble des couples ($Type$, Tax_{n_tax}) existant dans R est alors défini par :

$$\bar{Kl}_{n\_tax} = \bar{Kl}^{R\{chr\}}_{n\_tax} \cup \bar{Kl}^{R\{plasmide\}}_{n\_tax} \cup \bar{Kl}^{R\{RECE\}}_{n\_tax} \tag{5.11}$$

5.1.4 Dimension des données

Sur l'ensemble des 5125 réplicons considérés et sur les **267.497** homologues identifiés (358.624 homologues présumés diminués des 91.127 faux positifs) pour une granularité gr de 4 pour TRIBE-MCL, **4928** réplicons codent au moins une protéine parmi les homologues. **6096** clusters de protéines sont formés et sont considérés comme authentiques (ils ne correspondent pas à de faux positifs).

TABLE 5.1: Dimension des données utilisées.

R est l'ensemble des réplicons ayant au moins une protéine homologue. *Cl* est la solution de clustering obtenue pour un *gr* de 4 après la procédure de *cleaning*.

Données	**Matrice**	**Taille**
R	-	4928
Cl	-	6096
V^R	M^{V^R}	(4928,6096)
$\bar{V}^R_{genre}$	$M^{\bar{V}^R_{genre}}$	(851,6096)
$\bar{V}^R_{classe}$	$M^{\bar{V}^R_{classe}}$	(91,6096)
$\bar{V}^R_{phylum}$	$M^{\bar{V}^R_{phylum}}$	(60,6096)

5.2 Méthodes d'évaluation de la séparation des réplicons

L'évaluation des méthodes de clustering est fondée sur des critères internes et/ou externes. Dans le cas de critères externes, la difficulté est de choisir les classes de référence auxquelles les clusters obtenus seront comparés. Ici, les clusters de réplicons obtenus sont analysés des points de vue structural (selon le type de réplicons) et taxonomique. L'efficacité des différentes méthodes de visualisation des données peut être estimée visuellement en inspectant la capacité des méthodes à séparer les données selon les critères utilisés pour le clustering : taxonomie et type, ainsi qu'en utilisant une procédure de clustering sur les données projetées suivie de la mesure de critères externes.

5.2.1 Critères de validation externe utilisés

La structure génomique des STIG chromosomiques et plasmidiques différant (Chapitre 1), une étude des réplicons bactériens selon leurs STIG doit mener à une discrimination nette des chromosomes et plasmides en des catégories distinctes. On peut postuler que les gènes liés aux STIG font, dans leur ensemble, partie du ***génome-cœur*** des chromosomes. Il en ressort deux prédictions quant à la classification des réplicons par leurs STIG : i) les génomes stables (*i.e.*, chromosomes) des individus de la même espèce auront des STIG très proches, et ii) l'homologie inter-espèces des STIG chromosomiques est retrouvée pour des représentants d'espèces proches phylogéniquement. Au final, deux critères externes sont mesurés :

- la séparation et l'homogénéité des clusters de réplicons selon leur type,
- l'homogénéité des clusters de réplicons selon la classification taxonomique de leur hôte.

La comparaison externe de deux clusterings s'effectuera sur la base des scores obtenus pour ces deux critères. Un clustering pertinent, décrivant les réalités génomiques, aura une grande probabilité de respecter ces deux critères. L'hypothèse sur le second critère ne concernera que les réplicons chromosomiques et aucune supposition n'est faite quant aux scores obtenus pour des clusters de plasmides.
Les données utilisés sont V^R avec R, l'ensemble des 5125 réplicons. À cause de la disparité de représentation de certains genres bactériens (par exemple, *Escherichia, Vibrio, Burkholderia...* sont représentés par de nombreuses espèces et/ou souches, alors qu'un seul génome d'une seule espèce de *Paracoccus*, *Asticaccaulis*, *Sphaerobacter* n'est présente dans V^R), l'ensemble $\bar{V}^R_{genre}$ est utilisé au lieu de V^R dans certains cas. $\bar{V}^R_{genre}$ permet d'étudier non plus les individus mais les genres bactériens. Pour chaque couple $\{genre,type\}$, un **vecteur normé** est construit avec comme valeur de chaque variable la moyenne des valeurs pour les variables des réplicons identifiés par ce couple (éq. 5.9). Pour un clustering de réplicons Kl formé, différents ensembles de réplicons de référence Kl_{ref} sont alors formés selon le type des réplicons, la taxonomie des espèces hôtes des réplicons, et selon que les données sont normées ou pas (Table 5.2). L'évaluation des solutions de clustering des réplicons se fera par comparaison avec cinq ensembles de référence (Table 5.2).

TABLE 5.2: Ensembles des classes de référence Kl_{ref} selon la séparation étudiée.

Séparation étudiée	**Ensembles non normés**	**Ensembles normés**
type des réplicons	$\{R^{\{plasmide\}}, R^{\{chr\}}\}$	$\{\bar{Kl}_{genre}^{R^{\{plasmide\}}}, \bar{Kl}_{genre}^{R^{\{chr\}}}\}$
phylum des chromosomes	Kl_{phylum}^{chr}	$\{\bar{Kl}_{genre}^{K} \mid K \in Kl_{phylum}^{chr}\}$
phylum des plasmides	$Kl_{phylum}^{plasmide}$	$\{\bar{Kl}_{genre}^{K} \mid K \in Kl_{phylum}^{plasmide}\}$
classe des chromosomes	Kl_{classe}^{chr}	$\{\bar{Kl}_{genre}^{K} \mid K \in Kl_{classe}^{chr}\}$
classe des plasmides	$Kl_{classe}^{plasmide}$	$\{\bar{Kl}_{genre}^{K} \mid K \in Kl_{classe}^{plasmide}\}$

5.2.1.1 V-measure

La *V-measure* [Rosenberg and Hirschberg, 2007] est la moyenne harmonique des deux indices *homogeneity* et *completeness*, qui traduisent, respectivement, les degrés d'homogénéité et d'exhaustivité des clusters (Chapitre 3). Soient un ensemble d'observations $E = \{e_1, ..., e_{|E|}\}$, Kl un clustering de E, et Kl_{ref} un ensemble de classes de référence des observations de E. La *V-measure* est définie par :

$$V - measure = 2.\frac{homogeneity.completeness}{homogeneity + completeness} \tag{5.12a}$$

où les indices *homogeneity* et *completeness* sont définis par :

$$homogeneity = \begin{cases} 1 & \text{si } H(Kl|Kl_{ref}) = 0 \\ 1 - \dfrac{H(Kl|Kl_{ref})}{H(Kl)} & \text{sinon} \end{cases} \tag{5.12b}$$

$$completeness = \begin{cases} 1 & \text{si } H(Kl_{ref}|Kl) = 0 \\ 1 - \dfrac{H(Kl_{ref}|Kl)}{H(Kl_{ref})} & \text{sinon} \end{cases} \tag{5.12c}$$

avec $H(Kl)$, l'entropie de Kl, définie par :

$$H(Kl) = -\sum_{C \in Kl} \frac{|C|}{|E|}.log(\frac{|C|}{|E|}) \tag{5.12d}$$

et $H(Kl|Kl_{ref})$, l'entropie conditionnelle de Kl sachant Kl_{ref}, telle que :

$$H(Kl|Kl_{ref}) = -\sum_{C \in Kl} \sum_{K \in Kl_{ref}} \frac{|C \cap K|}{|E|}.log(\frac{|C \cap K|}{|K|}) \tag{5.12e}$$

Les indices *homogeneity*, *completeness* et *V-measure* sont, respectivement, des analogues des indices de *précision*, *sensibilité* et *F-measure* (éq. 3.9). Cependant, de par leurs définitions et contrairement aux indices de la *F-measure*, ils prennent en compte de façon plus cohérente la taille et l'hétérogénéité des clusters et présentent des meilleures performances dans l'évaluation de plusieurs clusterings [Rosenberg and Hirschberg, 2007]. *Homogeneity* et *completeness* prennent leurs valeurs dans l'intervalle $[0, 1]$, une valeur

de 1 indiquant de parfaites homogénéité et exhaustivité de Kl par rapport à Kl_{ref}. Dans les évaluations des clusters des réplicons, seule l'*homogeneity* est vraiment discriminante. La *completeness* est un indicateur du niveau auquel des classes différentes sont réparties dans des clusters distincts.

5.2.2 Critères de validation interne

5.2.2.1 Coefficient silhouette

Dans un premier temps, nous avons mesuré les qualités intrinsèques des clusterings obtenus par des critères de performance classiques comparant les distances des observations intra-clusters et inter-clusters. Le **coefficient silhouette** (éq. 3.11) a d'abord été utilisé afin de mesurer l'enchevêtrement des clusters obtenus, notre objectif étant qu'il soit minimisé. Les mesures obtenues par ce critère semblent cependant peu pertinentes compte tenu de la très grande dimensionalité des données, et en comparaison des critères externes utilisés qui permettent d'évaluer le pouvoir de séparation d'un clustering en se référant à des concepts biologiques plus "concrets" que les distances mesurées par ce coefficient.

5.2.2.2 Critère de stabilité

Nous avons ensuite utilisé un critère de robustesse, estimant la stabilité des clusters. Un cluster stable témoignera soit d'une réalité analytique par rapport aux données utilisées, soit de l'inflexibilité d'une méthode particulière de clustering envers un jeu de données particulier [Hennig, 2007]. Le caractère instable d'un cluster reflètera toujours une probabilité d'existence faible de celui-ci qui alors ne devra pas être interprété [Hennig, 2007]. L'approche utilisée, inspirée de Hennig [Hennig, 2007], consiste, pour un clustering donné Kl, à effectuer des ré-échantillonages $Ech_{Kl} = \{Kl_1, ..., Kl_n\}$ pour évaluer la conservation des clusters C de Kl dans les différents Kl_i de Ech_{Kl}.

Soit un ensemble $E = \{e_1, ..., e_{|E|}\}$ d'observations, une procédure de clustering $f_{clustering}$, et un clustering Kl de E tel que $f_{clustering}(E) = Kl$. On applique la procédure suivante :

(1) Un bootstrap sur E de n échantillons, $Ech_E = \{E_1, ..., E_n\}$, est réalisé à partir de tirages aléatoires avec remise sur E

(2) Pour chaque échantillon E_i de Ech_E, on calcule $f_{Cl}(E_i)$. On note $Ech_{Kl} = \{f_{Cl}(E_i) |\ E_i \in Ech_E\}$

(3) Soient un cluster C tel que $C \in Kl$, un clustering Kl_i tel que $Kl_i \in Ech_{Kl}$, et un ensemble d'observations E_i tel que $E_i \in Ech_E$. On définit $\triangle_i^C$, comme la valeur :

$$\triangle_i^C = \begin{cases} max\{d_{Jaccard}(C, C_i^{ech}) |\ C_i^{ech} \in Kl_i\} & \text{si } C \cap E_i \neq \emptyset \\ -1 & \text{sinon} \end{cases} \tag{5.13}$$

(4) Soit $V_{\triangle_i^C}$, les valeurs prises par $\triangle_i^C$. L'**estimateur de stabilité du cluster** C, $\triangle^C$, est défini par :

$$\triangle^C = \frac{1}{|B_C|} \sum_{E_i \in Ech_E,\ \triangle_i^C \neq -1} \triangle_i^C \tag{5.14}$$

avec :

$$B_C = \{\triangle_i^C |\ \triangle_i^C \in V_{\triangle_i^C} \text{ et } \triangle_i^C \neq -1\}$$

(5) $\triangle^{Kl}$, l'**estimateur de stabilité du clustering** Kl, est alors défini par :

$$\triangle^{Kl} = \frac{|C|}{|E|} \sum_{C \in Kl} \triangle^C \tag{5.15}$$

(6) Soit $Cm_C^{Kl_i}$, un cluster de Kl_i tel que $\triangle_i^C \neq -1$ et que $d_{Jaccard}(C, Cm_C^{Kl_i})$ est minimale pour l'ensemble des clusters de Kl_i. Un **estimateur de stabilité d'une observation** e pour $e \in C$, $\triangle^e$, est défini par :

$$\triangle^e = \frac{|B_C^e|}{|B_C|} \tag{5.16}$$

avec :

$$B_C^e = \{e \in Cm_C^{Kl_i} |\ Kl_i \in Ref_{Kl}\}$$

L'indice $\triangle^{Kl}$ est la moyenne des $\triangle^C$ pondérée selon la taille des clusters de Kl, ce qui diffère de la procédure originale de Hennig. $\triangle^{Kl}$ permet de comparer des solutions de clustering en donnant plus de poids aux clusters de grande taille. Pour un cluster C de Kl et une observation e de C, $\triangle^e$ permet d'évaluer la stabilité de e dans C en évaluant le nombre de fois que e est retrouvé dans les clusters $Cm_C^{Kl_i}$ des Kl_i de Ech_{Kl}.
$\triangle^e$, $\triangle^C$ et $\triangle^{Kl}$ prennent leurs valeurs dans l'intervalle $[0, 1]$. Une valeur de $\triangle^C$ inférieure à 0.5 indique un cluster "dissous" et non interprétable, alors qu'une valeur supérieure à 0.75 indique un cluster stable [Hennig, 2007, 2008].
La méthode de Fang et Wang [Fang et al., 2010], produisant un indice de stabilité similaire, a aussi été employée pour la selection du choix du nombre de clusters à utiliser en *input* de l'algorithme WARD (voir ci-après).

5.2.3 Sélection de modèle

5.2.3.1 Critères

- Les choix des algorithmes de clustering, des méthodes de projections et des paramètres sont guidés par les scores d'*homogeneity* obtenus pour la séparation de l'ensemble

des réplicons selon leur type, et pour la séparation des chromosomes selon leur taxonomie (phylum et classe). De façon complémentaire, l'indice de stabilité $\triangle^{Kl}$ des clusterings obtenus est également pris en compte.

- Pour estimer la capacité des algorithmes à produire des clusters uniques pour chaque unité taxonomique, l'indice de *completeness* est aussi considéré pour les séparations des chromosomes en fonction de leur appartenance à un phylum et à une classe taxonomique. Idéalement, une partition des données produit des clusters stables séparant plasmides et chromosomes et où, pour les clusters de chromosomes, la taxonomie des espèces-hôte des réplicons est retrouvrée.
- Pour un algorithme donné, la sélection des paramètres est principalement effectuée en fonction des scores de stabilité $\triangle^{Kl}$ et de l'indice de stabilité de Fang et Wang [Fang et al., 2010]. En particulier, lorsque le nombre de clusters k doit être entré, la valeur de k est fixée lorsque une augmentation de k n'entraîne pas d'accroissement significatif des scores des indices de stabilité des clusterings obtenus.
- Les indices $\triangle^{C}$ et $\triangle^{e}$ permettent d'évaluer la pertinence d'un cluster ou d'une observation à l'intérieur d'un cluster donné.

5.2.3.2 Sélection de modèle pour les méthodes de projection

Dans un premier temps, les différentes représentations des données sont comparées visuellement en estimant leur efficacité à structurer les données selon le type de réplicon ou la taxonomie de l'espèce-hôte. Afin de calculer des indicateurs, les données obtenues par les projections, $f_P^2(V^R)$, sont soumises à une même procédure de clustering WARD utilisant un nombre de clusters fixé à 50. Les scores d'*homogeneity*, *completeness*, *V-measure* et de stabilité $\triangle^{Kl}$ sont ensuite calculés à partir de ces clusters et permettent d'obtenir des mesures chiffrées pour les différentes projections de données. Cependant, si les projections ne produisent pas les mêmes types de partition, l'identification des partitions nécessitera des procédures spécifiques à chaque projection, ce qui risque d'apporter des biais à l'analyse. Nous estimons néanmoins que cette méthodologie "maison" permet de proposer une première classification de l'efficacité des différentes projections du jeu de données.

5.3 Visualisation des données

Cette étape vise à représenter spatialement l'organisation des réplicons selon leur contenu en gènes des STIG de façon interprétable et pertinente, et d'identifier le positionnement des RECE par rapport aux autres réplicons. Les études traditionnelles de génomique comparative ont souvent recours à des structures de type arbre pour représenter les liens entre différents éléments génétiques, les liens recherchés étant classiquement des liens phylogéniques et évolutifs. Ces approches ne sont pas appropriées pour représenter les relations entre réplicons pour plusieurs raisons. i) Compte tenu des diversités des réplicons et de leurs STIG, la comparaison de deux réplicons peut difficilement être transformée en distance évolutive. ii) Un modèle de descendance linéaire entre les réplicons

est simpliste et ne prend pas en compte les phénomènes d'échanges latéraux à l'œuvre dans les génomes bactériens [Bapteste et al., 2009; Doolittle and Bapteste, 2007]. iii) Des mosaïques de STIG caractérisent les réplicons bactériens (*cf.* Chapitre 1). Étudier une famille donnée de gènes ou de protéines, par exemple, les ParA/ParB, n'est pas suffisant pour décrire la diversité des STIG existant au sein des réplicons, l'objectif sous-jacent étant précisément de rendre compte de cette diversité.
L'exploration des données a donc reposé sur deux approches méthodologiques de visualisation :

- La projection des données dans un espace de dimension réduite, 2D ou 3D, interprétable visuellement.
- La transformation des données en graphe (bipartite) et sa visualisation par "spatialisation".

5.3.1 Réduction de dimension des données par projection

5.3.1.1 Méthodes utilisées

Quatre types de projection ont été étudiés pour réaliser la projection des ensembles V^R et $\bar{V}^R_{genre}$ dans des espaces à deux dimensions (Table 5.4).

Table 5.4: Méthodes de projection utilisées dans l'analyse des données.

ACP	L'**A**nalyse en **C**omposantes **P**rincipales [Hotelling, 1933] est une méthode statistique permettant d'exprimer les valeurs de p variables corrélées tirées de n observations en q variables non-corrélées, de manière à ce que les q variables soient des combinaisons linéaires des p variables et qu'elles soient orthogonales entre elles selon une distance d. Les q variables, ou *composantes*, définissent un espace en q dimensions ($q < p$) dans lequel sont projetées les observations. Les q variables sont choisies pour que la variance entre observations soit maximisée (et donc que l'*inertie* des observations par rapport aux q composantes soit minimale [Duby and Robin, 2006]). Le seul paramètre à choisir est q, le nombre de dimensions, d étant la distance Euclidienne.
ISOMAP	Cette procédure est une méthode de réduction non-linéaire ne conservant que localement les distances entre une observation et les autres [Tenenbaum, 1998; Tenenbaum et al., 2000]. Pour une observation o et une distance d donnée, l'algorithme cherche les k voisins o_{k_i} de o tels que les $d(o, o_{k_i})$ soient minimales. Ces distances sont alors conservées. Pour calculer la distance séparant r d'une observation n'appartenant pas à ses k plus proches voisins, la distance *géodésique* correspondant au chemin le plus court dans le graphe formé par les k plus proches voisins est alors utilisée. Ces distances estimées sont ensuite utilisées dans une procédure de type MDS. Les paramètres de l'algorithme ISOMAP sont la distance d initialement utilisée (généralement la distance Euclidienne), le nombre de voisins k, et les paramètres liés à la procédure MDS.

MDS L'ensemble de procédures ***Multi**Dimensional **S**caling* permet de positionner des observations dans un espace de dimension réduite [Izenman, 2008]. Un exemple classique de procédure MDS métrique, f^q_{MDS}, pour un ensemble d'observations dont les vecteurs associés sont rassemblés dans V, consiste à minimiser la quantité :

$$Stress = \sum_{i<j} \Big(d_{euclidienne}(v_i, v_j) - d(f^q_{MDS}(v_i), f^q_{MDS}(v_j)) \Big)^2 \tag{5.17}$$

pour tout v_i et tout v_j de V, et où $d_{euclidienne}$ est la distance euclidienne. Cette quantité peut servir à valider la projection des données (typiquement $Stress < 0.20$ [Izenman, 2008]). Les paramètres à choisir sont la distance d utilisée pour comparer les observations et des paramètres propres à la méthode de convergence de $Stress$ vers un minimum (nombre d'itérations, d'instantiation...)

SOM L'algorithme de ***S**elf-**O**rganizing **M**ap* [Kohonen, 1982] consiste à assimiler chaque observation o et son vecteur associé v_o à l'une des cellules d'un ensemble de cellules D organisées en q dimensions. Plus précisément, une cellule c est représentée par un vecteur v_c de même dimension que v_o et est assimilée à o si et seulement si $d(v_o, v_c) = min\{d(v_o, v_c) |\ c \in D\}$. Ce processus est itératif et les valeurs de v_c sont modifiées à chaque itération pour tendre vers celles de v_o. Les coordonnées de c, $\{x_1, ..., x_q\}$ dans D, correspondent alors à $f^q_{SOM}(v_o)$ si o est assimilée à c à la dernière itération [Izenman, 2008]. Les paramètres à choisir sont le nombre d'itérations, les dimensions de D et la distance d utilisée.

La projection par ACP a d'abord été utilisée mais n'a pas permis d'obtenir une structuration pertinente des réplicons (voir ci-après). D'autres méthodes ont alors été employées. La procédure MDS a été testée avec la distance *cosine* (éq. 3.4) ainsi qu'avec la distance Euclidienne modifiée (éq. 3.3). L'algorithme SOM, utilisé dans des domaines d'étude variés, constitue une alternative originale aux méthodes de visualisation classiques. Nous avons également eu recours à l'algorithme ISOMAP qui a été créé spécialement pour prendre en compte la non-linéarité de certains jeux de données, ce qui justifie son choix dans l'analyse.

5.3.1.2 Logiciels utilisés

Scikit-learn librairie de Machine learning de Python a été utilisée pour le calcul des projections par ACP, MDS et ISOMAP, et celui des indices de V-measure (*homogeneity*, *completeness* et *V-measure*) et des clusters WARD.

Python a été utilisé pour réaliser les nombreux workflows, préparer les données, et calculer les distances inter-observations.

5.3.1.3 Paramètres des analyses

- Les choix du nombre d'itérations et des dimensions des cellules de SOM ont suivi les recommandations pour cette méthode [Wendel and Buttenfield, 2010].
- Pour l'algorithme MDS, le choix de la distance s'est porté sur la distance *cosine* (éq. 3.4), qui produit des résultats significativement meilleurs que les distances euclidiennes. Les paramètres additionnels sont les paramètres par défaut.

- Le nombre de voisins d'ISOMAP ($k = 5$) a été choisi en fonction des valeurs des indices d'*homogeneity*.
- Le nombre de clusters k utilisés par l'algorithme WARD sur les projections $M_P^{V^R}$ et $M_P^{\bar{V}^R_{genre}}$ de, respectivement, V^R et $\bar{V}^R_{genre}$ a été choisi sur la base des scores de l'indice de stabilité de Fang et Wang obtenus. Un unique k est choisi pour des différentes projections $M_P^{V^R}$ pour une raison d'homogénéité.

5.3.1.4 Projection de V^R et de $\bar{V}^R_{genre}$

Les méthodes de projection par ACP et ISOMAP se sont révélées inefficaces pour la représentation des réplicons. On peut noter des scores particulièrement faibles des indices d'*homogeneity* obtenus pour la structuration des chromosomes selon la classe ou le phylum de leur hôte par ces méthodes (Table 5.5). Ces méthodes sont globalement moins performantes, et très peu performantes à séparer les chromosomes selon l'appartenance de leur hôte à un groupe taxonomique.

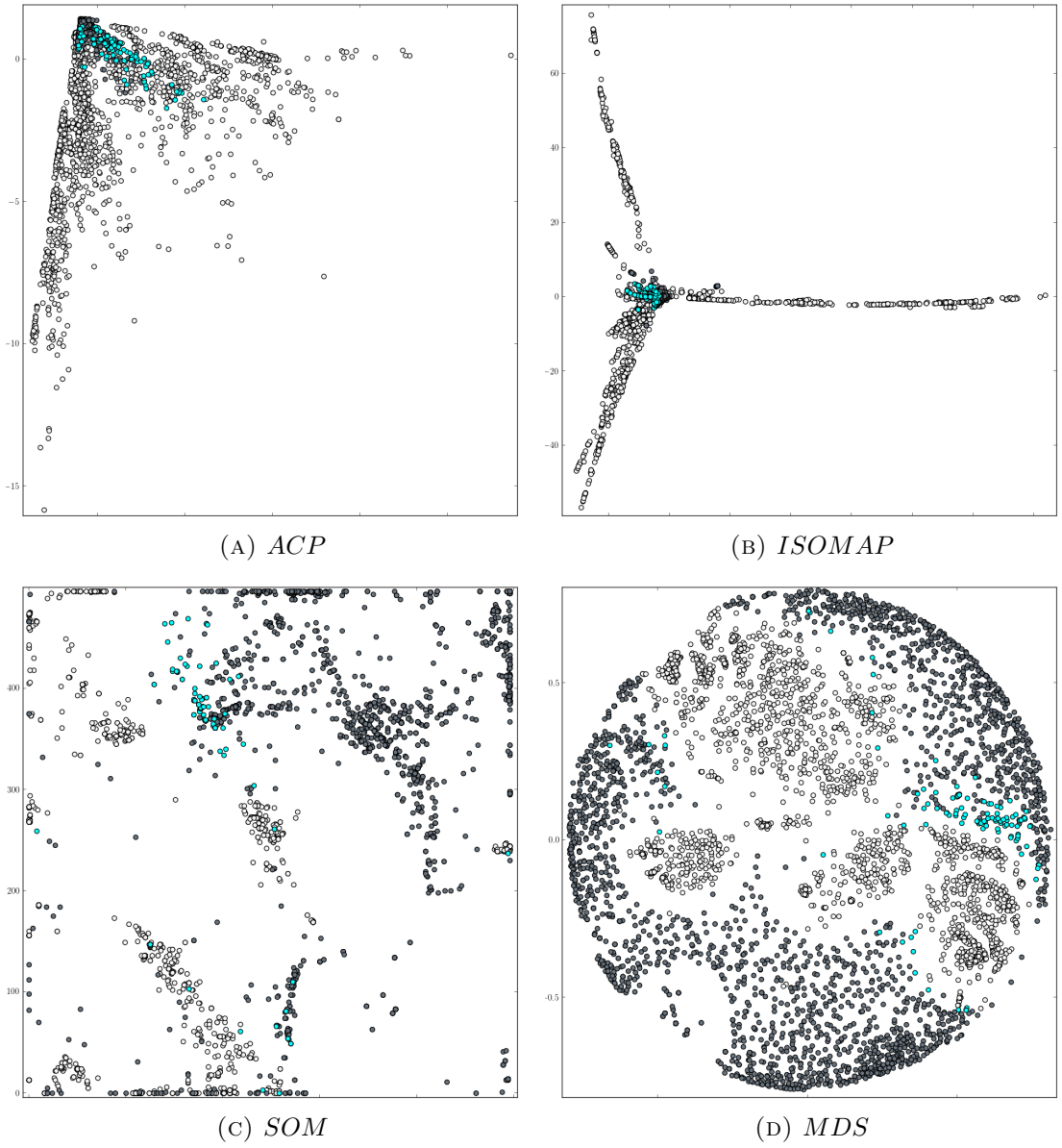
TABLE 5.5: Évaluation des procédures de visualisation de l'ensemble V^R des réplicons.

	Indice[a]	**SOM**	**MDS**	**PCA**[d]	**ISOMAP**
Paramètres[b]		*it* :60000	*d* : *cosine*		*k* :5
Nombre de clusters[c]		50	50	50	50
Type de réplicons	*homogeneity*	0.84	0.85	0.79	0.71
	completeness	0.18	0.18	0.25	0.19
	V-measure	0.29	0.29	0.38	0.30
Phylum des chromosomes	*homogeneity*	0.83	0.78	0.66	0.70
	completeness	0.50	0.46	0.33	0.35
	V-measure	0.62	0.58	0.44	0.47
Classes des chromosomes	*homogeneity*	0.85	0.78	0.68	0.73
	completeness	0.75	0.68	0.49	0.54
	V-measure	0.80	0.72	0.57	0.62
Phylum des plasmides	*homogeneity*	0.65	0.41	0.05	0.20
	completeness	0.31	0.26	0.12	0.17
	V-measure	0.42	0.36	0.07	0.18
Classes des plasmides	*homogeneity*	0.62	0.41	0.06	0.17
	completeness	0.41	0.27	0.22	0.21
	V-measure	0.50	0.33	0.10	0.19

[a] *V-measure* calculées selon l'éq. 5.12.
[b] *it*, nombre d'itérations utilisées par SOM, *d* distance utilisée par l'algorithme MDS et k, nombre de voisins considérés par l'algorithme ISOMAP.
[c] nombre de clusters donnés en *input* pour l'algorithme WARD.
[d] variance expliquée par les 2 principales composantes : 16% .

La difficulté qu'a l'ACP à séparer chromosomes et plasmides peut provenir du fait qu'ils ne sont pas linéairement séparables. La non-linéarité résulte en partie de la très grande

dimension des données. La distance euclidienne entre deux chromosomes proches (à un certain degré) peut être plus élevée que celle séparant deux plasmides n'ayant rien en commun (*cf.* Chapitre 3 §3.4.7.2). De nombreux réplicons, dont l'ensemble des plasmides, sont agrégés en un unique groupe (Figures 5.1a et 5.1b), témoignant de la difficulté des méthodes ACP et ISOMAP à structurer des observations qui ne possèdent que quelques attributs non nuls.



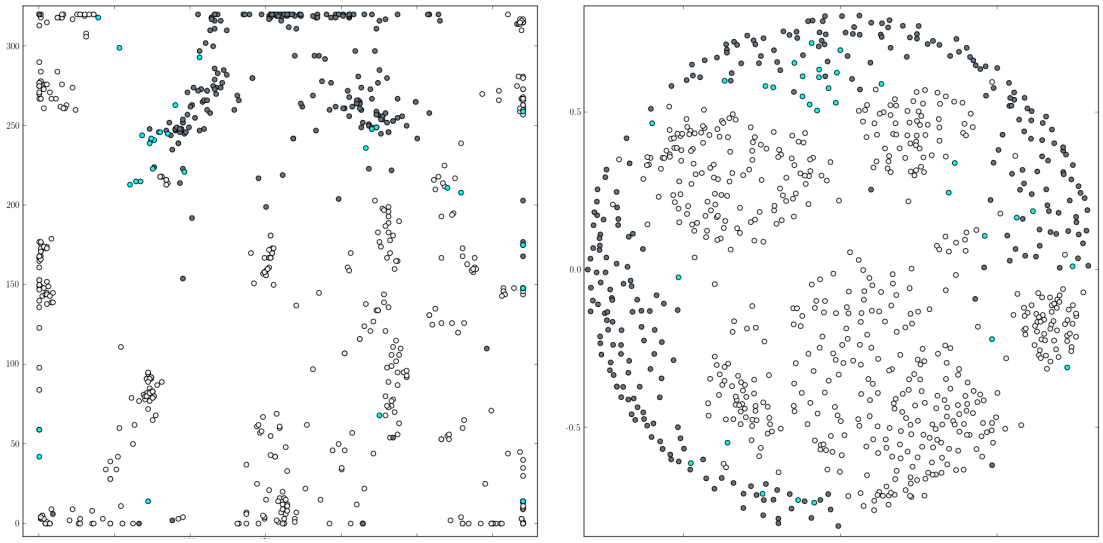
(A) *ACP* (B) *ISOMAP*

(C) *SOM* (D) *MDS*

FIGURE 5.1: Projection de l'ensemble des réplicons V^R.
Coloration selon le type de réplicon : chromosome (gris clair), plasmide (gris foncé), RECE (bleu).

Les algorithmes SOM et MDS produisent une organisation cohérente des réplicons bactériens (Table 5.5 ; Figures 5.1c et 5.1d). Ils fournissent une meilleure organisation taxonomique des chromosomes que les ACP et ISOMAP, et réussissent à structurer les

réplicons plasmidiques (Table 5.5). La distance *cosine*, utilisée par les deux méthodes SOM et MDS, ne tient compte que des attributs non-nuls des observations, et produit des distances pertinentes entre plasmides et chromosomes ainsi qu'entre plasmides. Cette structuration n'est de plus pas influencée par le biais d'échantillonnage des données car elle est également observée sur $\bar{V}^R_{genre}$ (Figures 5.2a et 5.2b).

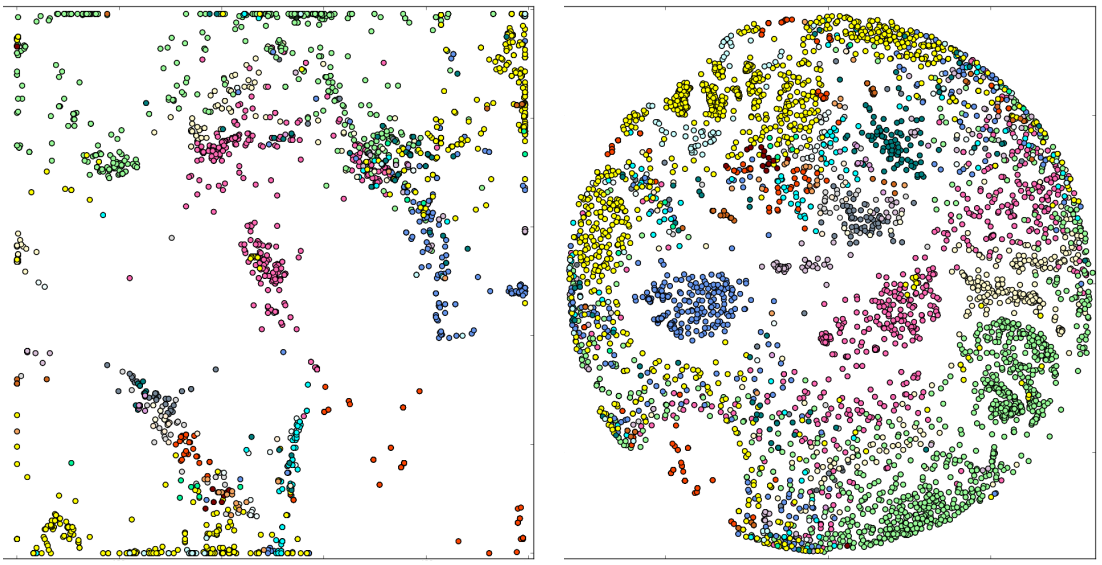


(A) *SOM* (B) *MDS*

FIGURE 5.2: Projection des réplicons normés par genre bactérien $\bar{V}^R_{genre}$.
Coloration selon le type de réplicon : chromosome (gris clair), plasmide (gris foncé), RECE (bleu).

En prenant un ensemble de cellules D assez large, la SOM parvient à discriminer les plasmides entre eux. Cependant un désavantage non négligeable de la SOM par rapport au MDS est le nombre d'itérations nécessaire (60.000), donc un temps de calcul conséquent, pour produire des résultats robustes.
Concernant les RECE, on peut observer que :

- **Les RECE se placent généralement au niveau de l'interface entre chromosomes et plasmides** et semblent donc posséder des caractéristiques spécifiques les distinguant des plasmides (Figures 5.1c, 5.1d, 5.2a et 5.2b).
- **Quelques RECE montrent une proximité singulière avec les chromosomes.**
- Même si la séparation plasmide/chromosome est nette, il semble exister une proximité entre les plasmides et les chromosomes dont les hôtes appartiennent au même groupe taxonomique, par exemple, pour des groupes tel que les alpha-, bêta- ou gamma-protéobactéries (Figures 5.3a et 5.3b).



(A) *SOM* (B) *MDS*

FIGURE 5.3: Représentation des lignées bactériennes sur les projections de l'ensemble des réplicons V^R.

Coloration selon la taxonomie de la bactérie-hôte : Acidobactéries (jaune transparent), Actinobactéries (bleu), Bacteroidetes (vert émeraude), Chlamydiae (orange foncé), Chlorobi (rose pâle), Chloroflexi (orange pâle), Cyanobactéries (cyan), Deinococcus-Thermus (bleu transparent), Firmicutes (jaune), Fusobactéries (vert), Planctomycètes (beige clair), Protéobacteries : Alpha (rose), Bêta (jaune pâle), Delta (gris foncé), Epsilon (violet pâle), et Gamma (vert clair), Spirochètes (rouge), Ténéricutes (bleu pâle), Thermotogae (marron foncé), Autres (gris pâle).

► **Cette proximité entre chromosomes et plasmides d'un même groupe taxonomique témoigne du flux intra-génomique de gènes liés aux STIG entre plasmides et chromosomes.**

5.3.2 Graphes

En utilisant l'éq. 3.13, V^R et $\bar{V}^R_{genre}$ sont transformés en graphes bipartites, qui sont ensuite visualisés par des techniques dédiées de visualisation des graphes. Elles consistent à représenter les nœuds et arcs/arêtes des graphes par des points et flèches/traits entre les points dans un espace à deux ou trois dimensions. L'épaisseur des traits peut être une fonction de la pondération. Des algorithmes de topologie ou *layout* organisent la disposition des nœuds dans l'espace selon différentes stratégies. L'une d'entre elles est le *force-directed layout* où un système de forces est appliqué à chaque nœud en fonction de ses arêtes. Le graphe est alors mis en mouvement jusqu'à ce qu'il atteigne un état stable. Ce dernier dépend de la connectivité inter-nœud et peut être assimilé, par analogie, à l'action d'un champ de force (gravité, interaction électrostatique,...) sur une molécule, lui faisant adopter sa configuration la plus stable. L'algorithme que nous avons employé pour visualiser nos graphes est *ForceAtlas2* [Jacomy et al., 2014].

5.3.2.1 Graphes : résultats

L'analyse des graphes formés pour V^R (Figure 5.4) et des sous-graphes des différents groupes taxonomiques contenant des espèces multipartites (Figure 5.5) apporte un autre point de vue que les projections en permettant d'analyser plus précisément les différentes interconnections de chaque réplicon par rapport aux clusters de protéines. L'utilisation du logiciel de visualisation Gephi, par ses nombreuses fonctionnalités, a apporté une contribution non négligeable dans la fouille de données des graphes.

La quasi-majorité des réplicons sont interconnectés, témoignant de l'hérédité partagée des gènes des STIG présents dans les génomes bactériens. Plasmides et chromosomes semblent cependant clairement appartenir à des communautés différentes. Il existe néanmoins pour certains phyla une interconnection forte entre chromosomes et plasmides. Est passé en revue ci-dessous les observations tirées de l'analyse des graphes pour les génomes multipartites. À cause de la grande complexité des données, seulement les observations les plus marquantes visuellement sont rapportées.

Protéobactéries Différents niveaux de connections des RECE avec les plasmides et chromosomes existent chez les protéobactéries (détaillés ci-dessous). Les RECE des Protéobactéries sont interconnectés *via* certains clusters remarquables, notamment les clusters annotés IciA, Lrp, FtsE, AcrA ou HN-S (Figure 5.6). De manière générale, les RECE fortement interconnectés avec les plasmides le sont *via* les clusters annotés ParA/ParB, Rep et en lien avec les systèmes PSK.

Alpha Les RECE sont liés pour part à de nombeux clusters plasmidiques dont ceux annotés ParA, ParB et RepC, témoignant de la proximité avec les plasmides de type RepABC présents chez les Alphaprotéobactéries. Cependant, ilsi sont liés à des clusters typiquement chromosomiques, FtsK (pour les RECE de *Brucella* et d'*Agrobacterium*) et ParE (pour les RECE de *Brucella*) notamment. Il existe des clusters spécifiques des RECE, annotés TyrK, FtsE ou AcrA particulièrement. Enfin, l'interconnection des RECE de *Paracoccus* et de *Asticcacaulis* avec des réplicons chromosomiques est surprenante (Figure 5.5i). Les RECE des *Brucella* forment un groupe distinct alors que ceux de *Sphingobium* semblent plus interconnectés avec des plasmides.

Bêta Les RECE se distinguent clairement des chromosomes et des plasmides en formant un groupe homogène distinct (Figure 5.5j). Ils partagent différents clusters avec les plasmides tels que ceux annotés parA ou Xer, entre autres. Les RECE sont interconnectés aux chromosomes *via* de nombreux clusters tels que FtsI, IciA ou Rob. Il existe des différences entre les RECE I et les RECE II des *Burkholderia*, ces derniers semblant plus interconnectés aux plasmides.Il est à noter que les RECE I des *Burkholderia* sont liés à des clusters annotés DnaG connectés aux chromosomes (sauf ceux des *Burkholderia*), témoignant d'un probable transfert ancestral du chromosome vers le RECE I.

Gamma Les RECE sont connectés à l'interface des chromosomes et plasmides (Figure 5.5k). Ceux de *Pseudoalteromonas* sont moins interconnectés avec les RECE des *Vibrio/Aliivibrio* et *Photobacterium* soulignant leur origine distincte.

(A) Type de réplicons.

(B) Phylum/Classe des bactéries-hôtes.

FIGURE 5.4: Visualisation des réplicons par graphes bipartites.

5.4a. Selon le type de réplicon : chromosome (gris clair), plasmide (gris foncé), RECE (bleu). 5.4b. Selon la taxonomie de la bactérie-hôte : Acidobactéries (jaune transparent), Actinobactéries (bleu), Bacteroidetes (vert émeraude), Chlamydiae (orange foncé), Chlorobi (rose pâle), Chloroflexi (orange pâle), Cyanobactéries (cyan), Deinococcus-Thermus (bleu transparent), Firmicutes (jaune), Fusobactéries (vert), Planctomycètes (beige clair), Protéobacteries : Alpha (rose), Bêta (jaune pâle), Delta (gris foncé), Epsilon (violet pâle), et Gamma (vert clair), Spirochètes (rouge), Ténéricutes (bleu pâle), Thermotogae (marron foncé), Autres (gris pâle).

Acidobactéries Le RECE de *Candidatus* Chloroacidobacterium thermophilum est interconnecté aux chromosomes par ParA/ParB, DnaB, AcrA, ScpB principalement, et n'est pas interconnecté avec les plasmides des Acidobactéries. Il est cependant connecté à des plasmides d'autres phylum *via* des clusters Rep, Helicase ou PSK principalement.

Actinobactéries Le RECE de *Nocardiopsis dassonvillei* est interconnecté aux chromosomes *via* de nombreux clusters annotés principalement FtsE, FtsK, FtsW, FtsI, MinD et ParA.

Bacteroidetes Les RECE de *Prevotella* sont interconnectés aux chromosomes *via* de très nombreux clusters et ont peu d'interconnections avec les plasmides.

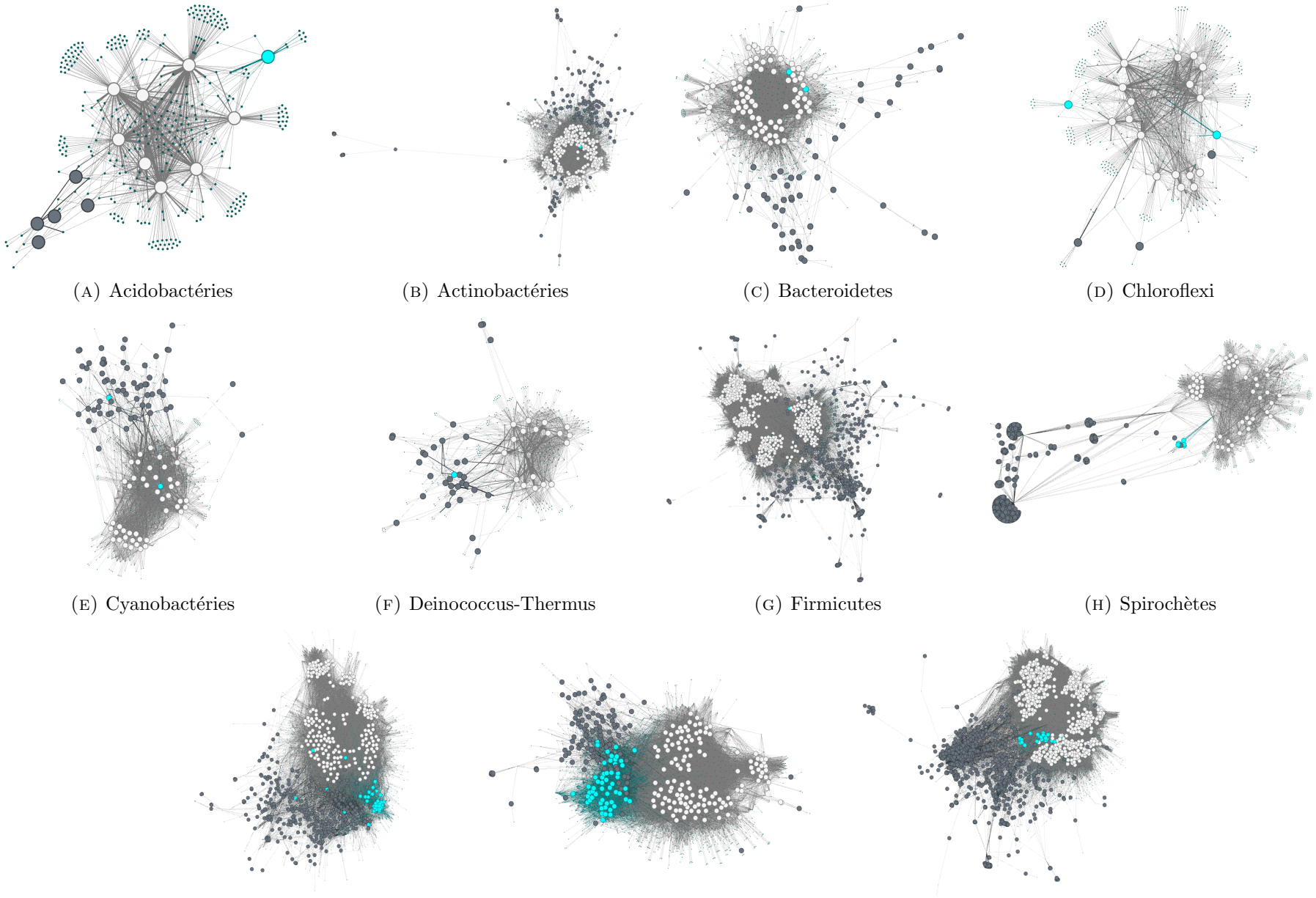
Chloroflexi Les RECE de *Sphaerobacter thermophilus* et *Thermobaculum terrenum* sont interconnectés aux chromosomes et aux plasmides *via* de nombreux clusters. En particulier, le RECE de *S. thermophilus* est lié aux clusters DnaA (GI : 269929006), DnaG et FtsI.

Cyanobactéries Deux configurations distinctes sont trouvées chez les RECE de *Anabaena* et *Cyanothece* : le RECE de *Anabaena* est assez interconnecté aux chromosomes *via* des clusters annotés FstI, DnaG, FtsE, CpbA, MreB, ParA entre autre. Inversement le RECE de*Cyaothece* interconnecté aux plasmides *via* des clusters de type Xer, ParA et helicase notamment.

Deinococcus-Thermus Le RECE de *Deinococcus* est lié à huit clusters annotés ParA, ParB, FtsE, Helicase, XerC et HupB. Par le nombre de clusters et par son interconnection, Il est beaucoup plus proche des autres plasmides de *Deinococcus*. Il est cependant interconnecté aux chromosomes *via* les clusters FtsE et HupB notamment et est lié à un nombre (trois) relativement élevé de cluster FtsE.

Firmicutes Le RECE de *Butyrivibrio proteoclasticus* est connecté aux plasmides *via* des clusters annotés Rep et PSK principalement et est connecté aux chromosomes *via* ceux annotés DnaB, Rob, FtsE, Xer. pCY186, un plasmide de *B. proteoclasticus* est attaché au même cluster DnaB, ainsi qu'à deux clusters annotés DnaA (GI : 302668636 et 302668625).

Spirochètes Les RECE de *Leptospira* sont liés chacun à trois ou qutre clusters de protéines pour un total de six clusters différents. Les clusters en commun sont annotés ParA et ParB et ceux n'étant pas présents sur tous les RECE sont annotés XerD et HupB. Le cluster annoté ParA est lié exclusivement aux chromosomes des spirochètes, avec une exception : un plasmide de *Turneriella*. Aucun des six clusters n'est lié à un autre plasmide des Spirochètes. Les RECE possèdent de plus deux gènes appartenant à ce cluster.



(A) Acidobactéries (B) Actinobactéries (C) Bacteroidetes (D) Chloroflexi

(E) Cyanobactéries (F) Deinococcus-Thermus (G) Firmicutes (H) Spirochètes

(I) Alphaprotéobactéries (J) Bêtaprotéobactéries (K) Gammaprotéobactéries

FIGURE 5.5: Visualisation par graphe bipartite des réplicons $V^{R_{taxon}}$ selon la taxonomie de leur hôte (phylum ou classe pour les Protéobactéries).
Coloration selon le type de réplicon : chromosome (gris clair), plasmide (gris foncé), RECE (bleu). Les clusters de protéines (vert foncé) sont visibles pour certaines résolutions.

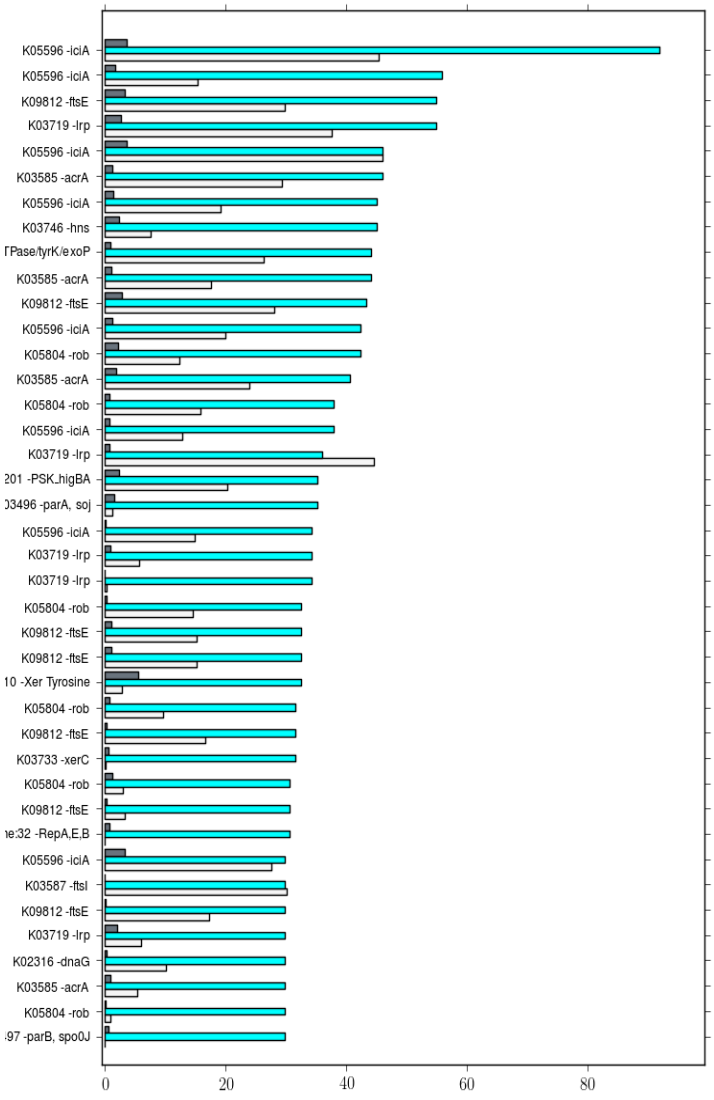


FIGURE 5.6: Pourcentages, par type de réplicon, de connexion aux 40 clusters de protéines les plus connectés aux observations annotées en tant que RECE de $\bar{V}^{R_{\text{Protéobactéries}}}_{genre}$.

Pour chaque cluster (ordonnée), les pourcentages de connexion (abcisse) sont représentés pour les observations annotées en tant que RECE (bleu), chromosome (gris clair) et plasmide (gris foncé).

Dans l'interprétation visuelle des graphes obtenus par ForceAtlas2, un des biais vient du positionnement de certains plasmides faiblement connectés dans certains groupes de chromosomes hautement connectés s'ils sont liés à des clusters de protéines communs. Il est de plus difficile de comparer la pertinence visuelle des graphes bipartites spatialisés avec les visualisations obtenues par projection.

5.3.2.2 Logiciels utilisés

Gephi [Bastian et al., 2009] logiciel "open source" de graphes, a été utilisé pour spatialiser (en utilisant ForceAtlas 2) et visualiser les graphes.

Python a été utilisé pour réaliser les nombreux workflows, préparer les données, préparer les fichiers *graphml* utilisés par Gephi.

5.3.3 Visualisation : discussion

La projection des réplicons selon leurs STIG par MDS et SOM et la visualisation par graphe montrent que **les réplicons s'organisent par groupe taxonomique et selon leur type**. Même si les chromosomes et plasmides forment des groupes et communautés distinctes, ils partagent tout de même de nombreux gènes des STIG, témoignant de phénomènes d'échange génétique inter-réplicons dans les génomes bactériens. Les RECE semblent de plus posséder une distribution des gènes des STIG les distinguant des chromosomes et plasmides, et se positionnent à l'interface entre chromosomes et plasmides. Il existe différents degrés d'interconnection des RECE avec les chromosomes et les plasmides selon les RECE. **Cependant, compte tenu de la grande complexité des données, ces premiers résultats ne permettent pas d'identifier avec certitude des caractéristiques spécifiques des RECE.**

5.4 Classification non-supervisée

L'analyse de clustering des réplicons bactériens a pour objectif principal d'étudier le comportement des RECE par rapport aux autres réplicons. Le positionnement de manière stable d'un RECE dans un groupe de chromosomes ou un groupe de plasmides indiquerait une proximité avec les membres de ce groupe. À l'inverse un cluster homogène de RECE peut être le témoin de leur spécificité et les différencier en tant qu'espèce moléculaire distincte des autres réplicons.

5.4.1 Algorithmes de clustering

Différents algorithmes de clustering ont été testés, les critères retenus étant le temps d'exécution, l'implémentation ou l'implémentabilité, les performances mesurées et la stabilité. Pour prendre en compte la très haute dimensionalité des données, différentes approches ont été suivies :

i) Algorithmes de clustering spécifiques pour des données en grandes dimensions

ii) Réduction de dimension initiale par projection des données puis clustering dans ce nouvel espace

iii) Clustering des graphes bipartites de V^R et $\bar{V}^R_{genre}$.

Les méthodes de réduction de dimensions testées sont les mêmes que précédemment (Table 5.4) avec q, le nombre de dimensions, variable. Soient Cl un clustering de C clusters, V un ensemble d'observations et d une distance. La Table 5.6 introduit brièvement les principaux algorithmes de clustering utilisés.

TABLE 5.6: Principaux algorithmes de clustering utilisés dans l'analyse des données.

K-Means	[Hartigan, 1975; Hartigan and Wong, 1979] Algorithme de clustering des plus populaires. Le principe original consiste à minimiser l'erreur $E = \sum_{C \in Cl} \sum_{r \in C} d(v_r, \bar{v}^C)$. Les paramètres de l'algorithme étant la distance d, le nombre de clusters k, le nombre d'itérations et d'exécutions de l'algorithme et son mode de convergence. De nombreuses variantes de l'algorithme existent [Gan et al., 2007].
Classifieurs Hiérarchiques Agglomératifs (CHA)	Algorithmes partant d'un état initial où chaque observation est considérée comme une feuille (ou nœud terminal) d'un arbre, puis formant des clusters d'observations en fusionnant de façon itérative les feuilles de cet arbre [Gan et al., 2007]. Différents critères peuvent être utilisés pour choisir la fusion optimale entre deux nœuds, comme par exemple la distance minimale, maximale ou moyenne entre les observations de deux nœuds, la distance entre les centroïdes des nœuds, ou la méthode WARD (*cf.* ci-dessous).
WARD	[Ward Jr, 1963; Ward Jr and Hook, 1963] Algorithme de la famille des classifieurs hiérarchiques agglomératifs. À partir d'un ensemble de clusters intermédiaires, le principe de cette famille d'algorithmes est de fusionner deux clusters si et seulement si un certain critère objectif est minimal [Gan et al., 2007]. La méthode de Ward consiste à regrouper deux clusters intermédiaires d'un clustering Cl_i de façon à ce que l'inertie intra-cluster $I = \frac{1}{\|Cl_i\|} \sum_{C \in Cl} \sum_{r \in C} d^2(v_r, \bar{v}^C)$ soit minimisée.
DBSCAN	[Ester et al., 1996] Algorithme de clustering par densité. D'une manière itérative, une observation r est ajoutée à un cluster existant C si ceux-ci sont joignables par densité selon d, c'est-à-dire s'il existe une observation $r_i \in C$ telle que $d(v_r, v_{r_i}) \leqslant v_{seuil}$. Les paramètres de l'algorithme étant d, v_{seuil} et le nombre de points minimum d'un cluster. Cet algorithme s'applique cependant difficilement aux données de dimensionalité élevée car elles sont alors éparpillées dans l'espace de représentation [Gan et al., 2007] (voir aussi §3.4.8).
SUBCLU	[Kailing et al., 2004] Algorithme de clustering des données de dimensionalité élevée. Le principe est d'exécuter une procédure DBSCAN dans les différents sous-espaces où les données sont joignables par densité. Les différents sous-espaces sont sélectionnés de façon similaire à l'algorithme *a priori* [Agrawal and Srikant, 1994]. Les paramètres de SUBCLU sont les mêmes que ceux de DBSCAN.

INFOMAP [Rosvall and Bergstrom, 2008] Algorithme de détection de communautés d'un graphe G. Les données étant transformées en graphe bipartite par la relation 3.13. Dans l'algorithme INFOMAP, une communauté est définie de façon assez similaire à celles de l'algorithme MCL : un trajet aléatoire dans un graphe aura plus tendance à rester au sein d'une communauté que d'en sortir, chaque étape du trajet étant décrit par une séquencesd'étapes représentant les différents nœuds déjà traversés et par différentes probabilités d'occurence de la prochaine étape. INFOMAP semble de plus être un des algorithmes les plus précis quand à la découverte de communautés au sein d'un graphe [Lancichinetti and Fortunato, 2009], les paramètres de l'algorithme étant le nombre de trajets aléatoires. Il est intéressant de constater qu'en utilisant un graphe bipartite comme structure, les observations ainsi que les variables sont *clusterisées*.

La stratégie finalement retenue a été : i) d'utiliser une procédure de réduction de dimensions par ACP sur V^R et $\bar{V}^R_{genre}$ puis un clustering des données projetées par l'algorithme de WARD, ii) d'exprimer V^R et $\bar{V}^R_{genre}$ sous forme de graphes bipartites par l'éq. 3.13 puis d'utiliser l'algorithme INFOMAP. Ces deux procédures donnent les meilleurs résultats en terme de performance et présentent les meilleurs compromis en terme de temps d'exécution et d'implémentation.
En effet, l'algorithme du K-Means nécessite de nombreux *runs* pour présenter des résultats performants et, d'un point de vue pratique, est plus lent que WARD. Par ailleurs, une méthode de classification hiérarchique comme WARD peut mieux correspondre à l'organisation taxonomique sous-jacente des données. Additionnellement, une procédure de CHA est effectuée en utilisant la distance *cosine*, choix motivé par l'obtention de projections pertinentes par MDS en utilisant cette distance. Les résultats obtenus témoignent d'une structuration des plasmides selon la taxonomie mais se révèlent incapable de structurer les chromosomes (Table 5.7). L'approche de SUBCLU, bien qu'intéressante, était infaisable en pratique car elle requiert un nombre considérable de procédures DBSCAN pour les données utilisées et donc un temps de calcul (de l'ordre de la semaine) qu'il n'était pas possible d'envisager. De par la nature des données, une représentation en graphe bipartite semblait être une approche judicieuse : l'interconnection des réplicons *via* les clusters protéiques est un critère plus intuitif que la mesure d'une distance inter-réplicons. En comparaison avec d'autres algorithmes de détection de communautés (MCL, WalkTrap, Edges Betweenness, Méthode de Newman, Multilevel) [Coscia et al., 2011], INFOMAP semble produire de meilleurs résultats (résultats non montrés). La projection par ACP a été favorisée pour sa rapidité, sa popularité, l'absence de paramètres nécessaires et sa capacité à décorréler les variables [Duby and Robin, 2006]. L'utilisation de MDS et de la distance *cosine* produit, avec WARD, des clusters pour lesquels une structuration des réplicons d'un point de vue taxonomique et selon leurs types est retrouvée, mais avec des scores de stabilité très bas ($\triangle^{Kl} < 0.5$) rendant les clusters non interprétables en pratique. Bien qu'INFOMAP semble présenter des sérieux avantages, la procédure ACP+WARD a été conservée pour deux raisons : i) elle présente des résultats performants en particulier pour la classification de réplicons qui sont liés à de nombreux clusters de protéines. ii) L'organisation des réplicons est fondée sur des critères de distance entre réplicons. Il est alors important de confronter les résultats de ACP+WARD avec ceux obtenus avec INFOMAP.

TABLE 5.7: Évaluation des procédures de clustering de V^R et $\bar{V}^R_{genre}$.

	Indice[a]	**ACP+WARD**		**INFOMAP**		**CHA**	
Données		V^R	$\bar{V}^R_{genre}$	V^R	$\bar{V}^R_{genre}$	V^R	$\bar{V}^R_{genre}$
Paramètres[b]		k : 200 cp : 30	k : 100 cp : 15	itération : 500		k : 200	k : 100
Nombre de clusters[c]		175	75	223	77	174	67
Variance expliquée (ACP)		0.57%	0.58%				
Critère de stabilité[d] **:** $\triangle^{Kl}$		0.85	0.74	0.82	0.76	0.79	0.70
Type de réplicons	*homogeneity*	0.93	0.83	0.80	0.63	0.90	0.83
	completeness	0.25	0.20	0.15	0.15	0.18	0.21
	V-measure	0.43	0.32	0.25	0.24	0.31	0.34
Phylum des chromosomes	*homogeneity*	0.93	0.80	0.93	0.69	0.62	0.59
	completeness	0.35	0.40	0.60	0.61	0.65	0.65
	V-measure	0.51	0.53	0.73	0.65	0.64	0.62
Classes des chromosomes	*homogeneity*	0.93	0.80	0.85	0.64	0.60	0.55
	completeness	0.16	0.58	0.80	0.82	0.93	0.89
	V-measure	0.66	0.67	0.82	0.72	0.73	0.68
Phylum des plasmides	*homogeneity*	0.06	0.01	0.88	0.78	0.85	0.68
	completeness	0.16	0.14	0.33	0.35	0.30	0.32
	V-measure	0.08	0.02	0.48	0.48	0.45	0.43
Classes des plasmides	*homogeneity*	0.07	0.02	0.84	0.74	0.81	0.68
	completeness	0.28	0.36	0.43	0.51	0.41	0.49
	V-measure	0.12	0.03	0.57	0.60	0.54	0.57

[a] *V-measure* calculées selon l'éq. 5.12.
[b] k, nombre de clusters en *input* et *cp*, nombre de composantes principales retenues pour la classification par WARD.
[c] Nombre de clusters obtenus par les algorithmes.
[d] Critère de stabilité $\triangle^{Kl}$ calculé par l'éq. 5.15.

L'objectif de cette approche est d'estimer l'organisation générale des réplicons selon leurs distributions en protéines similaires, liées aux STIG. D'un point de vue méthodologique, différentes approches complémentaires auraient pu être des choix judicieux :

- Tester les algorithmes de clustering dans des sous-espaces [Gan et al., 2007], de type SUBCLU, comme par exemple CLIQUE, MAFIA, PROCLUS [Gan et al., 2007; Han et al., 2012]
- Tester des approches de discrétisation d'attributs [Witten et al., 2011]
- Faire une étude comparative plus exhaustive sur les méthodes de projection couplées à des algorihmes de clustering classiques
- Tester des approches expérimentales et/ou novatrices de détection de communautés

5.4.1.1 Logiciels utilisés

Scikit-learn librairie de Machine learning de Python utilisée pour le calcul des projections par ACP, MDS, pour les procédures de clustering par les algorithmes DBSCAN, CHA, et WARD, ainsi que pour le calcul des indices de V-measure (*homogeneity*, *completeness*).

Pycluster [de Hoon et al., 2004] utilisé pour les procédures de clustering par K-Means, notamment.

igraph [Csardi and Nepusz, 2006] a été utilisé *via* Python pour l'utilisation des algorithmes de détection de communautés : INFOMAP notamment.

Python utilisé pour réaliser les workflows, préparer les données, calculer les distances inter-observations, ainsi que pour réaliser une implémentation de l'algorithme SUBCLU.

C++ a été utilisé en parallèle avec Python pour coder certaines parties de divers algorithmes.

5.4.2 Résultats du clustering

Les résultats de l'étude de stabilité et de la séparation des différents ensembles étudiés sont présentés Table 5.7. L'organisation et les spécificités des différents clusters contenant des RECE sont de plus présentées Table 5.8. Pour la procédure ACP+WARD, différentes valeurs de k et de nombre de composantes principales cp ont été testées. cp a été choisi en fonction de l'évolution de la variance expliquée par les composantes et de la stabilité des clusters obtenus et k a été choisi en fonction des indices de stabilité. De même, le choix de k pour la procédure CHA s'est effectué *via* les scores de stabilité.
Les trois méthodes produisent des clusters stables et exploitables dans leur ensemble. Ces procédures parviennent à séparer clairement les plasmides des chromosomes, comme attendu. Cependant, seul ACP+WARD et INFOMAP arrivent à séparer de façon efficace les chromosomes selon leur phylum ou classe taxonomique, ce qui indique une cohérence biologique des résultats. L'échec de CHA à structurer les chromosomes est probablement dû au fait qu'il existe des différences trop importantes de densité entre les groupes de chromosomes et de plasmides et qu'ainsi, les chromosomes sont considérés comme un groupe homogène par rapport aux clusters de plasmides et sont donc difficilement divisés par l'algorithme. Il est intéressant de constater qu'INFOMAP arrive à identifier des clusters ayant une correspondance assez forte avec des groupes taxonomiques (indice de *completeness* élevé). L'ensemble des clusters de réplicons obtenus par $f_{INFOMAP}(V^R)$ sont présentés en Annexe D.
L'utilisation de données normées selon le genre taxonomique et le type des réplicons $\bar{V}^R_{genre}$ tend à produire des clusters moins stables et à faire baisser les valeurs des indices d'*homogeneity*. Cependant les résultats pour V^R et $\bar{V}^R_{genre}$ sont globalement similaires.
La procédure ACP+WARD a tendance à grouper les plasmides au sein de clusters larges et stables, ce qui s'explique par le fait que la distance calculée $d(v_{r_1}, v_{r_2})$ entre deux plasmides r_1 et r_2 par WARD est davantage sensible au phénomène du *fléau de la dimensionalité* (§3.4.8) que dans le cas des chromosomes en général. À l'inverse, INFOMAP et CHA sont capables de détecter des groupes de plasmides fortement liés à un faible nombre de clusters de protéines communs et corrélés à la taxonomie (Table 5.7).
Un des bruits rencontrés dans les clusters d'INFOMAP est qu'un plasmide ou groupe de plasmides isolé(s) peut être intégré à l'intérieur de communautés de chromosomes s'ils sont fortement reliés à des clusters de protéines caractéristiques de ces communautés (ce qui explique les meilleurs scores de ACP+WARD pour la séparation des réplicons). Tout

dépend alors de ce qui est considéré comme distance pertinente dans la comparaison des réplicons.

Le principal résultat de cette analyse est cependant la structuration des RECE dans les clusters (Table 5.8). Dans l'ensemble, **les RECE se distinguent nettement des autres réplicons en présentant des caractéristiques singulières**, ce qui produit des clusters spécifiques de RECE. Ceci est très net chez *Vibrio, Leptospira, Brucella* ou pour les Burkhoderiales (avec CHA) par exemple. Les RECE de *Vibrio/Aliivibrio* sont présents dans un unique cluster. Enfin, ceux de *Sinorhizobium* sont associés avec des plasmides d'espèces de Rhizobiales. Pour les RECE des Burkholderiales et d'*Agrobacterium*, les clusters obtenus contenant ces RECE sont instables et les scores individuels $\triangle^e$ sont faibles, rendant les résultats peu interprétables. Des clusters des RECE des Burkholderiales stables et homogènes peuvent être cependant obtenus en utilisant uniquement $V^{R_{\text{Betaproteobactéries}}}$, témoignant de la spécificité de ces RECE. Certains mégaplasmides des Burkholderiales appartiennent cependant à ces mêmes clusters. Les RECE II des Burkholderiales, plus interconnectés aux plasmides, ont plus tendance à être dans des clusters avec d'autres plasmides. Ces éléments sont en faveur d'une transition mégaplasmide $\Rightarrow$ RECE de type RECE II $\Rightarrow$ RECE I chez les Burkholderiales.
INFOMAP tend à grouper une majorité de RECE dans des communautés de chromosomes, indiquant que chromosomes et RECE possèdent des caractéristiques communes. À l'inverse, ACP+WARD et CHA ont plus tendance à placer les RECE dans des clusters de plasmides, témoignant d'une différence significative, dans l'ensemble, entre le nombre de clusters de protéines liés aux RECE et aux chromosomes. **Cependant on constate que certains RECE sont plus proches des chromosomes alors que d'autres sont liés de manière forte à des plasmides**. Pour les trois méthodes, les RECE de *Anabaena, Asticaccaulis, Paracoccus* et *Prevotella* sont groupés de manière stable avec les chromosomes (Table 5.8). Cette structuration indique clairement que ces RECE possèdent des caractéristiques propres les distinguant des plasmides. À l'inverse, certains RECE, *i.e.*, chez *Deinococcus, Rhodobacter, Leptospira* et *Butyrivibrio*, sont classés de manière stable avec les plasmides indiquant le partage de caractéristiques communes. Enfin, un autre résultat intéressant est l'organisation (inattendue) par INFOMAP et par CHA des plasmides selon leur groupe taxonomique révélant un lien entre organisation des STIG plasmidiques et taxonomie des bactéries les hébergeant. Pour un niveau taxonomique donné (phylum ou classe), les plasmides sont organisés en différents groupes (indice de *completeness* faible), **indiquant que ces réplicons peuvent être caractérisés par une structuration taxonomique et fonctionnelle**.
Les visualisations et les clusterings de V^R et V^R_{genre} montrent que la structuration des réplicons bactériens en fonction de leurs STIG dépend de la taxonomie et du type des réplicons. Il est de plus clair qu'une partie des RECE se distingue, par leurs STIG, nettement des chromosomes et des plasmides. L'ensemble des RECE semble de plus posséder un ou plusieurs gènes liés aux STIG inhabituels pour les plasmides.

TABLE 5.8: Résultats de la classification non-supervisée des RECE par INFOMAP (5.8a) et ACP+WARD (5.8b) sur V^R.

C : nombre de clusters regroupant les RECE d'un **genre** bactérien donné. **BHIw** : valeur de l'indice BHIw (éq. 4.13) concernant le phylum de l'ensemble des réplicons de ces clusters. **%chr**, **%pl** et **%RECE** : pourcentage de représentation du type des réplicons présents dans ces clusters. $E(\triangle^r)$: valeur moyenne de l'estimateur $\triangle^r$ (relation 5.16) des différents RECE. $\bar{E}(\triangle^C)$: valeur moyenne de l'estimateur $\triangle^C$ (relation 5.14) des différents clusters, pondérée par la taille des clusters (similaire à la relation 5.15). Surlignage : genres taxonomiques où les réplicons apparaissent clairement proches des **chromosomes** (orange) ou des **plasmides** (magenta) pour les deux procédures. Le nombre d'étoiles est un indice subjectif de la confiance accordée à ces résultats.

(A) INFOMAP

Genre	C	BHIw	%chr	%pl	%RECE	$E(\triangle^r)$	$\bar{E}(\triangle^C)$
Agrobacterium	3	0.9	67	16	17	0.45	0.55
Aliivibrio	1	1.0	0	0	100	0.97	0.94
Anabaena **	1	1.0	98	0	2	1.0	0.99
Asticcacaulis **	1	1.0	96	3	1	0.8	0.96
Brucella	1	1.0	0.0	5	95	1.0	0.84
Burkholderia	2	0.99	63	2	17	0.46	0.61
Butyrivibrio *	1	1.0	0	50	50	1.0	0.87
Chloracidobacterium	1	0.82	92	8	1	1.0	0.95
Cupriavidus	1	0.99	71	11	18	0.45	0.59
Cyanothece *	1	0.89	0	94	6	0.5	0.64
Deinococcus **	1	0.71	0	96	4	1.0	0.76
Ilyobacter	1	0.82	0.92	8	1	1.0	0.95
Leptospira *	1	1.0	0	13	88	1.0	0.94
Nocardiopsis	1	0.97	90	9	0	1.0	0.96
Ochrobactrum	1	1.0	0	5	95	1.0	0.84
Paracoccus **	1	1.0	96	3	1	0.8	0.96
Photobacterium	1	0.99	0.71	11	18	0.45	0.59
Prevotella ***	1	0.95	95	2	2	1.0	0.96
Pseudoalteromonas	1	0.99	97	3	1	0.98	0.82
Ralstonia	1	0.99	71	11	18	0.45	0.59
Rhodobacter *	1	1.0	0	60	40	1.0	0.9
Sinorhizobium **	2	0.96	0	98	2	0.67	0.65
Sphaerobacter	1	1.0	0.0	50	50	1.0	0.74
Sphingobium	2	0.95	78	20	1	0.65	0.93
Thermobaculum	1	0.82	92	8	1	1.0	0.95
Variovorax	1	0.99	71	11	18	0.45	0.59
Vibrio	1	1.0	0	0	100	0.97	0.94

(B) PCA+WARD

Genre	C	BHIw	%chr	%pl	%RECE	$E(\triangle^r)$	$\bar{E}(\triangle^C)$
Agrobacterium	2	0.94	0	71	29	0.85	0.58
Aliivibrio	1	1.0	0	61	39	0.95	0.66
Anabaena	1	0.97	98	0	2	0.0	0.84
Asticcacaulis **	1	1.0	88	4	8	1.0	0.88
Brucella	2	0.96	0	57	43	0.93	0.53
Burkholderia	7	0.97	0	29	71	0.8	0.68
Butyrivibrio *	1	0.27	0	99	1	0.96	0.98
Chloracidobacterium	1	0.27	0	99	1	0.96	0.98
Cupriavidus	1	1.0	0	25	75	0.89	0.63
Cyanothece *	1	0.27	0	99	1	0.96	0.98
Deinococcus *	1	0.27	0	99	1	0.96	0.98
Ilyobacter	1	0.27	0	99	1	0.96	0.98
Leptospira *	1	27	0	99	1	0.96	0.98
Nocardiopsis	1	0.58	0	98	2	0.67	0.4
Ochrobactrum	1	1.0	0	0	100	1.0	1.0
Paracoccus **	1	1.0	88	4	8	1.0	0.88
Photobacterium	1	1.0	0	0	100	0.51	0.54
Prevotella **	2	1.0	95	0	5	0.5	0.71
Pseudoalteromonas	2	0.28	0	98	1	0.96	0.98
Ralstonia	3	1.0	0	23	77	0.87	0.77
Rhodobacter *	2	0.65	0	94	6	0.72	0.43
Sinorhizobium **	2	0.94	0	79	21	0.64	0.51
Sphaerobacter	1	0.93	0	8	20	0.75	0.52
Sphingobium	1	1.0	0	61	39	0.95	0.66
Thermobaculum	1	0.27	0	99	1	0.96	0.98
Variovorax	1	1.0	0	33	67	0.5	0.48
Vibrio	2	1.0	0	44	56	0.74	0.63

Chapitre 6

Analyse fonctionnelle des réplicons

Pour caractériser les bases biologiques de la différentiation des types de réplicon, nous avons procédé à des analyses complémentaires en ne considérant plus comme variables les clusters d'homologues de protéines mais leurs annotations fonctionnelles. Chaque réplicon est ainsi décrit par une distribution de fonctions des STIG, qui sert de base à la comparaison/discrimination des réplicons. Un avantage de cette modalité de représentation est de réduire la dimensionalité des données. L'inconvénient, cependant, est que l'information liée aux homologies de séquence des protéines est perdue. Nous avons effectué trois types d'analyses fonctionnelles : i) la visualisation des réplicons et des génomes par les fonctions des clusters, ii) des analyses de régression de la distribution des fonctions selon le type de réplicon et de génome, et iii) des analyses de classification des réplicons et génomes.

6.1 Jeux de données et notation

6.1.1 Notations

Soient une protéine p et son annotation $Ann(p)$ définie par la relation 4.10, et un groupe de protéines C. On définit $Ann(C)$, l'annotation de C par :

$$Ann(C) = Ann(p) \iff N^C_{Ann(p)} = max\{N^C_{Ann(p_i)} |\ p_i \in C\} \tag{6.1}$$

où $N^C_{Ann(p)}$ est le nombre de fois que $Ann(p)$ apparaît dans C, tel que :

$$N^C_{Ann(p)} = |\{Ann(p_i) |\ p_i \in C \text{ et } Ann(p) = Ann(p_i)\}| \tag{6.2}$$

Soit un cluster de protéines Cl. On définit par F, son ensemble fonctionnel, tel que :

$$F^{Cl} = \{Ann(C) |\ C \in Cl \text{ et } Ann(C) \text{ unique}\} \tag{6.3}$$

Soient r un réplicon et v_r son vecteur associé pour un clustering de protéines Cl donné, défini par l'éq. 5.4. On définit alors v_r^f, son vecteur fonctionnel tel que :

$$v_r^f = (N_{f_1}^r, ..., N_{f_{|F|}}^r),\ f \in F^{Cl} \tag{6.4}$$

où N_f^r est défini par :

$$N_f^r = \sum_{\substack{C \in Cl \\ Ann(C)=f}} N_C^r \tag{6.5}$$

avec N_C^r défini par l'éq. 5.4.
Pour un génome $g = \{r_1, ..., r_{|g|}\}$ (relation 5.2), on définit v_f^g par :

$$v_f^g = (N_{f_1}^g, ..., N_{f_{|F|}}^g),\ f \in F \tag{6.6}$$

où N_f^g est défini par :

$$N_f^g = \sum_{r \in g} N_f^r \tag{6.7}$$

Pour des ensembles de réplicons R et de génomes G, on définit $V_f^R = \{v_f^r | r \in R\}$ et $V_f^G = \{v_f^g | g \in G\}$ similairement à l'éq. 5.5, ainsi que $\bar{V}_{f,n\_tax}^R$ similairement à l'éq. 5.9. $\bar{V}_{f,n\_tax}^G$ est de plus défini par :

$$\bar{V}_{f,n\_tax}^G = \bar{V}^{Kl_{n\_tax}^{G^{\{monopartite\}}}} \cup \bar{V}^{Kl_{n\_tax}^{G^{\{multipartite\}}}} \tag{6.8}$$

où $G^{\{monopartite\}}$ est l'ensemble des génomes ne contenant pas de RECE et $G^{\{multipartite\}}$ est l'ensemble des génomes contenant au moins un réplicon annoté comme RECE.

Les annotations utilisées pour les protéines de P_{ref} correspondent aux annotations de KEGG (Annexe B) et à nos annotations des groupes ACLAME (Annexe C).

6.1.2 Dimension des données

Les 6096 clusters de protéines (Cl) obtenus par TRIBE-MCL avec une granularité $gr = 4$ ont été annotés par **117** fonctions (71 de KEGG et 46 de ACLAME). **2720** génomes bactériens ont de plus été formé à partir des données. Similairement aux analyses précédentes, l'indice taxonomique n_tax de normalisation des données choisi est le *genre*. Les caractéristiques des données sont présentées Table 6.1.

TABLE 6.1: Dimension des données.

Ensemble de données	**Matrice**	**Taille**
Cl	-	6096
F^{Cl}	-	117
V_f^R	$M^{V_f^R}$	(4928,117)
$\bar{V}_{f,genre}^R$	$M^{\bar{V}_{f,genre}^R}$	(851,117)
V_f^G	$M^{V_f^G}$	(2720,117)
$\bar{V}_{f,genre}^G$	$M^{\bar{V}_{f,genre}^G}$	(584,117)

6.2 Discrimination fonctionnelle des réplicons

Une ségrégation fonctionnelle d'un certain groupe de réplicons est potentiellement le témoin de la spécificité fonctionnelle de ce groupe par rapport aux autres réplicons. L'objectif sous-jacent est alors d'identifier des groupes de RECE, **témoins de l'adaptation fonctionnelle de ces éléments**. La discrimination des réplicons selon leur type à partir de V_f^G et V_f^R a donc été recherchée.
Les composantes principales des ACP sur V_f^R et $\bar{V}_{f,genre}^R$ permettent d'expliquer la majorité de la variance des données (Figure 6.1).

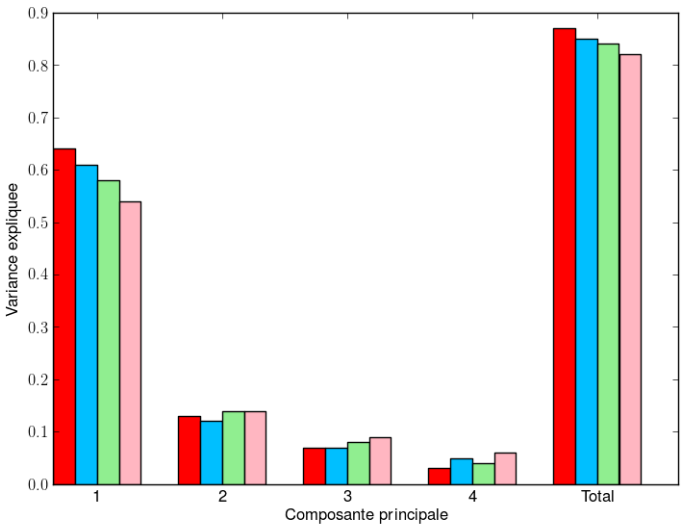


FIGURE 6.1: Variance expliquée par les quatre composantes principales des ACP sur V_f^R (rouge), $\bar{V}_{f,genre}^R$ (bleu), $V_{f,genre}^G$ (vert) et $\bar{V}_{f,genre}^G$ (rose).

Les projections des réplicons sur les deux premières composantes sont alors utilisées pour visualiser les données. Une procédure de clustering par WARD est conduite sur les quatre premières composantes des projections de V_f^R et $\bar{V}_{f,genre}^R$. Le choix de k, nombre

de clusters *input* de l'algorithme, est effectué en fonction du critère de stabilité $\triangle^{Kl}$ (éq. 5.15) pour $k \in \{3, 10, 20, 50, 70, 100, 150\}$. Les clusters obtenus sont globalement stables ($\triangle^{Kl} \approx 0,75$) et sont donc interprétables (Table 6.2).

TABLE 6.2: Évaluation des procédures de clustering de V_f^R et $\bar{V}_{f,genre}^R$.

	Indice[a]	**ACP+WARD**	
Données		V_f^R	$\bar{V}_{f,genre}^R$
Paramètres de WARD[b]		k : 50 cp : 4	k : 20 cp : 4
Nombre de clusters (ACP)		49	19
Variance expliquée (ACP)		87%	85%
Critère de stabilité[c] $\triangle^{Kl}$		0.80	0.71
Type de réplicon	*homogeneity*	0.85	0.68
	completeness	0.30	0.23
	V-measure	0.44	0.35
Phylum des chromosomes	*homogeneity*	0.50	0.44
	completeness	0.27	0.33
	V-measure	0.35	0.38
Classe des chromosomes	*homogeneity*	0.47	0.37
	completeness	0.36	0.41
	V-measure	0.41	0.39
Phylum des plasmides	*homogeneity*	0.02	0.02
	completeness	0.10	0.3
	V-measure	0.03	0.03
Classe des plasmides	*homogeneity*	0.03	0.02
	completeness	0.25	0.28
	V-measure	0.05	0.03

[a] *V-measure* calculée selon l'éq. 5.12.
[b] k, nombre de clusters en *input* et *cp* nombre de composantes principales retenues pour la classification par WARD.
[c] Critère de stabilité $\triangle^{Kl}$ calculé par l'éq. 5.15.

- **Chromosomes, plasmides et RECE sont discriminés fonctionnellement selon les annotations de leurs protéines des STIG.** Les chromosomes et plasmides forment deux ensembles distincts (Table 6.2 ; Figures 6.2 et 6.3), confirmant les spécificités fonctionnelles respectives de leurs STIG.

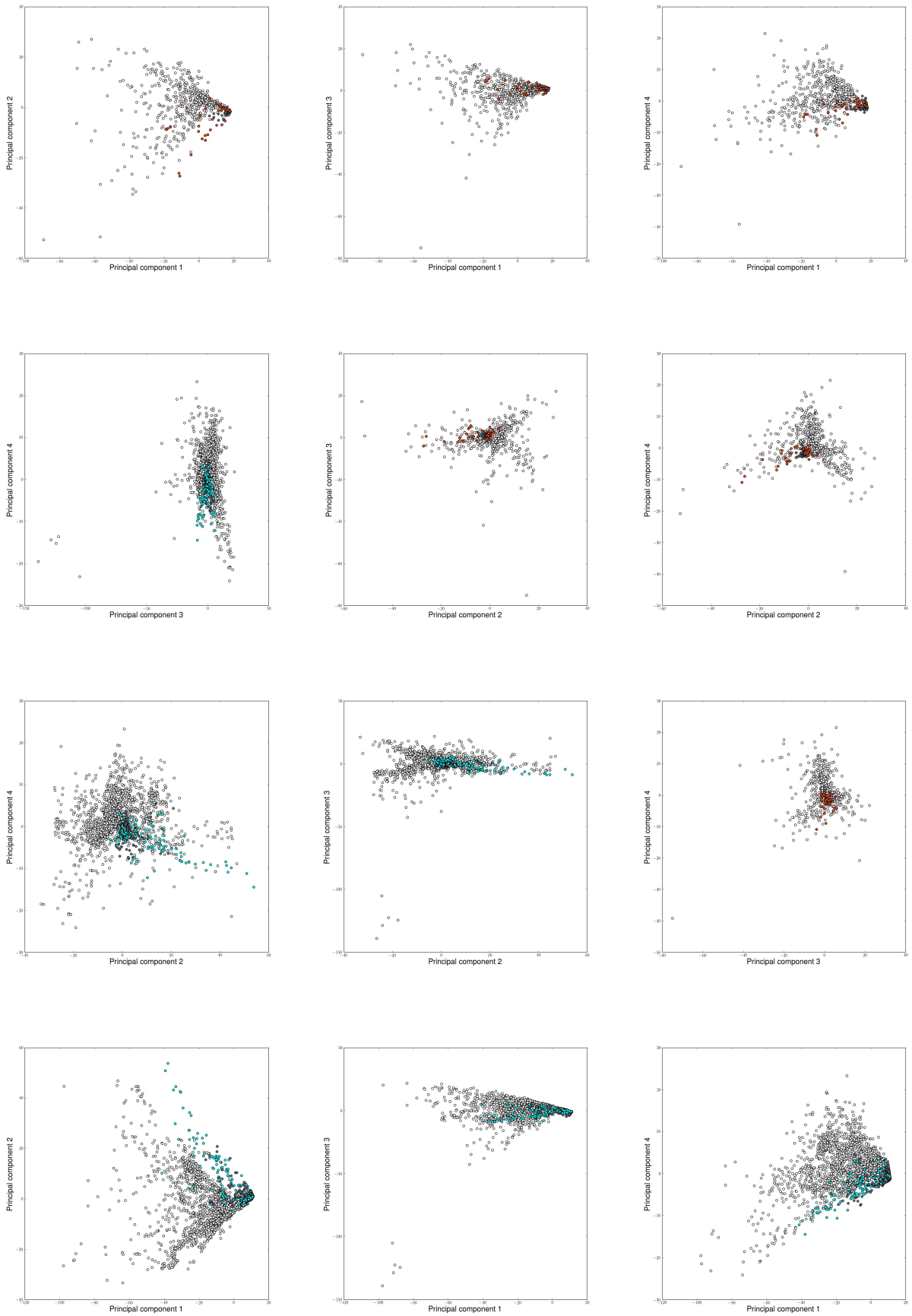
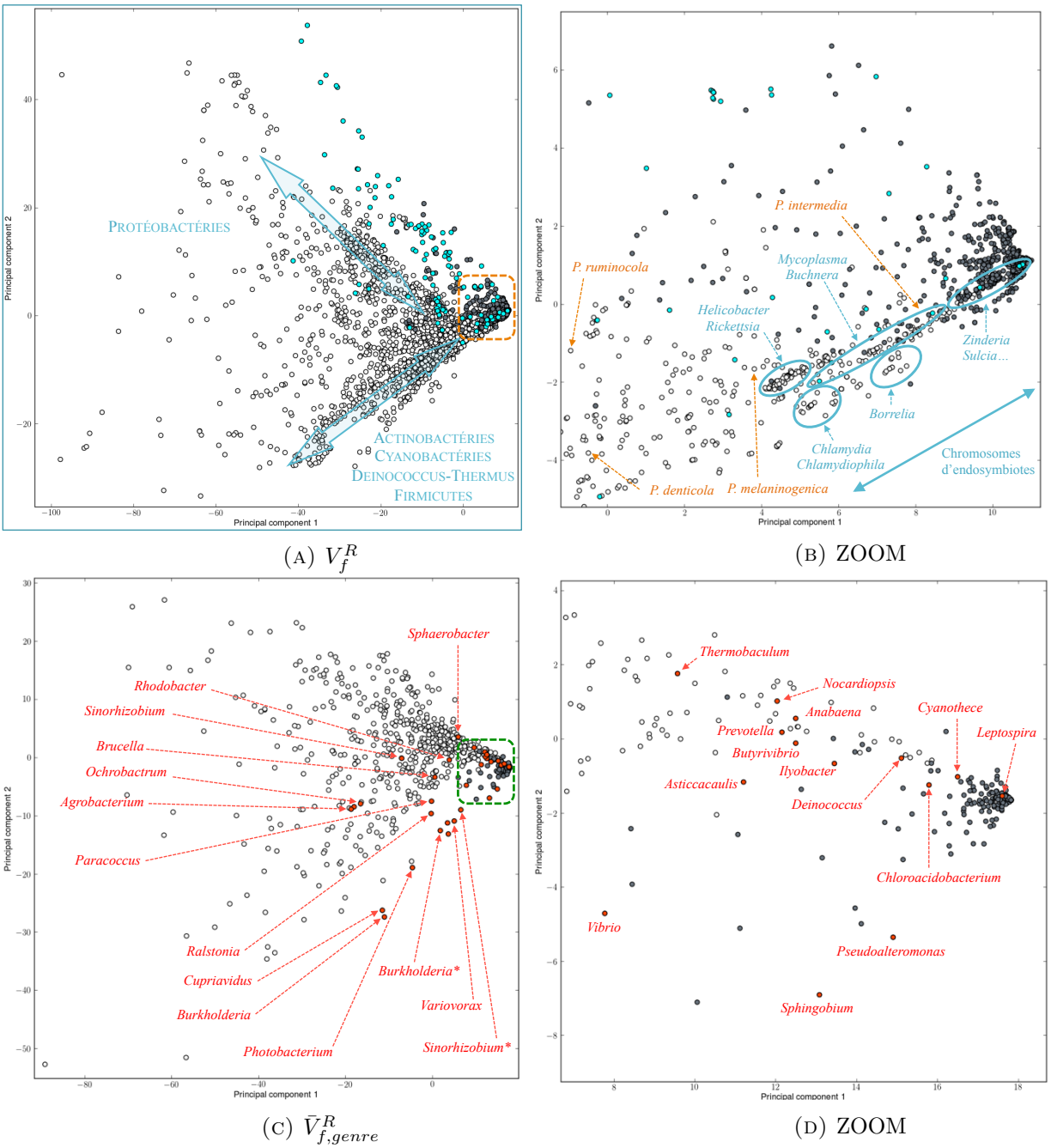


FIGURE 6.2: Projection des réplicons selon les quatre premières composantes de l'ACP sur V_f^R ou V_f^R. Chromosome : gris clair. Plasmide : gris foncé. RECE : bleu (V_f^R) ou rouge ($\bar{V}_f^R$).

- Les plasmides s'organisent en un groupe compact alors que différents sous-ensembles de chromosomes peuvent être identifiés (Figure 6.3). Le regroupement des plasmides peut s'expliquer comme précédemment (Chapitre 5), où les distances inter-plasmides sont faibles à cause du petit nombre de fonctions présentes chez eux.



(A) V_f^R (B) ZOOM

(C) $\bar{V}_{f,genre}^R$ (D) ZOOM

FIGURE 6.3: Visualisation des lignées bactériennes sur la projection des réplicons selon les deux composantes principales d'une ACP sur V_f^R (6.3a et 6.3b) et, après normalisation taxinomique, sur $\bar{V}_f^R$ (6.3c et 6.3d).

6.3b et 6.3d : zooms (rectangle) des figures 6.3a et 6.3c, respectivement. Chromosome : gris clair. Plasmide : gris foncé. RECE : bleu (V_f^R) ou rouge ($\bar{V}_f^R$).

- Le nombre de variables positives dans un vecteur de réplicon n'est pas le seul facteur expliquant la discrimination des réplicons. En particulier, des RECE liés à peu de fonctions (tels que ceux d'*Anabaena*, *Butyrivibrio* ou *Ilyobacter*) sont très nettement séparés des plasmides présentant un nombre de fonctions similaires (Figure 6.3d). Plus généralement, les RECE se différencient des plasmides et se placent de façon caractéristique par rapport aux chromosomes (Figure 6.2), à l'exception des RECE des Spirochètes (*Leptospira* ; Figure 6.3d). **Les RECE possèdent ainsi des spécificités fonctionnelles des STIG caractéristiques, les différenciant d'une part des chromosomes et d'autre part des plasmides**.
- Les génomes de *Prevotella* présentent un cas singulier où les chromosomes des espèces à génome multipartite *(P. intermedia* et *P. melaninogenica*) se distinguent de ceux des espèces à génome monopartite (*P. ruminicola* et *P. denticola*) en se rapprochant du groupement compact des plasmides (Figure 6.3b).
- **Sur la base de leur distribution de protéines des STIG, plusieurs types de RECE peuvent être caractérisés.** Différents niveaux de spécificité semblent exister chez les RECE, les rapprochant soit des chromosomes, soit des plasmides (Table 6.2 et Figure 6.3). Par exemple, les RECE des Alpha-protéobactéries semblent plus proches des chromosomes que ceux de la cyanobactérie *Cyanothece* et de *Candidatus* Chloroacidobacterium thermophilum (Chlorobi) qui se localisent à proximité des plasmides. Plus généralement, les résultats de ces analyses sont globalement cohérents avec les conclusions de l'étude de la totalité des réplicons (Table 5.8). Les RECE "proches" des chromosomes se retrouvent dans des clusters de chromosomes et, de même, les RECE avoisinant des plasmides (celui de *Butyrivibrio* excepté) sont retrouvés dans les clusters de plasmides (Table 6.3).
- **Le mode de vie des organismes bactériens influe sur les STIG de leurs réplicons génomiques.** Outre les spécificités observables de certains groupes de chromosomes de Protéobactéries, Firmicutes, Actinobactéries...(Figure 6.3a), certains chromosomes présentent un biais de positionnement par rapport à la majorité des chromosomes et se placent à proximité des plasmides en se regroupant à leur voisinage ou avec ces derniers dans des clusters communs. Ces chromosomes appartiennent à des lignées diverses d'espèces endosymbiotiques ou de parasites/pathogènes d'eucaryotes (*Rickettsia, Wolbachia, Helicobacter, Chlamydia, Mycoplasma, Borrelia, ...*). La plupart ont des tailles relativement réduites ($\backsimeq 1Mb$: *Chlamydia*, *Borrelia*...), voire très réduites ($< 0.5Mb$: *Candidatus* Carsonella, *Candidatus* Tremblaya...). **Les génomes réduits, en adoptant une taille restreinte afin d'optimiser leur développement au sein de l'organisme hébergeant la bactérie et en relation avec la dynamique de population de la bactérie-hôte (diminution de N_e), développent des STIG spécifiques**. La taille n'est toutefois pas le seul facteur expliquant cette proximité. Par exemple, les génomes d'*Helicobacter* (epsilon-protéobactéries) possèdent une taille relativement importante dans le contexte des génomes réduits ($\backsimeq 1.6Mb$) mais sont fortement discriminés en comparaison à des génomes de taille similaire tels que *Taylorella* (gamma-protéobactéries) ou *Prochlorococcus* (Cyanobactéries).

TABLE 6.3: Classification non-supervisée des RECE par ACP+WARD sur V_f^R.

Indices identiques à ceux de la Table 5.8. Paramètres de l'analyse ACP+WARD décrits Table 6.2.

Genre	**C**	**BHIw**	**%chr**	**%pl**	**%RECE**	$E(\triangle^r)$	$\bar{E}(\triangle^C)$
Agrobacterium	3	0.86	65	15	21	0.95	0.60
Aliivibrio	1	1.00	0	30	70	0.80	0.70
Anabaena	1	0.21	77	19	4	0.68	0.64
Asticcacaulis	1	0.51	99	0	1	1.00	0.60
Brucella	1	0.75	43	25	32	0.98	0.80
Burkholderia	6	0.92	31	27	42	0.85	0.68
Butyrivibrio	1	0.21	77	19	04	0.68	0.64
Chloroacidobacterium	1	0.29	1	99	0	0.90	0.98
Cupriavidus	1	1.00	5	0	95	0.71	0.66
Cyanothece	1	0.29	1	99	0	0.90	0.98
Deinococcus	1	0.29	1	99	0	0.90	0.98
Ilyobacter	1	0.21	77	19	4	0.68	0.64
Leptospira	1	0.29	1	99	0	0.90	0.98
Nocardiopsis	1	0.21	77	19	4	0.68	0.64
Ochrobactrum	1	1.0	90	3	7	0.75	0.39
Paracoccus	1	0.89	92	3	5	0.53	0.32
Photobacterium	1	1.00	0	30	70	0.80	0.70
Prevotella	2	0.34	87	11	3	0.74	0.62
Pseudoalteromonas	1	0.21	77	19	4	0.68	0.64
Ralstonia	2	1.00	11	22	77	0.77	0.69
Rhodobacter	2	0.84	27	41	32	0.97	0.73
Sinorhizobium	2	0.86	25	27	48	0.87	0.76
Sphaerobacter	1	0.35	100	0	0	1.00	0.60
Sphingobium	2	34	64	27	9	0.84	0.64
Thermobaculum	1	0.21	77	19	4	0.68	0.64
Variovorax	1	1.00	0	30	70	0.80	0.70
Vibrio	4	0.97	31	32	37	0.83	0.57

6.3 Discrimination fonctionnelle des génomes

La même analyse a été appliquée aux génomes (V_f^G et $\bar{V}_{f,genre}^G$). L'ACP a été utilisée pour projeter les données dans un espace de dimension réduite afin de les visualiser et les clusteriser. Les quatre principales composantes ont de plus été utilisées pour la classification par WARD. Le choix de k pour l'analyse de clustering est fondé sur le critère de stabilité $\triangle^{Kl}$ (éq. 5.15) pour $k \in \{3, 10, 20, 50, 70, 100, 150\}$.

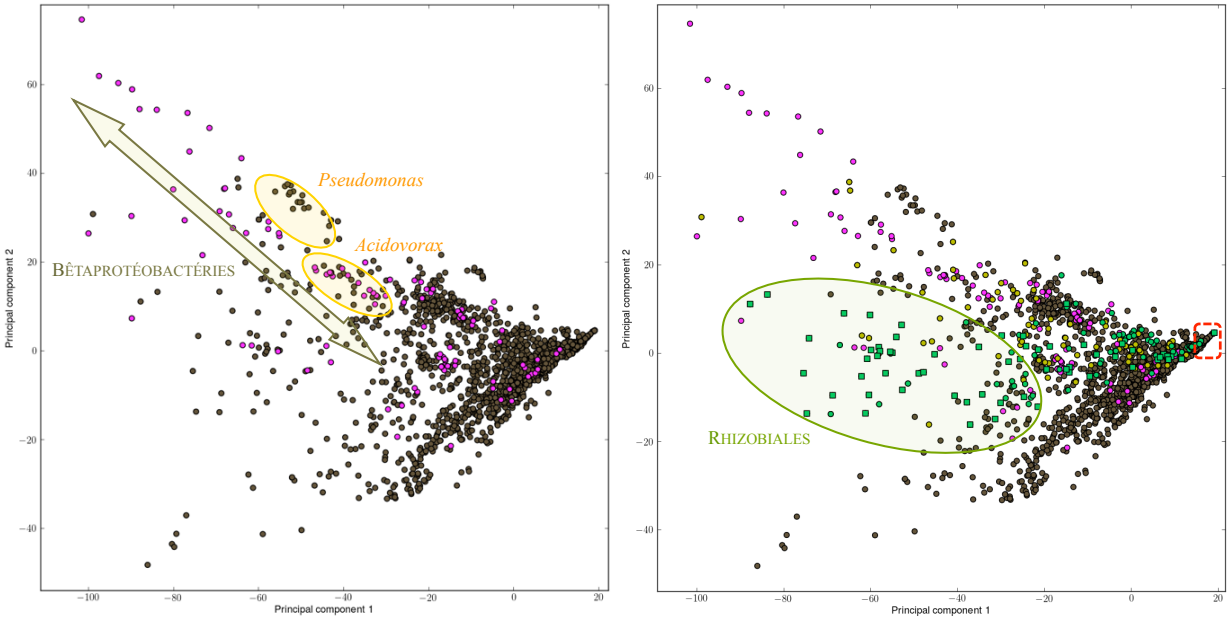
TABLE 6.4: Évaluation du clustering fonctionnel des génomes.

	Indices[a]	**ACP+WARD**	
Données		V_f^G	$\bar{V}_{f,genre}^G$
Paramètres de WARD [b]		k : 150 cp : 4	k : 70 cp : 4
Nombre de clusters ACP		142	60
Variance expliquée ACP		82%	81%
Critère de stabilité[c] $\triangle^{Kl}$		0.68	0.58
Type de génome	*homogeneity*	0.60	0.39
	completeness	0.03	0.02
	V-measure	0.05	0.04
Phylum des génomes	*homogeneity*	0.51	0.55
	completeness	0.22	0.29
	V-measure	0.31	0.38
Classe des génomes	*homogeneity*	0.51	0.51
	completeness	0.32	0.39
	V-measure	0.39	0.44

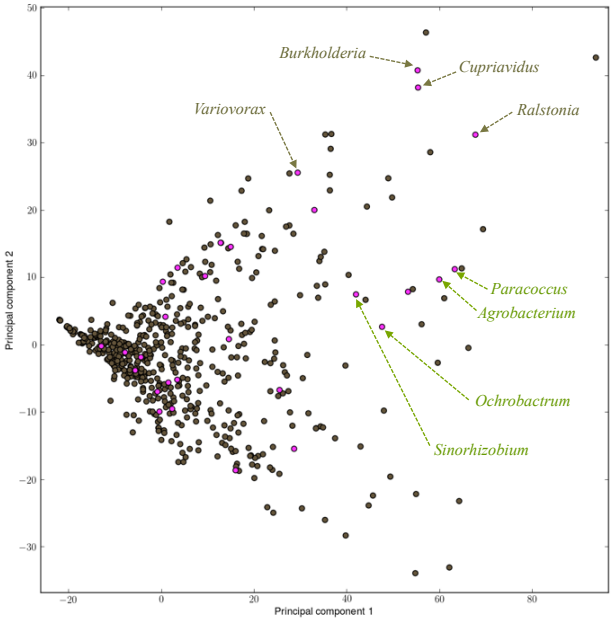
[a] *V-measure* calculée selon l'éq. 5.12.
[b] k, nombre de clusters en *input* et cp, nombre de composantes principales retenues pour la classification par WARD.
[c] Critère de stabilité $\triangle^{Kl}$ calculé par l'éq. 5.15.

Les clusters de génomes obtenus par ACP+WARD sont plus instables que ceux obtenus pour les réplicons (Table 6.4) et sont donc difficilement interprétables et potentiellement fortement bruités. Les critères d'*homogeneity* indiquent de plus qu'il n'y a *a priori* pas de séparation nette détectable entre génomes mono- et multipartites. Cependant, les projections des données selon les quatre composantes principales de l'ACP sont pertinentes compte-tenu de la variabilité expliquée (> 80%, Table 6.4). De plus, les projections de $\bar{V}_{f,genre}^G$ montrent des tendances similaires à celles de V_f^G (Figure 6.4).

- **Aucune tendance générale ne caractérise les génomes multipartites dans leur globalité**. Les variables utilisées ne permettent pas de mettre en avant une discrimination significative des génomes multipartites par rapport aux génomes monopartites (Table 6.4). D'éventuelles spécificités des génomes qui, à l'échelle des réplicons étaient clairement visibles, sont peut-être "noyées" dans la masse des données génomiques. Alternativement, il est possible que l'on ne dispose de pas suffisamment de variables pour qu'émerge une tendance caractéristique des génomes multipartites.
- **Certains génomes, dont une part importante de génomes multipartites, sont cependant clairement discriminés.** Les projections indiquent que certains génomes s'écartent de l'ensemble des génomes (Figure 6.4). Ils englobent les génomes multipartites des Bêtaprotéobactéries ainsi qu'une part importante des



(A) V_f^G (B) V_f^G



(C) $\bar{V}_{f,genre}^G$

FIGURE 6.4: Projection fonctionnelle des génomes selon les deux composantes principales d'une ACP sur V_f^G (A,B) ou $\bar{V}_{f,genre}^G$ (C).

Génomes monopartites : gris foncé ; génomes multipartites : magenta. Bêtaprotéobactéries : kaki, Alphaprotéobactéries : vert. A : Visualisation de la tendance de répartition des Bêta-protéobactéries et de groupes majoritairement formés de génomes monopartites (jaune). B : Visualisation des localisations des génomes monopartites des Bêtaprotéobactéries et des Alphaprotéobactéries (Rhizobiales indiquées par des marqueurs carré). Rectangle rouge à droite de la figure : génomes uniquement composés de plasmides. C : Visualisation des génomes multipartites les plus différenciés parmi les Bêtaprotéobactéries (kaki) et les Alphaprotéobactéries (vert) selon une projection de $\bar{V}_{f,genre}^G$ sur les deux composantes principales.

génomes des Rhizobiales (Alphaprotéobactéries). Ces génomes appartiennent majoritairement à des espèces associées à des plantes, parmi lesquelles des pathogènes mais surtout des mutualistes qui sont connus pour échanger des gènes impliqués dans le développement de l'association symbiotique aux plantes. Au-delà des gènes impliqués dans la symbiose avec un hôte eucaryote, **l'écologie particulière de ces organismes (symbiotes des plantes) est corrélée à une adaptation spécifique des STIG de ces génomes**. Cette corrélation n'étant pas détectable sur les analyses des réplicons (Figure 6.3), on peut proposer l'hypothèse corollaire que **cette adaptation des STIG passe par l'adaptation des réplicons extra-chromosomiques**. Ces hypothèses sont toutefois à considérer avec prudence, compte tenu de l'instabilité des données, et seront à confirmer ou infirmer par des analyses complémentaires.

6.4 Analyses par régression et test d'hypothèses

L'identification des différents biais fonctionnels des groupements de réplicons ou de génomes conduit naturellement à tenter d'identifier les fonctions impliquées dans la discrimination de ces groupes. Pour comparer les groupes d'éléments génomiques, nous avons réalisé une régression logistique sur les distributions des 117 fonctions de notre analyse. Deux critères sont considérés : la P_{value} mesurant la capacité d'une fonction à être spécifique d'une classe donnée et l'***Odd-Ratio*** évaluant, pour une observation donnée, l'influence de la présence d'une fonction sur l'appartenance de cette observation à une classe donnée.

6.4.1 Régression logistique : principe

Pour un ensemble E d'observations expliquées par n attributs, organisé en deux sous-ensembles tels que $E = E_{True} \cup E_{False}$, $E_{training} = \{E_{True}, E_{False}\}$ représente une procédure de régression logistique simple, assimilable à une procédure de classification supervisée binaire $f_{reg}^{E_{training}}$ où :

$$f_{reg}^{E_{training}}(o) = \frac{e^{\beta_0 + \sum_{1 \leq i \leq |v_o|} \beta_i v_o[i]}}{1 + e^{\beta_0 + \sum_{1 \leq i \leq |v_o|} \beta_i v_o[i]}},\ o \in E \tag{6.9}$$

avec v_o, le vecteur associé à l'observation o et β_i, les coefficients de la fonction *logit* définie par :

$$g(o) = ln\left(\frac{f_{reg}^{E_{training}}(o)}{1 - f_{reg}^{E_{training}}(o)}\right) = \beta_0 + \sum_{1 \leq i \leq |v_o|} \beta_i . v_o[i] \tag{6.10}$$

Les β_i sont alors estimés afin de proposer le modèle expliquant au mieux les observations de $E_{training}$, de telle sorte que $f_{reg}^{E_{training}}(o) \approx 1$ pour $o \in E_{True}$ et $f_{reg}^{E_{training}}(o) \approx 0$ pour $o \in E_{False}$ [Hosmer Jr et al., 2013]. $f_{reg}^{E_{training}}(o)$ étant inclus dans l'intervalle $]0, 1[$, cette valeur peut être considérée comme la probabilité qu'o appartiennent à E_{True} [Larose, 2006]. La signifiance du modèle, ou des coefficients β_i, peut alors être estimée

via des tests statistiques sur la *deviance* du modèle ou en applicant le test de Wald individuellement sur chaque coefficient [Larose, 2006]. Le test de Wald, en particulier, évalue si un coefficient β_i est significativement différent de 0. Dans de cas d'observations ayant un unique attribut dichotomique (deux valeurs possibles), le rapport de chance (ou ***O**dd **R**atio* (OR)) [Larose, 2006] est défini par :

$$OR = \frac{\frac{f_{reg}^{E_{training}}(1)}{1-f_{reg}^{E_{training}}(1)}}{\frac{f_{reg}^{E_{training}}(0)}{1-f_{reg}^{E_{training}}(0)}} = e^{\beta_1} \tag{6.11}$$

Un OR de 5,0 pour un modèle de *logit* défini sur un ensemble d'observations univariées prenant leur valeur dans $\{0, 1\}$ indiquera que, selon le modèle de régression, les observations prenant la valeur 1 auront 5 fois plus de chances d'être dans la catégorie E_{True} que les observations ayant comme valeur 0. Pour des observations univariées continues suivant l'hypothèse que β_1 est constant, le rapport de chance e^{β_1} est alors l'augmentation de chance d'appartenir à E_{True} suivant l'augmentation des valeurs des observations d'une unité [Hosmer Jr et al., 2013].

6.4.2 Jeux de données

Différentes classes de référence K_i d'ensembles de réplicons ont été formées (Table 6.5). Les génomes incomplets, ne contenant pas de chromosomes, ne sont pas pris en considération. D'une manière générale, les données sont systématiquement normées par genre taxonomique afin d'éviter les corrélations dues à la sur-représentation de certains genres bactériens. Bien qu'il semble exister plusieurs types différenciés, les RECE ont été rassemblés dans une unique classe de référence K_{RECE}, le nombre d'observations n'étant pas suffisant pour permettre la création de plusieurs classes. La classe de référence $K_{plasmide}$ rassemble l'ensemble des plasmides et la classe K_{chr} regroupe l'ensemble des chromosomes. Les classes $K_{monopartite}$ et $K_{multipartite}$ regroupent, respectivement, l'ensemble des génomes monopartites et celui des génomes multipartites. Soit $G_{alphaproteo}$ et $G_{betaproteo}$ les ensembles des génomes des classes Alphaprotéobactéries et Bêtaprotéobactéries, respectivement. Les classes $K_{alphamono}$, $K_{alphamulti}$, $K_{betamono}$, $K_{betamulti}$ sont alors formées sans normer les observations par genre taxonomique, les espèces étant alors l'objet de la comparaison.

Nous avons donc étudié par régression logistique la pertinence des fonctions des STIG pour représenter ces différentes classes de réplicons. Les chromosomes sont comparés aux plasmides puis aux RECE. Les RECE sont ensuite comparés aux plasmides. Enfin, pour approfondir les résultats de discrimination fonctionnelle des réplicons par ACP+WARD (§6.2), les génomes monopartites et multipartites sont comparés à l'intérieur des Bêtaprotéobactéries et des Alphaprotéobactéries, respectivement.

TABLE 6.5: Propriétés des classes utilisées pour l'analyse par régression logistique.

Classe	**Données**[a]	**Taille**[b]
K_{RECE}	$\bar{V}_{f,genre}^{R^{\{RECE\}}}$	(31,117)
$K_{plasmide}$	$\bar{V}_{f,genre}^{R^{\{plasmide\}}}$	(273,117)
K_{chr}	$\bar{V}_{f,genre}^{R^{\{chr\}}}$	(546,117)
$K_{monopartite}$	$\bar{V}_{f,genre}^{G^{\{monopartite\}}}$	(530,117)
$K_{multipartite}$	$\bar{V}_{f,genre}^{G^{\{monopartite\}}}$	(29,117)
$K_{alphamono}$	$V_f^{G_{alphaproteo}^{\{monopartite\}}}$	(186,117)
$K_{alphamulti}$	$V_f^{G_{alphaproteo}^{\{multipartite\}}}$	(32,117)
$K_{betamono}$	$V_f^{G_{betaproteo}^{\{monopartite\}}}$	(93,117)
$K_{betamulti}$	$V_f^{G_{betaproteo}^{\{multipartite\}}}$	(40,117)

[a] : Les notations utilisées sont celles introduites précédemment (§6.1 et §6.4.2), R représentant l'ensemble des réplicons.
[b] : dimensions de la matrice associée aux données.

6.4.3 Résultats et discussion

Les régressions logistiques ont été réalisées pour des couples d'ensembles d'observations univariées et continues. Les OR sont tous calculés pour des observations ayant des attributs continus et indiquent l'augmentation de probabilité, selon le modèle estimé, qu'une observation appartienne à une classe donnée pour l'augmentation d'une unité de la valeur de l'attribut considéré. Par exemple, pour l'étude de la fonction *ACLAME RepA E B* entre les classes $K_{betamono}$ et $K_{betamulti}$, un OR de 7,7 est estimé avec une P_{value} de $4,1 * 10^{-9}$ (Table 6.6), ce qui signifie qu'un génome ayant 2 gènes codant pour des protéines annotées *RepA, RepE, RepB* dans ACLAME aura $7,7 * 2 = 15,4$ fois plus de chances d'être un génome multipartite qu'un génome ne possédant aucun gène codant des protéines *RepAEB*. Pour l'étude entre K_{chr} et $K_{plasmide}$, un ensemble de réplicons normés par genre taxonomique où la moitié des réplicons possèdent des gènes codant des protéines annotées *ParA, ParM* dans ACLAME aura $0,5 * 0,4 = 0,2$ fois plus de chance d'être un ensemble de chromosomes qu'un ensemble où aucun des réplicons ne possède de tels gènes. Ces modèles de régression reposent cependant sur l'hypothèse que les coefficients β_1 sont constants, ce qui peut s'avérer faux dans certains cas. Par exemple, la probabilité pour un réplicon d'acquérir un gène d'une source externe est vraisemblablement différente de celle qu'un gène existant se duplique.

TABLE 6.6: Résultats des régressions logistiques entre les différentes classes d'éléments génomiques définis (Table 6.5) pour chaque fonction des STIG.

P_{value} : Signifiance des différents modèles (*i.e.*, probabilité que β_1 soit différent de 0). Modèle significatif (vert foncé) : $0 < P_{value} < 0.01$, peu significatifs (vert clair) : $0.01 < P_{value} < 0.05$ et non significatifs (non représentés) : $0.05 < P_{value}$. OR : *odd-ratios* des coefficients. Le code couleur indique l'importance de l'OR envers la première classe (tend vers l'orange) ou la seconde classe (tend vers le bleu).

$K_{chr}/K_{plasmide}$

Fonction	P_{value}	OR
kegg hupB	1.2e-53	97.6
kegg dnaG	2.1e-50	1861.5
kegg parB spo0J	2.5e-44	13.7
kegg dnaA	3.0e-44	2118.9
kegg dnaB	1.1e-43	1992.9
kegg xerC	1.7e-43	55.0
kegg ssb	5.9e-41	298.3
kegg xerD	1.3e-38	26.6
kegg parA soj	2.7e-38	9.9
kegg ftsK spoIIIE	2.8e-37	76.9
kegg E3.5.1.28B amiA amiB amiC	6.4e-36	46.4
kegg scpB	7.5e-32	102.5
kegg ftsZ	3.1e-31	2747.0
aclame Helicase	1.6e-27	71.1
kegg parC	3.0e-27	4149.3
kegg cbpA	8.2e-27	2608.4
kegg parE	7.3e-26	5842.4
kegg ftsE	4.2e-24	2.3
kegg mreB	1.3e-21	1598.2
aclame DNAhelicase	5.8e-21	33.6
kegg dps	9.1e-21	65.3
aclame AT-Pase.tyrK.exoP	2.2e-20	19.4
kegg iciA	7.1e-20	3.2
kegg lrp	1.6e-19	8.4
kegg minD	3.1e-19	42.8
kegg rob	6.3e-19	5.3
kegg acrA	6.6e-19	2.8
kegg mrp	6.6e-17	2599.3
kegg gidB rsmG	6.7e-17	6059.9
aclame RepA E B	1.7e-16	0.0
kegg ftsW spoVE	5.7e-16	4266.4
kegg dam	6.9e-16	16.7
kegg diaA	1.5e-15	81.9
kegg ftsQ	1.7e-15	2135.0
aclame PSK higBA	3.3e-15	3.4
kegg ihfB himD	1.2e-14	68.4
kegg gidA mnmG MTO1	5.2e-13	1477.2
kegg hfq	1.4e-12	121.7
kegg ihfA himA	1.7e-12	63.8
kegg rodA mrdB	2.8e-12	1233.1
aclame ParB	5.7e-12	0.1
kegg dnaC	6.0e-12	2.6
kegg ftsX	9.3e-12	972.9
kegg ftsA	9.5e-12	742.7
aclame PSK mazEF	1.2e-11	5.2
kegg scpA	1.4e-11	789.4
kegg mreC	2.9e-11	1311.2
aclame XerTyrosine	7.6e-11	2.0
aclame ParA.ParM	1.5e-10	0.4
aclame PSK vapBC.vag	1.2e-09	3.9
kegg fic	3.1e-09	10.3
kegg slmA ttk	3.8e-09	52.3
kegg minC	4.4e-09	172.3
kegg zapA	8.2e-09	602.8
kegg minE	9.0e-09	152.9
kegg ftsI	9.8e-09	47.0
aclame RuvB	1.2e-08	433.0
kegg smc	1.6e-08	3090.5
kegg mreD	1.8e-08	459.2
aclame PSK relBE	2.7e-08	3.5
aclame PSK parDE	5.5e-08	2.3
kegg sepF	1.8e-07	68.8
aclame FtsK.SpoIIIE	1.9e-07	6.0
aclame PSK phD.doc	3.2e-07	11.9
kegg fis	5.8e-07	180.9
kegg hda	7.3e-07	149.1
kegg ftsB	1.1e-06	167.2
kegg trmFO gid	1.5e-06	182.5
aclame serinerecombinase	2.5e-06	1.4
kegg sulA	3.3e-06	17.5
kegg divIVA	4.1e-06	128.0
kegg hns	1.1e-05	2.8
kegg ftsL	1.2e-05	91.5
aclame PSK HicAB	4.3e-05	25.2
kegg divIC divA	4.9e-05	90.5
kegg zipA	7.9e-05	66.0
kegg ftsN	1.6e-04	53.0
aclame DNArepair	2.2e-04	34.0
kegg hupA	2.7e-04	15.1
aclame Tyrosinerecombinase cOrfA	3.4e-04	3.3
kegg seqA	1.6e-03	25.9
kegg mukB	2.3e-03	27.4
kegg mukE	3.1e-03	21.0
kegg mukF	3.7e-03	19.6
kegg dnaI	5.2e-03	18.0
aclame RepA	5.9e-03	0.7
kegg dnaB2 dnaB	6.7e-03	12.6
kegg ezrA	1.0e-02	13.7
aclame RepR S E	1.3e-02	0.0
aclame TrfA	1.4e-02	0.3
aclame primase LtrC	3.1e-02	1.8
aclame Rop	3.2e-02	0.0
aclame RNApolymerase	3.2e-02	6.3
aclame PSK ccd	4.6e-02	3.9

K_{chr}/K_{RECE}

Fonction	P_{value}	OR
kegg dnaG	1.9e-21	205.3
kegg dnaA	1.1e-19	239.6
kegg ftsZ	1.2e-19	101.6
kegg dnaB	5.1e-19	429.4
kegg ssb	5.0e-18	160.6
kegg parC	3.0e-16	134.0
kegg ftsW spoVE	4.4e-16	87.7
kegg ftsI	7.0e-16	3.9
kegg gidB rsmG	2.2e-15	252.5
kegg parE	5.7e-15	350.1
kegg mrp	1.3e-14	35.0
aclame Helicase	1.9e-13	20.0
kegg cbpA	9.9e-13	22.8
kegg mreB	3.9e-12	40.1
kegg ftsQ	1.3e-11	99.3
kegg E3.5.1.28B amiA amiB amiC	2.9e-10	8.9
kegg rodA mrdB	9.7e-10	33.0
kegg ftsX	1.3e-08	13.8
kegg mreC	1.3e-08	46.3
kegg ftsA	2.2e-08	24.6
kegg hupB	2.3e-08	6.7
kegg ftsK spoIIIE	2.7e-08	15.8
kegg gidA mnmG MTO1	2.9e-08	110.6
kegg xerC	3.1e-08	8.8
kegg xerD	4.1e-08	3.4
aclame RuvB	5.7e-08	17.7
kegg scpB	1.8e-07	25.8
kegg scpA	5.7e-07	42.9
kegg ftsE	1.3e-06	1.1
aclame ParA.ParM	4.0e-06	0.3
kegg zapA	7.4e-06	17.3
kegg parA soj	9.0e-06	2.6
kegg smc	1.4e-05	131.9
aclame ParB	1.4e-05	0.2
kegg dps	3.5e-05	8.4
kegg mreD	6.8e-05	19.8
kegg minD	1.6e-04	2.3
aclame RepA E B	1.9e-04	0.1
aclame DNAhelicase	2.7e-04	4.1
kegg hfq	3.0e-04	6.9
kegg ihfB himD	4.9e-04	8.4
kegg diaA	1.2e-03	38.4
kegg ihfA himA	1.4e-03	10.5
aclame serinerecombinase	1.5e-03	2.9
kegg parB spo0J	3.0e-03	2.1
kegg fis	3.3e-03	7.9
kegg trmFO gid	4.4e-03	8.3
kegg hda	5.3e-03	7.9
kegg ftsB	5.4e-03	16.1
kegg divIVA	1.1e-02	13.4
kegg slmA ttk	1.2e-02	4.6
kegg minC	1.2e-02	3.0
kegg sepF	1.4e-02	12.3
kegg acrA	1.7e-02	1.1
aclame PSK higBA	2.4e-02	1.5
kegg ftsL	2.7e-02	9.8
aclame CopG	2.7e-02	0.2
aclame PSK mazEF	2.9e-02	2.6
kegg minE	3.1e-02	2.6
kegg dam	3.6e-02	2.0
aclame cdc6archee	4.4e-02	0.1
aclame DNAbinding	4.4e-02	0.1
aclame RepH	4.4e-02	0.1
aclame PSK parC	4.4e-02	0.1
aclame RepA BCopB	4.4e-02	0.1
aclame cdsD	4.4e-02	0.1
aclame plasmidmaintenance PSK	4.4e-02	0.1
aclame Rop	4.4e-02	0.1
kegg divIC divA	4.7e-02	8.1
aclame RepR S E	4.9e-02	0.1

$K_{RECE}/K_{plasmide}$

Fonction	P_{value}	OR
kegg ftsE	4.0e-11	1.9
kegg minD	5.4e-11	81.5
kegg lrp	5.4e-11	8.1
kegg acrA	5.3e-10	2.7
kegg rob	3.4e-08	4.2
kegg ftsI	2.2e-07	76.7
kegg hupB	2.4e-07	11.6
kegg iciA	4.5e-07	1.8
kegg cbpA	5.6e-07	36.1
aclame AT-Pase.tyrK.exoP	8.5e-07	9.3
kegg parB spo0J	2.3e-06	4.1
kegg xerD	2.5e-06	6.2
kegg parA soj	8.4e-06	3.8
aclame RuvB	1.4e-05	37.8
aclame PSK vapBC.vag	1.4e-05	5.8
kegg mreB	1.4e-05	24.1
kegg mrp	2.5e-05	86.2
kegg minC	5.8e-05	76.8
kegg minE	5.9e-05	75.2
aclame PSK parDE	7.8e-05	3.4
aclame FtsK.SpoIIIE	9.9e-05	9.8
aclame Helicase	1.1e-04	4.6
aclame DNAhelicase	1.3e-04	9.8
kegg xerC	1.8e-04	6.7
kegg parE	2.4e-04	15.8
kegg hns	3.8e-04	2.8
kegg parC	4.6e-04	12.3
kegg ftsX	4.8e-04	146.2
aclame DNArepair	5.7e-04	43.6
aclame PSK relBE	6.1e-04	4.2
aclame Tyrosinerecombinase cOrfA	7.4e-04	8.7
kegg hfq	8.1e-04	19.3
kegg ftsW spoVE	8.2e-04	55.0
kegg ftsZ	9.7e-04	16.5
aclame PSK higBA	1.2e-03	2.5
kegg ftsA	2.5e-03	41.7
kegg dnaG	2.5e-03	4.5
kegg rodA mrdB	2.6e-03	55.3
aclame PSK phD.doc	2.9e-03	8.8
kegg dnaA	3.5e-03	8.3
aclame CopG	4.6e-03	23.1
kegg E3.5.1.28B amiA amiB amiC	4.6e-03	3.0
aclame PSK HicAB	4.8e-03	15.1
aclame XerTyrosine	6.3e-03	1.6
kegg zapA	7.3e-03	56.1
kegg dnaB	8.2e-03	3.7
kegg ihfB himD	8.4e-03	9.9
kegg fic	8.6e-03	7.2
kegg dps	8.7e-03	6.7
kegg mreC	8.9e-03	32.8
kegg gidB rsmG	9.0e-03	32.2
kegg ftsQ	9.0e-03	28.8
aclame RepC	9.6e-03	2.7
kegg fis	1.4e-02	25.1
kegg ftsK spoIIIE	1.4e-02	4.2
kegg sulA	1.5e-02	10.7
kegg slmA ttk	1.5e-02	7.5
aclame serinerecombinase	1.8e-02	0.4
kegg mukF	1.9e-02	18.2
kegg mukB	1.9e-02	18.2
kegg mukE	1.9e-02	18.2
kegg mreD	1.9e-02	18.2
kegg trmFO gid	1.9e-02	18.0
kegg hda	1.9e-02	18.0
kegg scpA	2.1e-02	16.6
kegg dam	2.4e-02	4.3
kegg gidA mnmG MTO1	4.3e-02	18.2
kegg dnaC	4.6e-02	1.5
kegg ihfA himA	4.9e-02	6.9

Légende

$e^4 < OR$
$e^3 < OR < e^4$
$e^2 < OR < e^3$
$e^1 < OR < e^2$
$e^0 < OR < e^1$
$e^{-1} < OR < e^0$
$e^{-2} < OR < e^{-1}$
$e^{-3} < OR < e^{-2}$
$e^{-4} < OR < e^{-3}$
$OR < e^{-4}$

Les résultats des différentes études par régression logistique de la pertinence des fonctions des STIG pour les différentes classes de réplicons sont présentées Tables 6.6 et 6.7.

- **Les chromosomes se distinguent très nettement des plasmides sur la majorité des fonctions STIG** (Table 6.6). Seules les annotations ACLAME : Rep, ParA et ParB, Rop et TrfA sont caractéristiques du type *plasmide*. Certaines annotations comme DnaA, DnaB ou FtsZ semblent être beaucoup plus spécifiques des chromosomes que d'autres, comme par exemple, FtsE, DnaC, H-NS... Ces résultats décrivent la séparation nette entre chromosomes et plasmides du point de vue des STIG observés dans les précédentes analyses.
- **Le biais de distribution des gènes des STIG entre chromosomes et RECE diffère de celui existant entre chromosomes et plasmides**. De nombreuses fonctions montrant un biais de présence entre chromosomes et plasmides ne sont pas ou peu retrouvées entre chromosomes et RECE. Certaines annotations de type "chromosomique" ne sont pas exclues des RECE : DnaG, DnaA, FtsZ... Par contre, les RECE se distinguent des chromosomes par des annotations ACLAME propres, témoignant d'un lien fort d'au moins une partie des RECE avec les plasmides.
- **Les biais observés entre RECE et plasmides indiquent des spécificités fortes des STIG des RECE par rapport aux plasmides classiques**. Une des difficultés est d'identifier des différences RECE/plasmides observées pour un groupe taxonomique donné, témoignant d'un événement génomique ponctuel (THG ou duplication) et de les différencier de biais globaux, observés pour des RECE issus de groupes taxonomiques éloignés. Les protéines annotées "Hfq" des Bêtaprotéobactéries où un gène *hfq* supplémentaire est présent chez les Burkholdériales à génome multipartite (à l'exception de *Variovorax*) illustre un cas de duplication génique probable, alors que le transfert de l'opéron *minCDE* du chromosome au RECE et à certains mégaplasmides des Rhizobiales représente un cas de THG [Slater et al., 2009]. Ces biais ponctuels, spécifiques à certains groupes taxonomiques de génomes, sont caractérisés par des OR extrêmes (fort ou faible), qui reflètent la non-conformité des réplicons. Parmi les biais trouvés pour les différents groupes taxonomiques, aucun ne semble universel à l'ensemble des RECE. Certaines tendances sont cependant très marquées, comme les présences de gènes codant pour des régulateurs de type AcrA, Lrp, IciA, Rob. Les gènes codant les constituants centraux du système de partition : ParA/ParB, MinD, se retrouvent aussi de façon significative sur les RECE. Ces traits sont confirmés dans la comparaison entre génomes monopartites et multipartites.
- **Aucun biais global n'est détectable entre génomes mono- et multipartites.** Contrairement à la comparaison chromosome/plasmide (présence de gènes *dnaA*, *ftsZ*, *parC*...), aucune caractéristique forte ne permet d'identifier clairement un génome multipartite. Cependant, **des tendances caractéristiques des génomes multipartites apparaissent** (Table 6.7).

TABLE 6.7: Résultats des régressions logistiques entre les différentes classes de génomes définis (Table 6.5) pour chaque fonction des STIG.

P_{value} : Signifiance des différents modèles (*i.e.*, probabilité que β_1 soit différent de 0). Modèle significatif (vert foncé) : $0 < P_{value}$ ¡ 0.01, peu significatifs (vert clair) : $0.01 < P_{value} < 0.05$ et non significatifs (non représentés) : $0.05 < P_{value}$. OR : *odd-ratios* des coefficients. Le code couleur indique l'importance de l'OR envers la première classe (tend vers l'orange) ou la seconde classe (tend vers le bleu).

$K_{multipartite}/K_{monopartite}$

Fonction	P_{value}	OR
aclame ParB	6.8e-07	2.0
kegg iciA	2.2e-06	1.0
kegg lrp	4.1e-06	1.2
aclame ParA.ParM	1.4e-05	1.7
aclame RepC	7.1e-05	1.6
kegg parB spo0J	1.2e-04	1.4
aclame PSK parDE	1.5e-04	1.3
aclame PLdimerresolution	2.8e-04	2.1
aclame FtsK.SpoIIIE	3.3e-04	2.5
kegg hns	3.7e-04	1.4
aclame PSK vapBC.vag	4.3e-04	1.3
aclame DnaB	4.5e-04	7.6
kegg parA soj	5.3e-04	1.3
kegg minE	1.1e-03	3.8
aclame ATPase.tyrK.exoP	2.0e-03	1.3
kegg ftsE	2.4e-03	1.0
aclame RepA E B	2.8e-03	1.7
aclame CopG	4.8e-03	4.6
kegg minC	8.1e-03	2.5
kegg hfq	9.1e-03	2.2
kegg hupB	1.2e-02	1.4
kegg ftsN	1.2e-02	2.4
aclame DNArepair	1.3e-02	1.9
kegg sulA	1.3e-02	2.2
kegg divIVA	1.4e-02	0.2
aclame PSK epsilon.zeta	1.6e-02	3.1
aclame RepA	1.8e-02	1.4
aclame helicase	2.1e-02	3.9
kegg seqA	2.1e-02	3.1
aclame Helicase	2.8e-02	1.3
kegg ftsI	3.1e-02	1.2
kegg ftsZ	3.2e-02	1.9
kegg acrA	3.3e-02	1.1
kegg mukF	3.4e-02	3.0
aclame cdc6archee	4.2e-02	18.3
aclame RepH	4.2e-02	18.3
aclame PSK parC	4.2e-02	18.3
aclame DNAbinding	4.3e-02	18.0
aclame plasmidmaintenance PSK	4.3e-02	18.0
kegg mukE	4.3e-02	2.9
kegg cbpA	4.7e-02	1.2
aclame XerD	5.0e-02	2.1

$K_{betamulti}/K_{betamono}$

Fonction	P_{value}	OR
kegg hfq	2.5e-12	171.3
kegg hns	1.5e-09	1.9
kegg xerC	2.4e-09	20.3
kegg minD	4.5e-09	4.8
kegg iciA	6.5e-09	1.1
kegg ftsI	8.7e-09	3.2
aclame RepA E B	4.8e-08	17.9
kegg parA soj	5.0e-08	1.9
kegg lrp	5.8e-08	1.4
kegg rob	7.9e-08	1.5
aclame ATPase.tyrK.exoP	3.3e-07	1.9
kegg ftsK spoIIIE	4.9e-07	14.7
kegg acrA	7.0e-07	1.2
kegg sulA	1.3e-06	5.6
kegg ftsX	1.5e-06	0.0
kegg parB spo0J	3.4e-06	1.6
kegg ftsN	5.1e-06	7.3
kegg mreB	8.4e-06	2.8
kegg ftsE	8.9e-06	1.1
kegg E3.5.1.28B amiA amiB amiC	5.4e-04	0.4
aclame ParA.ParM	8.0e-04	1.8
kegg dps	1.4e-03	3.8
kegg dnaG	2.0e-03	4.7
kegg fic	2.8e-03	0.2
kegg hupB	3.2e-03	1.7
aclame XerTyrosine	4.0e-03	1.1
aclame PSK higBA	5.4e-03	1.2
aclame PSK vapBC.vag	6.2e-03	1.2
aclame Helicase	9.3e-03	1.4
kegg diaA	1.1e-02	2.8
aclame XerD	1.3e-02	3.4
kegg rodA mrdB	1.5e-02	12.4
aclame Fis	1.7e-02	2.1
kegg mreD	1.9e-02	11.5
kegg slmA ttk	2.0e-02	1.8
aclame DNArepair	2.0e-02	2.5
kegg cbpA	2.4e-02	0.5
kegg parC	3.4e-02	9.1
kegg parE	3.4e-02	9.1
kegg zipA	3.8e-02	0.1

$K_{alphamulti}/K_{alphamono}$

Fonction	P_{value}	OR
kegg xerC	3.2e-07	3.2
kegg minE	6.6e-06	6.2
aclame FtsK.SpoIIIE	3.8e-05	4.2
kegg lrp	7.4e-05	1.1
kegg smc	1.6e-04	6.6
kegg mrp	1.7e-04	2.4
kegg minC	2.7e-04	3.2
kegg rodA mrdB	4.4e-04	0.2
kegg mreB	5.4e-04	0.4
aclame ParA.ParM	6.2e-04	1.4
kegg scpA	7.3e-04	7.7
kegg mreC	1.2e-03	0.3
aclame ParB	1.2e-03	1.4
kegg fis	2.1e-03	23.4
kegg hfq	3.8e-03	19.7
kegg ftsE	3.8e-03	1.0
kegg ftsX	5.1e-03	2.7
aclame RepA E B	5.2e-03	4.0
aclame ATPase.tyrK.exoP	6.0e-03	1.3
kegg scpB	6.9e-03	1.8
kegg cbpA	1.2e-02	1.4
aclame RepC	1.3e-02	1.3
kegg hns	1.4e-02	1.7
kegg parA soj	1.6e-02	0.7
kegg iciA	1.9e-02	1.0
aclame PSK HicAB	3.1e-02	0.3
aclame helicase	3.5e-02	4.2
kegg diaA	4.1e-02	0.1
aclame RuvB	4.5e-02	1.9

Légende

$e^4 < OR$
$e^3 < OR < e^4$
$e^2 < OR < e^3$
$e^1 < OR < e^2$
$e^0 < OR < e^1$
$e^{-1} < OR < e^0$
$e^{-2} < OR < e^{-1}$
$e^{-3} < OR < e^{-2}$
$e^{-4} < OR < e^{-3}$
$OR < e^{-4}$

La présence accrue de certains gènes apparaît corrélée avec l'architecture "multipartite" d'un génome :

- des gènes régulateurs, annotés *iciA*, *lrp*,
- des gènes impliqués dans la partition (*parA/parB*,*minC*),
- des gènes impliqués dans l'initiation de la réplication (*rep*), codant des initiateurs plasmidiques de type DnaB.
- des gènes impliqués dans la structure du génome (*hns*).

Certains gènes tels que *hfq* et *xerC* sont en plus grand nombre dans les génomes multipartites *vs.* monopartites chez les Alpha- et Bêtaprotéobactéries, confirmant l'existance de spécificité taxonomique.

6.4.4 Conclusion

Dans l'analyse des biais de présence des gènes des STIG, il est difficile de distinguer les tendances témoignant d'une adaptation locale dans une lignée bactérienne donnée (par exemple les gènes *repC* présents chez les RECE des Rhizobiales et témoins de la présence de l'opéron *repABC*, caractéristique des mégaplasmides de ce groupe [Slater et al., 2009]), de caractéristiques globales partagées par l'ensemble des génomes multipartites et diagnostiques de cet état multipartite. De nombreux bruits peuvent perturber l'interprétation des résultats.

- Le problème majeur est le nombre réduit de données actuellement disponibles et la distribution spécifique des génomes multipartites dans certaines lignées (seulement 29 genres taxonomiques représentés pour $K_{multipartite}$), les classes K_{RECE} et $K_{multipartite}$ ne représentant que 5 à 10% des classes avec lesquelles elles sont comparées. Aucune stratégie particulière n'a été suivie afin de corriger les biais potentiels dus à cette disparité (l'état multipartite peut être qualifié d'"événement rare") [King and Zeng, 2001].
- Un autre problème vient de l'absence potentielle de variables explicatives. Toutes les fonctions des STIG peuvent ne pas être représentées (probablement) ou l'être incorrectement pour tout ou une partie des génomes, ce qui peut conduire à un manque d'information pour des génomes peu représentés et/ou étudiés. Les cyanobactéries en sont un exemple.
- Il est également possible que les attributs significativement biaisés soient corrélés à des facteurs externes autres que le type de réplicon ou l'état mono/multipartite des génomes (par exemple, l'écologie des espèces). À la question de savoir si le nombre de données est suffisant pour construire un modèle de régression robuste, certains auteurs [Hosmer Jr et al., 2013] recommandent que le nombre de paramètres p à inclure dans le modèle ne soit pas supérieur à :

$$p + 1 \leq \frac{min\{|E_{True}|, |E_{False}|\}}{10} \tag{6.12}$$

  Les différentes régressions conduites dans cette étude étant toujours monovariées ($p = 1$), ce critère est toujours respecté. Cependant compte tenu des nombreuses sources potentielles de bruits évoqués, les modèles estimés sont probablement, pour la plupart, des approximations de la réalité. Les OR doivent alors être interprétés avec précaution (surtout pour des P_{value} supérieures à 10^{-3}).
- Enfin, des corrélations entre variables ne sont pas prises en compte dans l'analyse : la présence d'un gène *parA* est très souvent couplée à la présence d'un gène *parB*, de même pour *dnaA/dnaB*, *ftsK/ftsZ*, *ftsZ/ftsX*... (existence d'opérons notamment), l'objectif principal de cette étude étant de donner une première estimation des spécificités fonctionnelles des différentes classes d'éléments génomiques.

Chapitre 7

Classification supervisée

Les résultats précédents de cette thèse ont montré l'existence de biais de distribution des gènes liés aux STIG selon le type de réplicons : chromosome, plasmide ou RECE. Cependant, pour certains réplicons extrachromosomiques, le statut d'essentialité pour l'hôte n'est pas clair et certains réplicons annotés "plasmide" ont eu leur statut récemment révisé et sont désormais considérés comme essentiels pour leur hôte [Landeta et al., 2011]. En se servant des annotations fonctionnelles comme attributs des réplicons, des analyses par classification supervisée sont donc conduites afin d'identifier des RECE potentiels parmi les plasmides. Ces analyses permettent, de plus, d'identifier des RECE se classant parmi les chromosomes, et inversement.

7.1 Jeux de données

Plusieurs jeux d'apprentissage (*training sets*) sont formés selon les annotations de RefSeq des réplicons : "chromosome", "plasmide" et "RECE", et des génomes : mono- ou multipartites. Les données sont de plus normées par genre pour éviter une sur-représentation de certains groupes taxonomiques.

Soit E_{chr}, $E_{plasmide}$, E_{RECE}, $E_{monopartite}$ et $E_{multipartite}$ les différents *training sets*, définis par :

$\mathbf{E_{chr}}$ L'ensemble des chromosomes normé par le genre de l'hôte. Ainsi $E_{chr} = K_{chr}$, avec K_{chr} défini Table 6.5.

$\mathbf{E_{RECE}}$ L'ensemble des RECE normé par le genre de l'hôte. Ainsi $E_{RECE} = K_{RECE}$, avec K_{RECE} défini Table 6.5.

$\mathbf{E_{plasmide}}$ Pour ne pas inclure des plasmides pouvant être de potentiels RECE, les résultats du clustering par INFOMAP (§5.4.2) ont été utilisés. Les plasmides au sein des clusters de la procédure $f_{INFOMAP}(V^R)$ où sont également présents des réplicons de type "RECE" ou "chromosome" ne sont pas pris en compte.

Soit $Cl_{INFOMAP} = f_{INFOMAP}(V^R)$, le résultat du clustering par INFOMAP. $E_{plasmide}$ est défini par :

$$E_{plasmide} = \bar{V}^{R^{\{plasmide\}}_{classif}}_{f,genre} \tag{7.1}$$

où $R^{\{plasmide\}}_{classif}$ est défini par :

$$R^{\{plasmide\}}_{classif} = \bigcup_{\substack{C \in Cl_{INFOMAP} \\ C \cap R^{\{chr,RECE\}} = \emptyset}} C \tag{7.2}$$

$E_{monopartite}$ L'ensemble des génomes monopartites ayant un seul réplicon essentiel (chromosome) normé par le genre de l'hôte. Ainsi $E_{monopartite} = K_{monopartite}$, avec $K_{monopartite}$ défini Table 6.5.

$E_{multipartite}$ L'ensemble des génomes multipartites normé par le genre de l'hôte. Ainsi $E_{multipartite} = K_{multipartite}$, avec $K_{multipartite}$ défini Table 6.5.

TABLE 7.1: Taille des ensembles formant les *training sets* utilisés pour les classifications supervisées.

Ensemble	E_{chr}	E_{RECE}	$R^{\{plasmide\}}_{classif}$	$E_{plasmide}$	$E_{monopartite}$	$E_{multipartite}$
Taille	548	31	2744	262	530	29

7.2 Algorithmes de classification

Plusieurs approches méthodologiques de classification supervisée sont possibles. Les différents algorithmes utilisés dans notre étude sont ici brièvement présentés :

TABLE 7.2: Principaux algorithmes de classification supervisée utilisés.

Logistic regression	La fonction $f^{E_{training}}_{reg}$ définie dans l'éq. 6.9 peut être utilisée pour classer des observations $o \notin E_{training}$: si $f^{E_{training}}_{reg}(o) > 0.5$ alors $o \in E_{True}$ [Hosmer Jr et al., 2013].
Arbres de décision (AD)	[Breiman et al., 1984] Le principe de ces algorithmes est de bâtir, en fonction d'un jeu de données, un arbre de décision effectuant une série de tests séquentiels pour une observation et aboutissant à l'attribution d'une classe pour cette observation. Succinctement, le principe est, pour la création de chaque nœud (ou embranchement), de choisir le couple Attribut/Valeur-seuil permettant de séparer au mieux le *training set*. Les différentes stratégies permettant la conception d'arbres de décision sont détaillées dans [Izenman, 2008, p.281]. Les paramètres de ces algorithmes sont, entre autres, le nombre maximal d'embranchements successifs de l'arbre, les modalités de création des nœuds de l'arbre (nombre minimum d'observations par embranchement, par coupure...) et les processus de raffinage (*Tree pruning*).

Random forest (RF)

[Breiman, 2001] Cette procédure fait partie des *méta*-classifieurs introduits §3.4.7.1. Le principe est de créer une forêt d'arbres dont chacun est réalisé par un échantillon de *bootstrap* effectué sur les observations de $E_{training}$, similairement au principe du *bagging*. Les arbres construits possèdent une part supplémentaire de hasard en choisissant aléatoirement, pour la construction de chaque *noeud*, seulement un sous-ensemble d'attributs [Izenman, 2008, p.537]. Cette procédure a pour effet de réduire la variance ainsi que le biais des résultats obtenus par un arbre de décision seul. Les paramètres sont, en plus de ceux propres aux arbres de décision, le nombre d'arbres de la forêt et la taille des sous-ensembles d'attributs.

Extremely randomized trees (ERT)

[Geurts et al., 2006] Cet algorithme est similaire à celui des *Random Forest* mais utilise une part d'aléatoire encore plus importante. Pour chaque attribut testé lors de la création d'un nœud, la valeur seuil est tirée de façon aléatoire. Cela a pour effet de réduire davantage la variance mais augmente légèrement le biais de classification (ou taux d'erreur, *cf.* notion de décomposition *biais-variance* [Witten et al., 2011, p. 354]).

Naive Bayes classification

[Larose, 2006, p.219] Soit une observation o tirée d'un jeu de données $E = E_1 \cup ... \cup E_k$ organisé en k classes. En supposant que les attributs de o sont indépendants conditionnellement, on peut estimer, à partir du théorème de Bayes, que la probabilité que o appartienne à E_j est proportionnelle à :

$$P(o \in E_j) \propto \prod_{i=1}^{|v_o|} P(v_o[i]|o \in E_j).P(E_j) \tag{7.3}$$

les probabilités $P(E_j)$ (estimée par le ratio $\frac{|E_j|}{|E|}$) et $P(v_o[i]|o \in E_j)$ (estimée, par exemple, par la proportion du nombre d'observations o' dans E_j telles que $v_{o'}[i] = v_o[i]$) pouvant être facilement estimées à partir des données. o appartient alors à la classe E_j pour laquelle $P(o \in E_j)$ est maximale. Les paramètres à considérer sont la spécification de potentielles relations de dépendance entre les attributs.

Support Vector Machine (SVM)

[Cortes and Vapnik, 1995] Ces ensembles d'algorithmes d'apprentissage supervisé ont pour objectif de définir un ou plusieurs hyperplans au sein d'un espace où sont représentées les observations, de façon à séparer au mieux les différentes classes d'observations. Ces hyperplans sont définis par rapport aux **vecteurs supports**, représentant les observations les plus proches des limites théoriques entre les classes. Un deuxième aspect important des SVM est que, dans le cas où les observations ne sont pas séparables linéairement dans l'espace de représentation, une fonction "noyau" f_k peut être utilisée afin de projeter les observations dans un espace de plus grande dimension où elles seront potentiellement séparables. Un exemple simple de f_k est la fonction polynomiale : $f_k(x, y) = (\langle x, y\rangle + c)^d$, x et y étant deux vecteurs d'observations. Le principe général et la méthodologie des SVM sont très bien détaillés dans [Hamel, 2011]. Les paramètres à définir sont, entre autres, f_k, les différents paramètres propres à f_k (c et d...) et le coût Co de la pénalisation des observations incorrectement séparées par l'hyperplan.

Lors de l'utilisation des algorithmes de type *Ensemble* (*Random Forest* et *Extremely randomized trees*), un estimateur de performance, l'*out-of-bag estimate* (ou $\mathbf{OOB_{score}}$), peut être calculé à partir des différents tirages de *bootstrap* de chaque classifieur des procédures : pour chaque tirage de *bootstrap*, une partie des observations (ou *out-of-bag* (OOB)) ne sont pas choisies pour la construction de $E_{training}$. Ces observations peuvent ainsi servir de jeu de données test pour mesurer l'efficacité des classifieurs [Izenman, 2008, p.507]. À partir des observations des OOB, les importances des variables dans la classification des observations peuvent être calculées, en permutant une à une la valeur des attributs et en comparant le nouveau OOB_{score} à celui obtenu sans permutation [Breiman, 2001][Izenman, 2008, p.543]. Enfin, différentes méthodes peuvent servir à calculer la probabilité qu'une observation appartienne à une certaine classe selon, par exemple, la distance à laquelle celle-ci se trouve de l'hyperplan (SVM) [Rüping, 2004]. Pour les méthodes de type *Ensemble*, une façon simple d'estimer ces probabilités est de considérer, pour une observation donnée, le rapport : $\frac{\text{nombre de classements dans la classe } i}{\text{nombre total de classifieurs}}$ de la procédure.

7.3 Procédures

7.3.1 Classification des plasmides

Afin de détecter des réplicons annotés "plasmide" mais susceptibles d'être des RECE, l'ensemble $V_f^{R^{\{plasmide,RECE\}}}$ des réplicons extra-chromosomiques est classé en utilisant $E_{learning} = \{E_{RECE}, E_{plasmide}\}$ comme *learning-set*. La différence de taille entre les deux sous-ensembles (Table 7.1) peut entraîner un déséquilibre pour les résultats apportés par les classifieurs [Han et al., 2012, p.385] et grandement favoriser la classe "plasmide" lors de la classification d'un réplicon.
Similairement à la démarche proposée par [Larose, 2006, p.213], une seconde procédure de classification incluant une procédure d'échantillonnage aléatoire sans remise sur $R_{classif}^{\{plasmide\}}$ est alors conduite. Les étapes consistent à :

1 Tirer un échantillon R_{ech} de même taille que $R^{\{RECE\}}$ avec remise de $R^{\{plasmide\}}$ et le normer par genre : $E_{ech} = \bar{V}_{f,genre}^{R_{ech}}$.

2 Effectuer la procédure de classification : $f_{classif}^{E_{training}}(V_f^{R^{\{plasmide,RECE\}}})$, sur l'ensemble des réplicons plasmidiques et RECE décrits fonctionnellement par : $V_f^{R^{\{plasmide,RECE\}}}$ avec $E_{training} = \{E_{chr}, E_{ech}\}$.

3 Effectuer les étapes **1** et **2** n fois.

4 Établir la moyenne des différents indices calculés pour les n classifieurs : probabilités d'appartenir à une classe pour une observation donnée, scores obtenus pour les procédures de *cross-validation*, scores $OOB_{estimate}$ obtenus pour les procédures de *Random Forest* et *Extremely randomized trees*, et scores d'importance pour les attributs. On peut alors estimer qu'une observation appartient à une classe donnée ("plasmide" ou "RECE") si la majorité des classifieurs l'ont attribuée à cette classe.

Le $E_{learning}$ de cette procédure d'échantillonnage aléatoire sans remise est alors désigné par $\{E_{RECE}, E_{plasmide}\}^{it}$. En omettant une partie des observations de $E_{plasmide}$ à chaque itération, cette procédure fait baisser la *précision* du classifieur en augmentant le taux, FP, de faux-positifs détectés ("vrai" plasmides annotés "RECE"). Elle augmente aussi vraisemblablement la variance des résultats du classifieur en rajoutant une part d'aléatoire : le tirage dans $E_{plasmide}$. Cependant, **en incluant un plus grand nombre de probables vrais RECE classés comme TP, cette procédure réduit le taux, FN, de faux-négatifs de l'analyse et accroît alors la sensibilité du classifieur** (*cf.* éq. 3.9).

7.3.2 Classification des chromosomes

La classification des chromosomes a pour objectif d'étudier de potentiels chromosomes classés parmi les plasmides, ou plus généralement les réplicons extra-chromosomiques, et inversement s'il existe des réplicons extra-chromosomiques se classant parmi les chromosomes. Pour cela, deux procédures de classification $f_{classif}^{E_{training}}(V_f^{R^{\{plasmide,RECE,chr\}}})$ ont été réalisées en utilisant d'une part $E_{training} = \{E_{chr}, E_{plasmide}\}$, et d'autre part $E_{training} = \{E_{chr}, E_{RECE}\}^{it}$ qui, similairement à la classification des plasmides, désigne une procédure d'échantillonnage aléatoire sans remise, effectuée sur $R^{\{chr\}}$.

7.3.3 Classification des génomes

Malgré les faibles biais détectés entre génomes multi- et monopartites dans l'analyse par régression logistique (Table 6.6), les génomes de $\bar{V}_{f,genre}^{G}$ sont classés en utilisant $E_{training} = \{E_{multipartite}, E_{monopartite}\}^{it}$ qui, similairement à la classification des plasmides désigne une procédure d'échantillonnage aléatoire sans remise effectuée sur $G^{\{monopartite\}}$. L'objectif est alors de détecter de potentiels génomes multipartites considérés comme monopartites jusqu'à présent.

7.4 Sélection des algorithmes et des paramètres

Afin d'identifier l'approche méthodologique optimale, les différents algorithmes de classification supervisée ont été appliqués à ces jeux de données (§7.2). Pour chaque classification, une procédure de *Cross-Validation* (CV) est réalisée par *Stratified 10-folds*, suivant les recommandations de [Han et al., 2012, p.370]. $E_{training}$ est séparé en 10 partitions équilibrées par rapport aux proportions relatives des classes de $E_{training}$. Chaque partition sert ensuite de *test set* par rapport aux neuf autres. Pour une partition $K = \{K_1, ..., K_k\}$ par *K-Fold* d'un *training set*, le CV_{score} de la procédure désigne le pourcentage moyen de classification correcte, donnée par la procédure de CV pour chaque partition K_i [Hamel, 2011, chap.9] :

$$CV_{score} = 1 - CV_{erreur} \tag{7.4}$$

avec :

$$CV_{erreur} = \frac{1}{k}\sum_{i=1}^{k}\frac{1}{|K_i|}Err(f_{classif}^{K\setminus K_i}(K_i)) \tag{7.5}$$

où $Err(f_{classif}^{K\setminus K_i}(K_i))$ désigne le nombre d'observations de K_i classées incorrectement par $f_{classif}^{K\setminus K_i}$ et $K \setminus K_i = \{k|\ k \in K \wedge k \notin K_i\}$.
Pour les méthodes de type *Ensemble*, l'OOB_{score} est aussi reporté. Pour les procédures de classification incluant des échantillonnages aléatoires, CV_{score} et OOB_{score} désignent la moyenne des CV_{score} et des OOB_{score} obtenus pour chaque itération. Pour ces procédures, les écart-types $\sigma_{CV_{score}}$ et $\sigma_{OOB_{score}}$ sont aussi calculés.
Les paramètres de SVM (kernel polynomial d'ordre 2 et $C = 10$) sont choisis selon les CV_{score} des classifications plasmide/RECE. De même, les paramètres par défaut des arbres de décision ont été utilisés car ils donnent de meilleurs CV_{score}. Le nombre d'arbres dans les procédures RF et ERT est fixé à 1000. Le nombre d'itérations n des procédures d'échantillonnage est fixé à 100.
Les résultats obtenus sont très similaires sur les training set $\{E_{RECE}, E_{plasmide}\}$, à l'exception du classifieur *Naive* (Table 7.3). Ces bonnes performances peuvent s'expliquer par la relative grande taille de $E_{plasmide}$ par rapport à E_{RECE} et la facilité à classer les réplicons de type "plasmide" parmi les plasmides. Ainsi, les faibles valeurs de CV_{score} sont dues aux faibles valeurs des $Err(f_{classif}^{K\setminus K_i}(K_i))$ grâce à la large proportion d'observations "plasmide" présentes dans les K_i. Les résultats obtenus sur $\{E_{RECE}, E_{plasmide}\}^{it}$, bien qu'ayant des proportions comparables d'observations "plasmide" et "RECE", témoignent de la plus grande difficulté à classer les réplicons annotés "RECE" dans la classe des RECE. Les scores obtenus pour les *training sets* $\{E_{RECE}, E_{chr}\}^{it}$ et $\{E_{RECE}, E_{plasmide}\}^{it}$ sont ainsi des meilleurs indicateurs de performance pour la classification des RECE.
Sur ces training sets, les classifieurs RF et ERT donnent les résultats les plus performants par comparaison aux résultats de SVM, Naive et AD. Cette constatation est confirmée par le résultat d'un test de Kolmogorov-Smirnov entre les distributions de CV_{score} de SVM et de RF et ERT, respectivement ($p_{value} << 0.05$). Les résultats de RF et ERT ne sont cependant pas significativement différents ($p_{value} > 0.05$). Enfin, les résultats de la classification de $\{E_{monopartite}, E_{multipartite}\}^{it}$ mettent en évidence une faible efficacité des classifieurs dans la séparation génome multi/monopartite.

TABLE 7.3: Comparaison des classifieurs pour la classification supervisée des réplicons.

SVM, *Naive Bayes classification* (**Naive**), Arbre de décision (**AD**) *Random Forest* (**RF**), *Extra Randomised Trees* (**ERT**). *Training sets* : $\{E_{RECE}, E_{chr}\}^{it}$ et $\{E_{RECE}, E_{plasmide}\}^{it}$ désignent les procédures itératives décrites (*cf.* §7.3).

$\mathbf{E_{training}}$	**Classifieur**	CV_{score}	$\sigma_{CV_{score}}$	OOB_{score}	$\sigma_{OOB_{score}}$
$\{E_{RECE}, E_{plasmide}\}$	**SVM**	0.96	-	-	-
	Naive	0.90	-	-	-
	AD	0.96	-	-	-
	RF	0.96	-	0.96	-
	ERT	0.96	-	0.96	-
$\{E_{RECE}, E_{plasmide}\}^{it}$	**SVM**	0.90	0.03	-	-
	Naive	0.83	0.03	-	-
	AD	0.85	0.04	-	-
	RF	0.93	0.02	0.93	0.02
	ERT	0.92	0.02	0.93	0.02
$\{E_{chr}, E_{plasmide}\}$	**SVM**	1.0	-	-	-
	Naive	0.98	-	-	-
	AD	1.0	-	-	-
	RF	1.0	-	1.0	-
	ERT	1.0	-	1.0	-
$\{E_{RECE}, E_{chr}\}^{it}$	**SVM**	0.93	0.02	-	-
	Naive	0.87	0.01	-	-
	AD	0.95	0.02	-	-
	RF	0.98	0.01	0.98	0.01
	ERT	0.98	0	0.98	0.01
$\{E_{monopartite}, E_{multipartite}\}^{it}$	**SVM**	0.72	0.04	-	-
	Naive	0.59	0.04	-	-
	AD	0.68	0.04	-	-
	RF	0.77	0.03	0.77	0.03
	ERT	0.78	0.03	0.78	0.03

7.5 Logiciels utilisés

Scikit-learn Les classifieurs *SVC*, *GaussianNB*, *DecisionTreeClassifier*, *RandomForestClassifier*, *ExtraTreesClassifier* de la librairie Python, Scikit-learn ont été utilisés. Les probabilités des classes pour les observations, les OOB_{score}, et les importances des attributs ont été calculées avec les fonctions *predict_proba*, *oob_score_*, *feature_importances_*, pour chaque procédure RF et ERT.

Python a été utilisé pour la réalisation des *pipelines* analytiques, du traitement des données et des procédures CV.

R a été utilisé pour faire les tests d'hypothèses (Kolmogorov-Smirnov).

(A) $\{E_{RECE}, E_{plasmide}\}$

Actinobactéries		
Actinomycétales		
NC_016113	*S. cattleya* NRRL 8057	**0.727**
NC_017585	*S. cattleya* NRRL 8057	**0.702**
NC_011879	*A. chlorophenolicus* A6	**0.648**
NZ_CM001019	*S. clavuligerus* ATCC 27064	**0.642**
NZ_CM000914	*S. clavuligerus* ATCC 27064	**0.642**
Cyanobactéries		
Chroococcales		
NC_009927	*A. marina* MBIC11017	**0.582**
NC_009926	*A. marina* MBIC11017	**0.578**
Deinococcus-Thermus		
Deinococcales		
NC_017805	*D. gobiensis* I-0	**0.812**
NC_008010	*D. geothermalis* DSM 11300	**0.622**
Thermales		
NC_017588	*T. thermophilus* JL-18	**0.557**
NC_006462	*T. thermophilus* HB8	**0.505**
Firmicutes		
Clostridiales		
NC_012654	*C. botulinum* Ba4 str. 657	**0.531**
NC_010418	*C. botulinum* A3 str. Loch Maree	**0.531**
Alphaprotéobactéries		
Rhizobiales		
NC_017323	*S. meliloti* BL225C	**0.961**
NC_018701	*S. meliloti* Rm41	**0.960**
NC_003078	*S. meliloti* 1021	**0.949**
NC_017326	*S. meliloti* SM11	**0.947**
NC_009620	*S. medicae* WSM419	**0.942**
NC_018683	*S. meliloti* Rm41	**0.922**
NC_016815	*S. fredii* HH103	**0.915**
NC_012586	*S. fredii* NGR234	**0.894**
NC_017327	*S. meliloti* SM11	**0.877**
NC_017324	*S. meliloti* BL225C	**0.850**
NC_009621	*S. medicae* WSM419	**0.836**
NC_003037	*S. meliloti* 1021	**0.818**
NC_010997	*R. etli* CIAT 652	**0.792**
NC_011368	*R. leguminosarum* bv. *trifolii* WSM2304	**0.777**
NC_012858	*R. leguminosarum* bv. *trifolii* WSM1325	**0.741**
NC_008384	*R. leguminosarum* bv. *viciae* 3841	**0.731**
NC_007765	*R. etli* CFN 42	**0.725**
NC_008378	*R. leguminosarum* bv. *viciae* 3841	**0.718**
NC_012848	*R. leguminosarum* bv. *trifolii* WSM1325	**0.711**
NC_010998	*R. etli* CIAT 652	**0.701**
NC_011366	*R. leguminosarum* bv. *trifolii* WSM2304	**0.630**
NC_015184	*A. sp.* H13-3	**0.565**
NC_007766	*R. etli* CFN 42	**0.555**
NC_012811	*M. extorquens* AM1	**0.538**
Rhodobactérales		
NC_008688	*P. denitrificans* PD1222	**0.769**
NC_008043	*R. sp.* TM1040	**0.667**
Rhodospirillales		
NC_016594	*A. brasilense* Sp245	**0.878**
NC_017958	*T. mobilis* KA081020-065	**0.797**
NC_013855	*A. sp.* B510	**0.732**
NC_016585	*A. lipoferum* 4B	**0.722**
NC_016587	*A. lipoferum* 4B	**0.645**
NC_016586	*A. lipoferum* 4B	**0.609**
NC_016595	*A. brasilense* Sp245	**0.603**
NC_016618	*A. brasilense* Sp245	**0.591**
NC_017966	*T. mobilis* KA081020-065	**0.578**
NC_013857	*A. sp.* B510	**0.545**
NC_013858	*A. sp.* B510	**0.530**
Sphingomonadales		
NC_015583	*N. sp.* PP1Y	**0.523**
Bêtaprotéobactéries		
Burkholderiales		
NC_007974	*C. metallidurans* CH34	**0.883**
NC_017575	*R. solanacearum* Po82	**0.865**
NC_003296	*R. solanacearum* GMI1000	**0.861**
NC_016626	*B. sp.* YI23	**0.846**
NC_014310	*R. solanacearum* PSI07	**0.827**
NC_010625	*B. phymatum* STM815	**0.733**
NC_018696	*B. phenoliruptrix* BR3459a	**0.663**
NC_015727	*C. necator* N-1	**0.575**
NC_007336	*R. eutropha* JMP134	**0.513**
Gammaprotéobactéries		
Entérobacteriales		
NC_014838	*Pantoea sp.* At-9b	**0.527**

(B) $\{E_{RECE}, E_{plasmide}\}^{it}$

Actinobactéries		
Actinomycetales		
NC_016113	*S. cattleya* NRRL 8057	**0.827**
NC_017585	*S. cattleya* NRRL 8057	**0.811**
NZ_CM001019	*S. clavuligerus* ATCC 27064	**0.716**
NZ_CM000914	*S. clavuligerus* ATCC 27064	**0.716**
NC_011879	*A. chlorophenolicus* A6	**0.671**
NC_003903	*S. coelicolor* A3(2)	**0.552**
NC_008269	*R. jostii* RHA1	**0.543**
Cyanobactéries		
Chroococcales		
NC_009927	*A. marina* MBIC11017	**0.906**
NC_009926	*A. marina* MBIC11017	**0.854**
NC_009928	*A. marina* MBIC11017	**0.742**
NC_011737	*C. sp.* PCC 7424	**0.610**
NC_010474	*S. sp.* PCC 7002	**0.602**
NC_011738	*C. sp.* PCC 7424	**0.550**
NC_014534	*C. sp.* PCC 7822	**0.530**
Nostocales		
NC_010632	*N. punctiforme* PCC 73102	**0.758**
NC_007412	*A. variabilis* ATCC 29413	**0.658**
Deferribacteres		
Deferribacterales		
NC_013940	*D. desulfuricans* SSM1	**0.618**
Deinococcus-Thermus		
Deinococcales		
NC_017805	*D. gobiensis* I-0	**0.901**
NC_008010	*D. geothermalis* DSM 11300	**0 .853**
NC_015169	*D. proteolyticus* MRP	**0.751**
NC_012528	*D. deserti* VCD115	**0.703**
NC_012529	*D. deserti* VCD115	**0.654**
NC_017791	*D. gobiensis* I-0	**0.619**
NC_017771	*D. gobiensis* I-0	**0.608**
NC_012527	*D. deserti* VCD115	**0.607**
NC_000958	*D. radiodurans* R1	**0.589**
Thermales		
NC_017588	*T. thermophilus* JL-18	**0.756**
NC_017273	*T. thermophilus* SG0.5JP17-16	**0.734**
NC_006462	*T. thermophilus* HB8	**0.606**
NC_019387	*T. oshimai* JL-2	**0.564**
Firmicutes		
Bacillales		
NC_011339	*B. cereus* H3081.97	**0.619**
NC_010921	*B. cereus*	**0.594**
NC_010916	*B. cereus*	**0.594**
NC_011777	*B. cereus* AH820	**0.594**
NC_010180	*B. weihenstephanensis* KBAB4	**0.580**
NC_018689	*B. thuringiensis* MC28	**0.557**
NC_018688	*B. thuringiensis* MC28	**0.55**
NC_011775	*B. cereus* G9842	**0.512**
Clostridiales		
NC_012780	*E. eligens* ATCC 27750	**0.711**
NC_014824	*R. albus* 7	**0.625**
NC_012654	*C. botulinum* Ba4 str. 657	**0.604**
NC_010418	*C. botulinum* A3 str. Loch Maree	**0.590**
NC_014390	*B. proteoclasticus* B316	**0.566**
NC_012219	*C. botulinum*	**0.515**
NC_012946	*C. botulinum* D str. 1873	**0.515**
Thermomicrobia		
Thermomicrobiales		
NC_011961	*T. roseum* DSM 5159	**0.529**

(C) $\{E_{RECE}, E_{plasmide}\}^{it}$ (suite)

Alphaprotéobactéries		
Caulobactérales		
NC_010335	*C. sp. K31*	**0.506**
Rhizobiales		
NC_018701	*S. meliloti* Rm41	**0.955**
NC_017323	*S. meliloti* BL225C	**0.952**
NC_017326	*S. meliloti* SM11	**0.947**
NC_009620	*S. medicae* WSM419	**0.946**
NC_003078	*S. meliloti* 1021	**0.934**
NC_018683	*S. meliloti* Rm41	**0.893**
NC_012586	*S. fredii* NGR234	**0.884**
NC_016815	*S. fredii* HH103	**0.877**
NC_017324	*S. meliloti* BL225C	**0.862**
NC_009621	*S. medicae* WSM419	**0.859**
NC_017327	*S. meliloti* SM11	**0.833**
NC_003037	*S. meliloti* 1021	**0.786**
NC_011368	*R. leguminosarum* bv. *trifolii* WSM2304	**0.745**
NC_012811	*M. extorquens* AM1	**0.743**
NC_012858	*R. leguminosarum* bv. *trifolii* WSM1325	**0.715**
NC_010997	*R. etli* CIAT 652	**0.711**
NC_008384	*R. leguminosarum* bv. *viciae* 3841	**0.693**
NC_007765	*R. etli* CFN 42	**0.692**
NC_010998	*R. etli* CIAT 652	**0.678**
NC_012848	*R. leguminosarum* bv. *trifolii* WSM1325	**0.675**
NC_008378	*R. leguminosarum* bv. *viciae* 3841	**0.647**
NC_011366	*R. leguminosarum* bv. *trifolii* WSM2304	**0.634**
NC_007766	*R. etli* CFN 42	**0.550**
Rhodobacterales		
NC_008688	*P. denitrificans* PD1222	**0.816**
NC_008043	*R. sp.* TM1040	**0.715**
Rhodospirillales		
NC_016594	*A. brasilense* Sp245	**0.910**
NC_017958	*T. mobilis* KA081020-065	**0.884**
NC_016586	*A. lipoferum* 4B	**0.850**
NC_016585	*A. lipoferum* 4B	**0.843**
NC_013855	*A. sp.* B510	**0.812**
NC_016587	*A. lipoferum* 4B	**0.809**
NC_013858	*A. sp.* B510	**0.791**
NC_016595	*A. brasilense* Sp245	**0.743**
NC_016596	*A. brasilense* Sp245	**0.727**
NC_016618	*A. brasilense* Sp245	**0.716**
NC_013857	*A. sp.* B510	**0.680**
NC_017957	*T. mobilis* KA081020-065	**0.643**
NC_017966	*T. mobilis* KA081020-065	**0.630**
NC_016623	*A. lipoferum* 4B	**0.591**
NC_013856	*A. sp.* B510	**0.582**
Sphingomonadales		
NC_015583	*N. sp.* PP1Y	**0.622**
NC_009507	*S. wittichii* RW1	**0.616**
NC_014007	*S. japonicum* UT26S	**0.569**
Bêtaprotéobactéries		
Burkholderiales		
NC_003296	*R. solanacearum* GMI1000	**0.936**
NC_014310	*R. solanacearum* PSI07	**0.922**
NC_007974	*C. metallidurans* CH34	**0.919**
NC_017575	*R. solanacearum* Po82	**0.915**
NC_018696	*B. phenoliruptrix* BR3459a	**0.833**
NC_016626	*B. sp.* YI23	**0.805**
NC_010625	*B. phymatum* STM815	**0.748**
NC_015727	*C. necator* N-1	**0.724**
NC_010627	*B. phymatum* STM815	**0.661**
NC_007336	*R. eutropha* JMP134	**0.584**
NC_010529	*C. taiwanensis*	**0.562**
NC_014120	*B. sp.* CCGE1002	**0.513**
Gammaprotéobactéries		
Entérobacteriales		
NC_015062	*R. sp.* Y9602	**0.688**
NC_017060	*R. aquatilis* HX2	**0.631**
NC_014838	*P. sp.* At-9b	**0.545**
Acidithiobacillales		
NC_015851	*A. caldus* SM-1	**0.655**

TABLE 7.4: Plasmides classés comme RECE par la procédure de classification $f_{ERT}^{E_{training}}(V_f^{R^{\{plasmide,RECE\}}})$ avec $E_{training} = \{E_{RECE}, E_{plasmide}\}$ (7.4a) et $E_{training} = \{E_{RECE}, E_{plasmide}\}^{it}$ (7.4b et 7.4c).

Première colonne : numéro d'accession *RefSeq* du réplicon, deuxième colonne : espèce-hôte du réplicon, dernière colonne : probabilité d'appartenance à la classe "RECE".

7.6 Résultats et discussion

Le classifieur ERT a été choisi pour ses performances en comparaison aux classifieurs SVM, Naive et AD, ainsi que pour sa capacité à être plus généralisable que RF [Geurts et al., 2006]. Ce classifieur a été utilisé pour les procédures de classification des plasmides, chromosomes et génomes décrites précédemment.

• **Les résultats élevés obtenus pour les CV_{score} et les OOB_{score} des différents classifieurs montrent l'efficacité des STIG dans la discrimination des réplicons selon leur type** (Table 7.3). Les scores très élevés obtenus pour la classification chromosome/plasmide des réplicons souligne les différences fonctionnelles de la répartition des STIG chez ces deux types d'élément. La discrimination RECE/plasmide apparaît plus ambiguë en présentant des scores plus faibles (Table 7.3). Cependant, de façon générale, **les probabilités élevées obtenues en moyenne dans la classification des RECE dans leur classe respective atteste de la pertinence d'utiliser les STIG pour la différentiation de ces éléments génomiques**.

• **Ces analyses ont permis d'identifier de potentiels RECE parmi les plasmides** (Table 7.4). Le détail de ces RECE est discuté plus loin (§7.7). Néanmoins, compte tenu des nombreux éléments de la littérature existante suggérant qu'une part importante de ces réplicons présente des caractèristiques de "RECE" , **la pertinence de ces procédures de classification est confirmée**.

• **Les STIG ne permettent de discriminer que partiellement certains RECE.** Pour les RECE de certains lignées (*Leptospira* notamment), les STIG utilisés ne permettent pas d'identifier clairement ces réplicons comme des RECE, une partie de ceux-ci pouvant se classer préférentiellement dans la classe "plasmide" et/ou avoir une faible probabilité d'appartenance à la classe "RECE" (Table 7.5).

TABLE 7.5: Moyenne, par genre bactérien, des probabilités des RECE d'appartenir à la classe "RECE" obtenues par la procédure de classification : $f_{ERT}^{E_{training}}(V_f^{R^{\{RECE\}}})$ avec $E_{training} = \{E_{RECE}, E_{plasmide}\}^{it}$

.

Paracoccus	**0.96**	*Chloracidobacterium*	**0.88**
Ochrobactrum	**0.96**	*Ilyobacter*	**0.88**
Ralstonia	**0.95**	*Sphaerobacter*	**0.88**
Asticcacaulis	**0.95**	*Aliivibrio*	**0.87**
Photobacterium	**0.95**	*Cyanothece*	**0.86**
Cupriavidus	**0.94**	*Butyrivibrio*	**0.83**
Anabaena	**0.94**	*Variovorax*	**0.83**
Prevotella	**0.92**	*Deinococcus*	**0.78**
Brucella	**0.92**	*Thermobaculum*	**0.78**
Pseudoalteromonas	**0.91**	*Vibrio*	**0.76**
Nocardiopsis	**0.90**	*Sphingobium*	**0.73**
Sinorhizobium	**0.90**	*Rhodobacter*	**0.69**
Agrobacterium	**0.90**	*Leptospira*	**0.54**
Burkholderia	**0.89**		

Il est possible que les gènes liés aux STIG de ces génomes sont présent dans l'analyse en nombre insuffisant, cas des génomes de *Leptospira*, par exemple. On peut néanmoins souligner que, malgré le faible nombre d'attributs (six, *cf.* §5.3.2.1) décrivant les RECE de *Leptospira*, certains attributs, annotés ParA et ParB chromosomiques notamment, sont relativement caractéristiques d'un état non-plasmidique. Pour les RECE des *Vibrionaceae*, les protéines RtcB, spécifiques des RECE de cette famille, n'ont pas été prises en compte du fait de leur stricte spécificité envers cette famille bactérienne. Certaines structures spécifiques liées aux STIG non prises en compte (position et caractéristiques structurelles d'*ori* par exemple) pourraient être les clés pour permettre la discrimination de ces réplicons, (*cf.* §2.5).

• **Une très faible part (huit) des réplicons extra-chromosomiques se classent comme "chromosome"** (Table 7.6). Parmi eux, se retouvent les RECE de ***Asticcacaulis, Paracoccus*** et ***Prevotella***, confirmant les biais marqués observés pour la distribution des gènes des STIG de ces réplicons.
Néanmoins, seul le RECE de *P. intermedia* présente une probabilité très importante ($P > 0.98$) qui peut être expliquée par la structure particulière du génome de *P. intermedia 17* (*cf.* §8.6). La présence du RECE de *N. dassonvillei* dans le groupe "chromosome" est très peu significative ($P < 0.54$). La présence, avec une faible probabilité, de mégaplasmides de *Methylbacterium extorquens* et *Azospirillum* est due au fait qu'ils comportent des gènes codant pour des protéines, annotées DnaG, DnaB, ParC ou ParE entre autres, qui sont très inhabituelles pour des réplicons extrachromosomiques (Table 6.6). Ces réplicons sont de plus identifiés comme de potentiels "RECE" avec une forte probabilité pour *Azospirillum* mais une probabilité non significative pour *M. extorquens*.
Enfin, à l'exception du chromosome de *P. intermedia 17*, aucun chromosome n'est classé dans la classe "plasmide" (résultats non montrés).

TABLE 7.6: Réplicons extra-chromosomiques classés comme chromosome par la procédure $f_{ERT}^{E_{training}}(V_f^{R^{\{RECE,plasmide\}}})$ avec $E_{training} = \{E_{chr}, E_{plasmide}\}$.

ACTINOBACTÉRIES			
Actinomycétales			
NC_014211	*N. dassonvillei* subsp. *dassonvillei* DSM 43111	RECE	**0.539**
ALPHAPROTÉOBACTÉRIES			
Caulobactérales			
NC_014817	*A. excentricus* CB 48	RECE	**0.637**
Rhizobiales			
NC_012811	*M extorquens* AM1	plasmide	**0.669**
Rhodobactérales			
NC_008687	*P. denitrificans* PD1222	RECE	**0.778**
Rhodospirillales			
NC_016594	*A. brasilense* Sp245	plasmide	**0.774**
BACTEROIDETES			
Bacteroidales			
NC_017861	*P. intermedia* 17	RECE	**0.984**
NC_014371	*P. melaninogenica* ATCC 25845	RECE	**0.698**
CYANOBACTÉRIES			
Nostocales			
NC_019439	*Anabaena* sp. 90	RECE	**0.638**

• **Les attributs les plus discriminants dans la classification RECE/plasmide** (Table 7.7) **sont similaires à ceux identifiés comme "significatifs" dans l'analyse par régression logistique** (Table 6.6). Des résultats comparables sont de plus observés pour les classifications obtenues avec les autres training-sets (résultats non montrés). Ces résultats confirment le pouvoir discriminant de certaines fonctions des STIG (*cf.* §6.4.3) dans la séparation des réplicons selon leur type.

TABLE 7.7: Importance des attributs fonctionnels dans la procédure de classification $f_{ERT}^{E_{training}}$ avec $E_{training} = \{E_{RECE}, E_{plasmide}\}^{it}$.

Fonction	**Score**[a]	Fonction	**Score**[a]	Fonction	**Score**[a]
kegg_ftsE	**0.1016**	aclame_DNAhelicase	**0.0048**	aclame_PSK_ccd	**0.0004**
kegg_acrA	**0.0733**	kegg_dps	**0.0046**	kegg_mukF	**0.0004**
kegg_parA_soj	**0.0696**	kegg_ftsA	**0.0044**	kegg_smc	**0.0003**
kegg_hupB	**0.0556**	kegg_ssb	**0.0042**	aclame_Fis	**0.0003**
kegg_lrp	**0.0529**	kegg_parC	**0.0038**	kegg_ftsQ	**0.0002**
kegg_rob	**0.0492**	aclame_XerD	**0.0037**	aclame_PSK_HOK/SOK	**0.0002**
kegg_minD	**0.0478**	kegg_parE	**0.0034**	kegg_ftsB	**0.0002**
kegg_iciA	**0.0424**	kegg_ihfB_himD	**0.0034**	kegg_mreC	**0.0002**
kegg_ftsI	**0.0392**	kegg_hns	**0.0033**	aclame_Rop	**0.0002**
kegg_xerC	**0.0258**	kegg_dnaC	**0.0032**	kegg_mreD	**0.0001**
aclame_ATPase/tyrK/exoP	**0.0243**	kegg_dam	**0.0032**	aclame_DNAbinding	**0.0001**
kegg_cbpA	**0.0238**	kegg_ftsK_spoIIIE	**0.0031**	aclame_PSK_yacA	**0.0001**
kegg_xerD	**0.0227**	kegg_rodA_mrdB	**0.0028**	kegg_hda	**0.0001**
kegg_mrp	**0.0223**	aclame_PSK_epsilon-zeta	**0.0027**	kegg_gidA_mnmG_MTO1	**0.0001**
kegg_mreB	**0.0209**	kegg_sulA	**0.0026**	kegg_trmFO_gid	**0.0001**
kegg_parB_spo0J	**0.0175**	aclame_PSK_relBE	**0.0025**	aclame_cdsD	**0.0001**
aclame_RuvB	**0.0162**	aclame_PSK_phD-doc	**0.0025**	aclame_ParR_ParB	**0.0**
kegg_E3.5.1.28B_amiA_amiB_amiC	**0.0151**	kegg_hfq	**0.0023**	aclame_Rep	**0.0**
aclame_ParB	**0.0145**	aclame_RepA	**0.0023**	aclame_helicase	**0.0**
kegg_minC	**0.0139**	aclame_RepA_E_B	**0.0023**	aclame_RepR_S_E	**0.0**
kegg_minE	**0.0137**	kegg_dnaG	**0.0019**	kegg_divIVA	**0.0**
kegg_ftsX	**0.0132**	kegg_slmA_ttk	**0.0019**	kegg_racA	**0.0**
aclame_FtsK/SpoIIIE	**0.0105**	kegg_ftsZ	**0.0019**	kegg_dnaI	**0.0**
aclame_XerTyrosine	**0.0102**	kegg_scpA	**0.0019**	kegg_ezrA	**0.0**
aclame_Helicase	**0.0101**	kegg_dnaA	**0.0017**	kegg_hupA	**0.0**
aclame_PSK_HicAB	**0.0099**	aclame_CopG	**0.0017**	kegg_stpA	**0.0**
kegg_ftsW_spoVE	**0.0097**	aclame_TrfA	**0.0016**	aclame_PSK_parC	**0.0**
aclame_PSK_parDE	**0.0094**	aclame_PSK_mazEF	**0.0016**	kegg_ftsN	**0.0**
aclame_DNArepair	**0.0083**	aclame_primase_LtrC	**0.0011**	aclame_RepC_J_E	**0.0**
aclame_ParA/ParM	**0.0083**	kegg_tus_tau	**0.0011**	kegg_sepF	**0.0**
aclame_serinerecombinase	**0.0082**	aclame_DnaB	**0.0010**	kegg_diaA	**0.0**
kegg_fic	**0.0080**	kegg_gidB_rsmG	**0.0008**	aclame_plasmidmaintenance_PSK	**0.0**
aclame_PLdimerresolution	**0.0077**	kegg_zapA	**0.0007**	kegg_dnaB2_dnaB	**0.0**
kegg_dnaB	**0.0071**	kegg_fis	**0.0007**	kegg_seqA	**0.0**
aclame_RepC	**0.0064**	kegg_mukE	**0.0006**	kegg_ftsL	**0.0**
aclame_PSK_vapBC/vag	**0.0058**	aclame_RepA_BCopB	**0.0005**	kegg_divIC_divA	**0.0**
aclame_TyrosinerecOrfA	**0.0052**	kegg_mukB	**0.0005**	aclame_PSK_vapXD	**0.0**
kegg_scpB	**0.0051**	aclame_RepB	**0.0005**	kegg_zipA	**0.0**
aclame_PSK_higBA	**0.0048**	kegg_ihfA_himA	**0.0004**	aclame_RNApolymerase	**0.0**

[a] Score de l'importance des attributs selon les variations de l'OOB_{score} (décrit dans [Breiman, 2001]).

• **Choisies en tant qu'attributs des réplicons, les annotations fonctionnelles des protéines des STIG permettent une meilleure discrimination des types que les clusters des protéines STIG seuls.** Les OOB_{score} (Tables 7.3 et 7.8) montrent une plus grande efficacité ($p_{value} << 0.05$ pour les tests de Kolmogorov-Smirnov) des attributs fonctionnels dans les classifications RECE/plasmide et chromosome/RECE, mais pas de différence significative pour la classification plasmide/chromosome.

TABLE 7.8: OOB_{score} obtenus avec la procédure de classification $f_{ERT}^{E_{training}}$ en utilisant les clusters protéiques comme attributs des réplicons.

$\{V^{R^{\{RECE\}}}, V^{R^{\{plasmide\}}}\}^{it}$ et $\{V^{R^{\{RECE\}}}, V^{R^{\{chr\}}}\}^{it}$ désignent des procédures itératives d'échantillonnage aléatoire similaires à celles décrites §7.3.

$\mathbf{E_{training}}$	OOB_{score}	$\sigma_{OOB_{score}}$
$\{V^{R^{\{RECE\}}}, V^{R^{\{plasmide\}}}\}$	0,89	-
$\{V^{R^{\{RECE\}}}, V^{R^{\{plasmide\}}}\}^{it}$	0,82	0,02
$\{V^{R^{\{chr\}}}, V^{R^{\{plasmide\}}}\}$	1,0	-
$\{V^{R^{\{RECE\}}}, V^{R^{\{chr\}}}\}^{it}$	0,95	0,02

Ces résultats laissent présager que, par rapport aux STIG, **les RECE se différencient des chromosomes et des plasmides plus par les spécificités fonctionnelles de leurs STIG, que structurellement, selon les homologies des séquences protéiques des STIG, témoignant des origines plasmidiques et/ou chromosomiques des RECE.**

• **Les classifieurs utilisés ainsi que les attributs sélectionnés ne permettent pas de discriminer significativement les génomes multipartites des génomes monopartites** (Tables 7.3 et 7.9), rejoignant ainsi les conclusions présentées §6.4.3 où seulement de faibles biais sont detectés entre $K_{monopartite}$ et $K_{multipartite}$.

TABLE 7.9: Moyenne, par genre bactérien, des probabilités des différents génomes multipartites d'appartenir à la classe "multipartite", obtenues par la procédure de classification : $f_{ERT}^{E_{training}}(V_f^{G^{\{multipartite\}}})$ avec $E_{training} = \{G_{multipartite}, E_{monopartite}\}^{it}$.

Ochrobactrum	**0.8690**	*Sphingobium*	**0.7355**
Sinorhizobium	**0.8610**	*Thermobaculum*	**0.722**
Paracoccus	**0.8550**	*Candidatus*	**0.7130**
Photobacterium	**0.8230**	*Deinococcus*	**0.7040**
Variovorax	**0.8110**	*Ilyobacter*	**0.6880**
Cyanothece	**0.8010**	*Nocardiopsis*	**0.6650**
Anabaena	**0.7970**	*Vibrio*	**0.6466**
Aliivibrio	**0.7960**	*Brucella*	**0.6425**
Agrobacterium	**0.7818**	*Rhodobacter*	**0.6317**
Asticcacaulis	**0.7730**	*Burkholderia*	**0.6271**
Ralstonia	**0.7540**	*Pseudoalteromonas*	**0.5925**
Butyrivibrio	**0.7540**	*Prevotella*	**0.5310**
Cupriavidus	**0.74650**	*Leptospira*	**0.4844**
Sphaerobacter	**0.7440**		

Une majorité de génomes multipartites présente une faible probabilité ($P < 0.70$) d'être classée en tant que "multipartite" (Table 7.9). Cette constatation est encore plus frappante lors de l'utilisation de $\{E_{monopartite}, E_{multipartite}\}$ comme training set (et non de la procédure itérative (résultats non montrés)), où seulement un quart des génomes multipartites sont classés comme "multipartite". Cependant, à une exception près : *Leptospira*, l'ensemble des génomes multipartites est correctement classé ($P > 0.5$, Table 7.9), avec des probabilités élevées pour certains genres. Si ces observations ne découlent pas d'artefacts, *e.g.*, nombre réduit et faible diversité des génomes multipartites, attributs manquants, corrélations non prises en compte..., (*cf.* §6.4.4), alors **il existe des caractéristiques identifiables chez les STIG des génomes multipartites**. Les attributs fonctionnels pertinents dans la classification sont similaires (résultats non montrés) à ceux précédemment identifiés (Table 6.6) et englobent principalement les protéines de partition, de résolution de dimères (XerC, XerD) et certains régulateurs (Lrp, IciA...).

7.7 Les nouveaux RECE

Parmi les réplicons nouvellement identifiés comme RECE (Tables 7.4a et 7.4b), il existe dans la littérature des indices les rapprochant des RECE :

- Parmi les réplicons extra-chromosomiques d'*Azospirillum*, il a été suggéré qu'un des plasmides de *A. brasilense* est en fait essentiel [Acosta-Cruz et al., 2012]. Ce RECE est identifié par l'analyse ainsi que certains plasmides additionnels de *A. brasilense*, *A. lipoferum* et *A.* sp. B510. On peut faire ainsi les hypothèses que ces réplicons identifiés sont i) les homologues du RECE déjà identifié chez *A. brasilense* ou ii) des RECE "en devenir" (*cf.* §8.2.4).
- Il a été proposé récemment que différents réplicons extra-chromosomiques de *Rhizobium* (p42e, pA, pRL11, pRLG202 et pR132502) soient désignés par le terme de "chromosome secondaire" [Landeta et al., 2011; Villaseñor et al., 2011]. La nature essentielle de ces réplicons (NC_007765, NC_010998, NC_008384, NC_011366, NC_012858, respectivement) est confirmée par notre l'analyse.
- pSymA (*Sinorhizobium* spp.), comporte de nombreux gènes importants pour la *fitness* de l'organisme [Blanca-Ordóñez et al., 2010] et, bien que considéré comme non-essentiel, contribue grandement à la *fitness* de l'hôte [Galardini et al., 2013]. Dans le jeux de données initial, seul le génome de *Sinorhizobium meliloti* AK83 est annnoté comme étant multipartite. Notre analyse permet d'identifier les réplicons extra-chromosomiques similaires aux deux RECE pSymA et pSymB chez les autres souches de *S. meliloti* ainsi que chez *S. fredii* et *S. medicae*.
- Les trois mégaplasmides, pTM1, pTM2 et pTM3 ($> 600kb$), sur les quatre réplicons extra-chromosomiques que le génome de *Tistrella mobilis* comporte sont identifiés comme des RECE par notre analyse. pTM2 et pTM3 possèdent des opérons ARNt et ARNr, soulignant leur importance dans le génome.
- Chez *Butyrivibrio proteoclasticus*, le plasmide pCY186 (NC_014390) est identifié (avec une faible probabilité : $P = 0.56$) comme un potentiel RECE. Ce réplicon comporte de nombreuses protéines impliquées dans la réplication chromosomique [Yeoman et al., 2011]. L'autre plasmide, pCY360 (NC_014389), également reconnu comme essentiel par Yeoman et al. [2011], n'est pas détecté comme un RECE dans notre analyse (mais est légèrement biaisé : $P = 0.32$).
- Les différents plasmides identifiés chez les *Burkholderiales* témoignent de la capacité des réplicons extra-chromosomiques de cette famille à s'échanger du matériel génétique [Maida et al., 2014] et à former des RECE à partir des plasmides [Passot et al., 2012]. Les réplicons de *Ralstonia solanacearum* (annoté monopartite dans RefSeq) identifiés comme RECE sont ainsi vraisemblablement les homologues des RECE des espèces multipartites de *Ralstonia* .
- Chez les Actinobactéries, certains génomes possèdent des mégaplasmides singuliers par leur linéarité et leur taille ($\approx$ 1.5 Mb). Le mégaplasmide linéaire de *Streptomyces cattleya* (1.8 Mb), identifié comme RECE avec des scores important ($P > 0.7$), ainsi que celui de *S. coelicolor*, possèdent des gènes impliqués dans les voies de synthèse de divers antibiotiques et métabolites secondaires [Barbe et al., 2011; O'Rourke et al., 2009]. Le mégaplasmide linéaire de *S. clavuligerus*, également

RECE potentiel, est un vaste réservoir de gènes de voies métaboliques en contenant plus de 20% des gènes du génome et possèdant de nombreuses régulations croisées avec le chromosome [Medema et al., 2010]. Le chromosome de *S. clavuligerus* dépend de plus du gène *tap*, impliqué dans la réplication du télomère, codé par le plasmide. Même si aucun gène codé par le mégaplasmide semble appartenir au génome-coeur [Medema et al., 2010], il est envisageable que le mégaplasmide contribue très fortement à la *fitness* de l'organisme.

- Plusieurs plasmides de *Acaryochloris marina* (2 ou 3 selon l'analyse : pREB1, pREB2 et pREB3, Table 7.4) ont été identifiés comme des RECE potentiels. Ces mégaplasmides (de taille comprise entre 273 et 354 kb) codent tous pour des protéines clé du métabolisme [Swingley et al., 2008], ce qui laisse envisager qu'ils contribuent à la *fitness* de l'organisme.
- pAQ7, le plus grand (186 kb) plasmide de *Synechococcus sp. PCC 7002*, identifié comme RECE par notre analyse, est présent dans le génome en même nombre de copies que le chromosome [Xu, 2010].
- pRAHAQ01, le mégaplasmide de *Rahnella* sp. Y9602, RECE potentiel, a un pourcentage en G+C (52.1%) très proche de celui du chromosome (52.4%) [Martinezet al., 2012]. Une constatation similaire est faite pour le plasmide de *R. aquatilis* HX2 aussi identifié comme un RECE.
- Le mégaplasmide (821kb) de *Ruegeria* comporte des opérons ARNr ainsi que des gènes uniques [Moran et al., 2007]. Il est notable de constater qu'à l'exception de ce mégaplasmide chez *Ruegeria*, aucun plasmide des proches *Roseobacter* n'a été identifié par l'analyse.
- Le mégaplasmide (1.2Mb) de *Methylobacterium extorquens* AM1, identifié comme RECE **et** comme chromosome (Table 7.6), possède une région synténique de 130kb avec le chromosome, une ploïdie de 1, ainsi que des opérons ARNt [Vuilleumier et al., 2009].

Ces différents éléments montrent la pertinence des analyses de classification et leur capacité à identifier des réplicons présentant une composition biaisée en gènes des STIG et potentiellement intégrés dans le cycle cellulaire. Cependant, il est évident que tous les réplicons identifiés ne sont pas forcément catégoriquement essentiels pour leur hôte, et que tous les réplicons de type RECE non annotés jusqu'à présent n'ont pas été identifiés (le plasmide pCY360 de *Butyrivibrio* en témoigne).
Cette analyse fait ressortir les réplicons présentant un biais significatif en gènes des STIG, ce qui laisse supposer **une prédisposition des réplicons identifiés à exister dans le génome dans un état de stabilité supérieur à celui des "vrais" plasmides**. Parmi les RECE identifiés, certains d'entre eux présentent une ploïdie similaire à celle du chromosome du génome et différente de celles des plasmides (*cf. Synechococcus, Methylobacterium...*), pouvant suggérer une coordination du RECE et du chromosome. De plus, les différents éléments de la littérature concernant les réplicons identifiés vont dans le sens que ces réplicons, par leur composition particulière en gènes des STIG, présentent un certain degré de stabilisation dans le génome leur offrant un potentiel de futur RECE, même si aucun des gènes de ces réplicons ne semble être strictement essentiel pour l'hôte.

Chapitre 8

Analyses de synténie des génomes mono- et multipartites

Les résultats des Chapitres 4, 5 et 6 mettent en évidence une spécificité marquée des STIG des RECE par comparaison à ceux des chromosomes et plasmides, des tendances caractéristiques des STIG des génomes multipartites par rapport aux génomes monopartites ainsi que des particularités de certains éléments génomiques (génomes réduits et génomes de bactéries associés aux plantes). Il semble de plus que diverses tendances existent au sein des RECE : certains d'entre eux sont significativement plus proches des chromosomes que des plasmides, et inversement, d'autres montrent une plus grande proximité des plasmides. Pour mieux comprendre l'organisation génomique, les mécanismes d'intégration, de régulation et de formation de ces éléments, des études complémentaires de génomique comparative sont conduites. L'organisation générale des génomes multipartites est analysée par l'analyse des synténies et l'étude descriptive des données génomiques disponibles dans la littérature.

Les différents résultats de la littérature semblent converger fortement vers l'hypothèse **H2** d'émergence des RECE présentée §2.5 selon laquelle les RECE sont le résultat d'un enrichissement en gènes "chromosomiques" d'un plasmide pré-existant. **Cependant, certains RECE (*Asticcacaulis*, *Paracoccus*, *Prevotella*, *Sphaerobacter*) semblent se distinguer par une proximité surprenante des chromosomes et, de ce fait, contrastent avec les hypothèses établies**. Le modèle de l'hypothèse **H2** ne s'applique donc pas pour ces réplicons. Alternativement, le processus d'intégration du RECE est tellement avancé qu'une origine plasmidique devient difficile à tracer.

8.1 Analyses de synténie des génomes multipartites

Pour mieux comprendre l'organisation générale de ces génomes multipartites, des études de synténie ont été conduites et concernent principalement des comparaisons entre RECE et chromosomes. La synténie, dans un contexte biologique, est définie comme la co-localisation de différents loci génétiques au sein d'un même chromosome (ou réplicon, par

extension) [Renwick, 1971]. Une étude de synténie (ou synténie partagée) entre différents réplicons ou génomes fait référence à la co-localisation de loci entre ces réplicons ou génomes. Les loci utilisés sont les emplacements sur les réplicons de gènes orthologues. Les traces de synténie entre réplicons ou génomes témoignent alors d'homologies fortes entre ces éléments et d'origines évolutives communes [Landeta et al., 2011; Roberts et al., 2008]. Au sein des génomes bactériens, la conservation de l'ordre des gènes, en dehors des opérons, est très bruitée même pour des espèces très proches [Wolf et al., 2001]. Ainsi, le degré de synténie entre deux éléments génomiques bactériens est relié indirectement au degré de divergence évolutive, de THG, et de conservation et aux potentielles relations fonctionnelles entre les loci considérés. [Harrison, 2011].

8.1.1 Protocole analytique et outils utilisés

Les études de synténie ont été réalisées en utilisant l'outil SynMap de la plate-forme web CoGe (`http://genomevolution.org/CoGe`). Les algorithmes *blastn* [Camacho et al., 2009] ou Last [Kiełbasa et al., 2011] sont utilisés dans le pipeline analytique de SynMap afin d'effectuer une comparaison *All-vs-All* des différents gènes des deux séquences génomiques de l'analyse. Last est un algorithme similaire à ceux de la suite Blast mais significativement plus rapide et moins précis. Après différentes étapes de pré-processing, SynMap utilise ensuite l'algorithme DAGchainer [Haas et al., 2004] afin d'identifier les séries de paires de gènes colinéaires. Nous avons utilisé le paramétrage par défaut : un seuil d'e_{value} de 10^{-3} pour Last, un nombre minimum de 5 gènes pour qu'une zone soit considérée comme colinéaire, et une distance maximale tolérée de 20 gènes [Haas et al., 2004].

8.1.2 Démarche de l'étude

Les analyses de synténie ont été effectuées en comparant les génomes multipartites avec ceux d'espèces bactériennes les plus proches possibles sur le plan évolutif et dont le génome complet est disponible. Typiquement, les génomes multipartites sont comparés au génome monopartite de l'espèce la plus proche taxonomiquement, puis à des espèces plus éloignées d'un point de vue évolutif. Les résultats sont présentés sous forme de *dotplot* où abscisses et ordonnées représentent les génomes mono- et multipartites, et les marqueurs verts figurent les régions de synténie identifiées. La taille du génome étudié, en abscisse du *dotplot*, sert de référence et la longueur de l'ordonnée est proportionnelle à la taille des différents réplicons du génome comparé.

8.1.3 Indice synténique

Pour mesurer le taux de synténie partagée entre réplicons, un indice de comparaison est calculé à partir du nombre relatif de nucléotides inclus dans une région synténique entre chromosome et RECE des génomes multipartites et les réplicons d'un génome monopartite de référence. Soit un génome $G = \{r_1, ..., r_n\}$ avec r_i ses réplicons et $N(r_i)$

le nombre de nucléotides de r_i. L'annotation r_{chr} désigne un chromosome, $r_{plasmide}$ un plasmide et r_{RECE} un RECE. Soit $G_{ref} = \{r_1^{ref}, ..., r_n^{ref}\}$ un génome de référence comparé à G. Lors de la comparaison de G avec G_{ref}, on définit par $S_{nucl}(r_i, r_j^{ref})$ le nombre de nucléotides considérés comme faisant partie d'une région synténique entre r_i et r_j^{ref} pour $r_i \in G$. L'indice synténique $S_G(r_i, r_j^{ref})$ de $r_i \in G$ par rapport à r_j^{ref} est alors défini par :

$$S_G(r_i, r_j^{ref}) = \frac{\frac{S_{nucl}(r_i, r_j^{ref})}{N(r_i)}}{\frac{S_{nucl}(r_{chr}, r_j^{ref})}{N(r_{chr})}}.100 \tag{8.1}$$

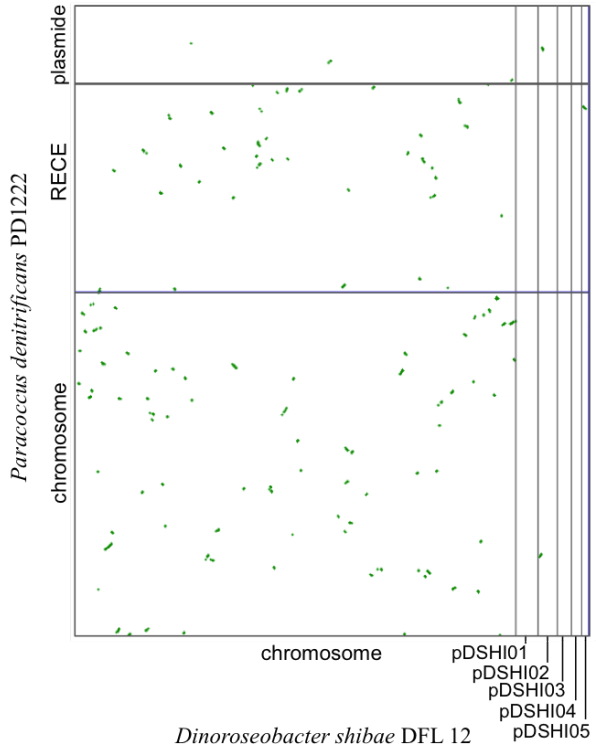
avec r_{chr} le chromosome de G.
Cet indice exprime sous forme de pourcentage le rapport entre le nombre de nucléotides des régions synténiques entre r_i et r_j^{ref} rapporté à la taille de r_i, et le nombre de nucléotides synténiques entre r_{chr} et r_j^{ref} rapporté à la taille de r_{chr}. Une valeur de 100% indique que le réplicon r_i de G a le même nombre de nucléotides synténiques par unité de taille avec r_j^{ref} que le chromosome r_{chr} de G. Lorsque $S_{nucl}(r_{chr}, r_j^{ref}) = 0$, alors $S_G(r_i, r_j^{ref})$ ne peut être calculé ($S_G(r_i, r_j^{ref}) = n.a.$ pour "non applicable"), **l'objectif étant de comparer le taux de synténie du chromosome par rapport à celui de réplicons additionnels**. Ce type de mesure est similaire à celle employée par Bavishi et al. [2010], qui compare la taille totale des "*Local Colinear Blocks*" entre réplicons, obtenus par le logiciel Mauve [Darling et al., 2004].

8.2 Génomes des Alphaprotéobactéries

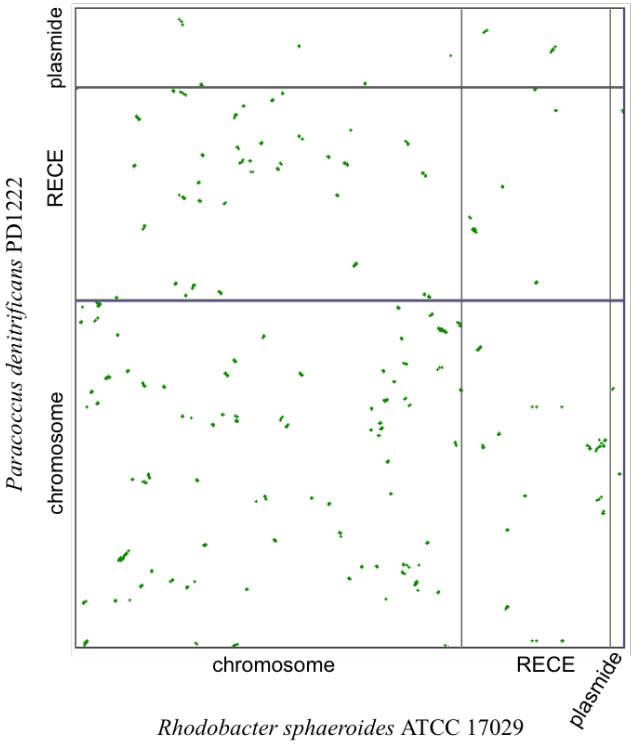
8.2.1 Analyse des Rhodobactérales

Le génome multipartite de *Paracoccus denitrificans* PD1222 est comparé au génome monopartite de *Dinoroseobacter shibae* DFL 12 (Figure 8.1a ; Table 8.1a) et au génome multipartite de *Rhodobacter sphaeroides* ATCC 17029 (Figure 8.1b ; Tables 8.1b et 8.2b). Les espèces *P. denitrificans* et *R. sphaeroides* sont plus proches entre elles que chacune de *D. shibae*. *blastn* est utilisé.

Le génome multipartite de *R. sphaeroides* ATCC 17029 est aussi comparé au génome monopartite de *D. shibae* DFL 12 (Figure 8.2 ; Table 8.2a).



(A) Synténie de *Paracoccus denitrificans* PD1222 (ordonnée) *vs.* *Dinoroseobacter shibae* DFL 12 (abscisse).



(B) Synténie de *Paracoccus denitrificans* PD1222 (ordonnée) *vs.* *Rhodobacter sphaeroides* ATCC 17029 (abscisse).

FIGURE 8.1: Synténie de *Paracoccus denitrificans* PD1222 *vs. Dinoroseobacter shibae* DFL 12 (8.1a) et *Rhodobacter sphaeroides* ATCC 17029 (8.1b).

TABLE 8.1: Valeurs de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) des réplicons de *Paracoccus denitrificans* PD1222 par rapport à ceux des génomes de *Dinoroseobacter shibae* DFL 12 (8.1a) et de *Rhodobacter sphaeroides* ATCC 17029 (8.1b).

(A) *P. denitrificans* PD1222 (G) *vs. D. shibae* DFL 12 (G_{ref}).

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	$r^{ref}_{pDSHI01}$	$r^{ref}_{pDSHI02}$	$r^{ref}_{pDSHI03}$	$r^{ref}_{pDSHI04}$	$r^{ref}_{pDSHI05}$
r_{chr}	100	n.a.	100	n.a.	n.a.	n.a.
r_{RECE}	74	n.a.	n.a.	0	n.a.	n.a.
$r_{plasmide}$	12	n.a.	677	n.a.	n.a.	n.a.

(B) *P. denitrificans* PD1222 (G) *vs. R. sphaeroides* ATCC 17029 (G_{ref}).

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{RECE}	$r^{ref}_{plasmide}$
r_{chr}	100	100	100
r_{RECE}	71	59	133
$r_{plasmide}$	20	40	0

Il existe une synténie plus importante entre le RECE de *P. denitrificans* PD1222 et les chromosomes de *D. shibae* DFL 12 (Table 8.1a) et de *R. sphaeroides* ATCC 17029 (Table 8.1b) qu'entre le RECE de *R. sphaeroides* ATCC 17029 et les chromosomes de *P. denitrificans* PD1222 (Table 8.2b) et de *D. shibae* DFL 12 (Table 8.2a). Une faible synténie est de plus présente entre les RECE des deux espèces à génome multipartite *P. denitrificans* PD1222 et *R. sphaeroides* ATCC 17029 (Tables 8.1b et 8.2b). On peut donc supposer que **les deux RECE sont issus d'événements évolutifs distincts ou évoluent plus vite** (Figure 8.1b). En comparant le génome de *P. denitrificans* PD1222 avec des génomes phylogéniquement plus distants : *Maricaulis mari* MCS10 (Rhodobactérales) et *Caulobacter crescentus* CB15 (Caulobactérales), des valeurs similaires sont observées malgré des signaux synténiques beaucoup plus faibles (résultats non montrés).

Il a été suggéré que certains plasmides des Rhodobactérales, dont deux de *D. shibae* DFL 12, sont en fait des "chromids" en raison de leur origine de réplication atypique [Petersen et al., 2013]. Nos précédentes analyses n'ont pas identifié de spécificités caractéristiques des RECE parmi la majorité des réplicons des genres des *Roseobacter/Dinoroseobacter* et ces analyses synténiques n'indiquent pas davantage de possibles transferts entre ces réplicons et les chromosomes (Tables 8.1a et 8.2a).

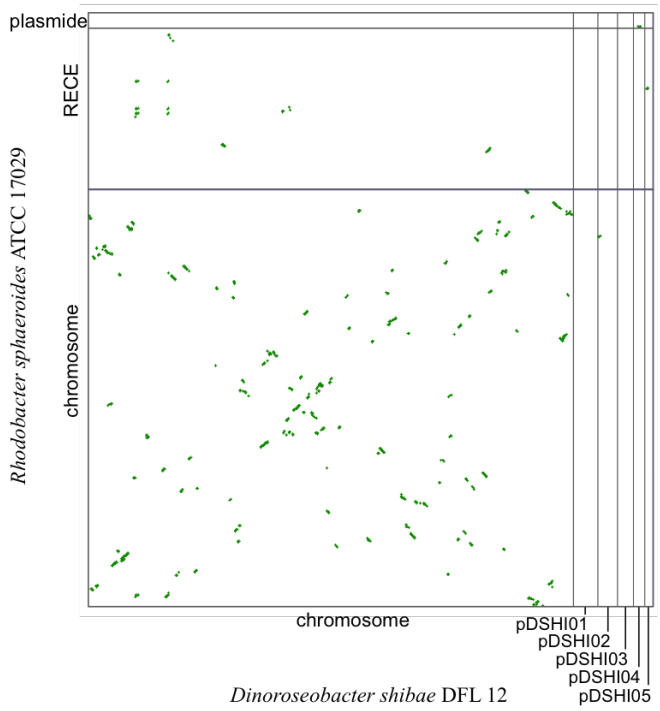


FIGURE 8.2: Synténie de *R. sphaeroides* ATCC 17029 (ordonnée) *vs. Dinoroseobacter shibae* DFL 12 (abscisse).

TABLE 8.2: Valeurs de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) entre les réplicons de *Rhodobacter sphaeroides* ATCC 17029 et ceux des génomes (G_{ref}) de *Dinoroseobacter shibae* DFL 12 (8.2a) et de *Paracoccus denitrificans* PD1222 (8.2b).

(A) *R. sphaeroides* ATCC 17029 (G) *vs. D. shibae* DFL 12 (G_{ref}).

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	$r^{ref}_{pDSHI01}$	$r^{ref}_{pDSHI02}$	$r^{ref}_{pDSHI03}$	$r^{ref}_{pDSHI04}$	$r^{ref}_{pDSHI05}$
r_{chr}	100	n.a.	100	n.a.	n.a.	n.a.
r_{RECE}	17	n.a.	0	n.a.	n.a.	n.a.
$r_{plasmide}$	0	n.a.	0	n.a.	n.a.	n.a.

(B) *R. sphaeroides* ATCC 17029 (G) *vs. P. denitrificans* PD1222 (G_{ref}).

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{RECE}	$r^{ref}_{plasmide}$
r_{chr}	100	100	100
r_{RECE}	50	42	110
$r_{plasmide}$	26	49	0

Les bactéries du genre *Ruegeria*, appartenant également à la famille des Rhodobacteraceae, sont des espèces marines. Les espèces *R. pomeyori* et *R.* sp. TM1040 possèdent chacune un mégaplasmide. Parmi les plasmides des *Rhodobacteraceae*, seul le mégaplasmide

de *R.* sp. TM1040, avec celui de *Paracoccus*, présente des spécificités de RECE (*cf.* Chapitre 7). Le génome de *Ruegeria* sp. TM1040 a donc été comparé à celui de *D. shibae DFL 12* (Figure 8.3 ; Table 8.3). *blastn* est utilisé.

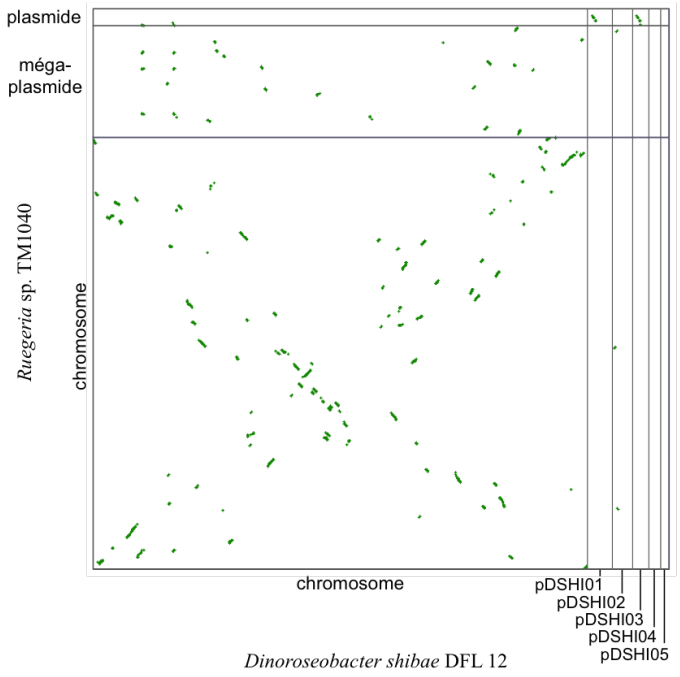


FIGURE 8.3: Synténie de *Ruegeria* sp. TM1040 (ordonnée) *vs. Dinoroseobacter shibae* DFL 12 (abscisse).

TABLE 8.3: Valeur de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) entre les réplicons de *Ruegeria* sp. TM1040 (G) et ceux du génome de *Dinoroseobacter shibae* DFL 12 (G_{ref}).

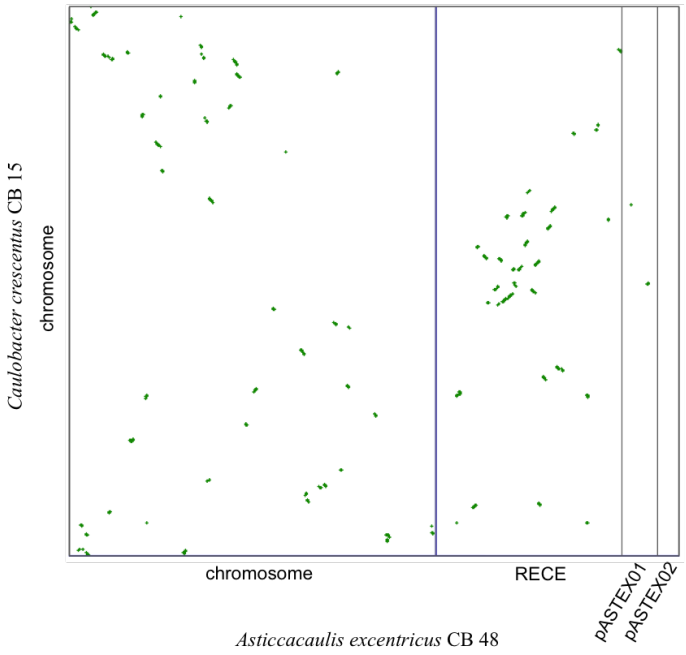
$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	$r^{ref}_{pDSHI01}$	$r^{ref}_{pDSHI02}$	$r^{ref}_{pDSHI03}$	$r^{ref}_{pDSHI04}$	$r^{ref}_{pDSHI05}$
r_{chr}	100	n.a.	100	n.a.	n.a.	n.a.
$r_{megaplasmide}$	62	n.a.	0	n.a.	n.a.	n.a.
$r_{plasmide}$	23	n.a.	126	n.a.	n.a.	n.a.

Le mégaplasmide de *Ruegeria* sp. TM1040 possède de larges zones synténiques avec le chromosome de *D. shibae DFL 12*. La synténie est largement plus importante que dans le cas du RECE de *R. sphaeroides* avec le même chromosome de *D. shibae* relativement à la synténie partagée avec les chromosomes de *Ruegeria* sp. TM1040 et de *R. sphaeroides* (résultats non montrés). Cette caractéristique est de plus retrouvée en comparant le génome de *Ruegeria* sp. TM1040 à celui de *P. denitrificans* PD1222 (résultats non montrés). Le mégaplasmide de *Ruegeria* sp. TM1040 a donc une très forte probabilité d'être un RECE. Par contre, aucune région de synténie n'est detectée avec le RECE de *P. denitrificans* PD1222, ce qui suggère que le mégaplasmide/RECE de *Ruegeria* sp. TM1040 et le RECE de *P. denitrificans* PD1222 ont des origines différentes.

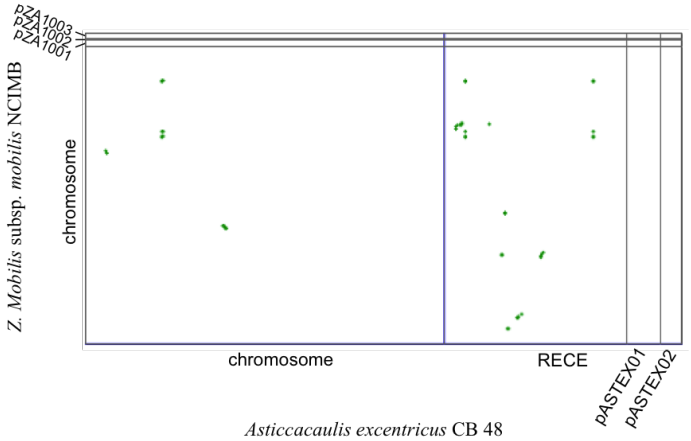
8.2.2 Analyse des Caulobactérales et des Sphingomonadales

8.2.2.1 Caulobactérales

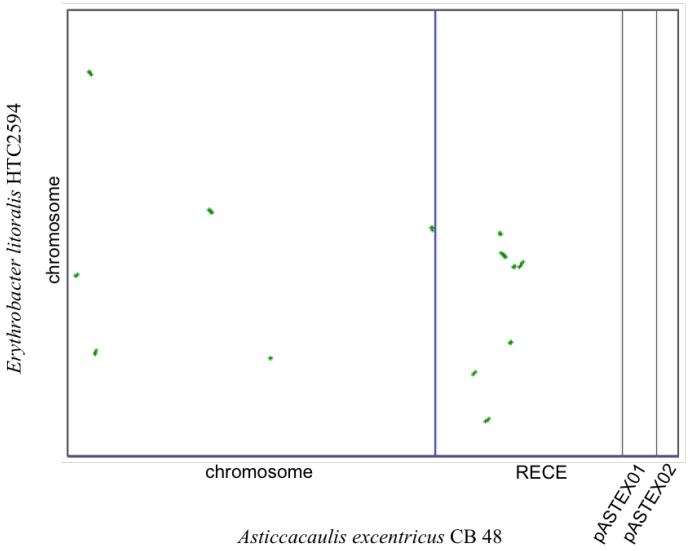
Le génome d'*Asticcacaulis excentricus* CB 48 a été comparé à ceux de *Caulobacter crescentus* CB15, d'*Erythrobacter litoralis* HTCC2594 et de *Zymomonas mobilis* subsp. *mobilis* NCIMB 11163 (Figure 8.4). Les genres *Asticaccaulis* et *Caulobacter* appartiennent à la famille des Caulobacteraceae alors que *Erythrobacter* et *Zymomonas* sont des Sphingomonadaceae. *blastn* est utilisé.



(A) *A. excentricus* CB 48 (ordonnée) *vs. Caulobacter crescentus* CB15 (abscisse).



(B) *A. excentricus* CB 48 (ordonnée) *vs. Zymomonas mobilis* subsp. *mobilis* NCIMB 11163 (abscisse).



(C) *A. excentricus* CB 48 (ordonnée) *vs. Erythrobacter litoralis* HTCC2594 (abscisse).

FIGURE 8.4: Synténie entre *Asticcacaulis excentricus* CB 48 (abscisse) et *Caulobacter crescentus* CB15 (ordonnée ; 8.4a), *Zymomonas mobilis* subsp. *mobilis* NCIMB 11163 (ordonnée ; 8.4b), et *Erythrobacter litoralis* HTCC2594 (ordonnée ; 8.4c).

TABLE 8.4: Valeurs de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) entre les réplicons du génome d'*Asticcacaulis excentricus* CB 48 et ceux des génomes de *Caulobacter crescentus* CB15 (8.4a), *Erythrobacter litoralis* HTCC2594 (8.4b), et *Zymomonas mobilis* subsp. *mobilis* NCIMB 11163 (8.4c).

(A) *A. excentricus* CB 48 (G) *vs. C. crescentus* CB15 (G_{ref}).

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	170
$r_{pASTEX01}$	40
$r_{pASTEX02}$	0

(B) *A. excentricus* CB 48 (G) *vs. E. litoralis* HTCC2594 (G_{ref}).

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	194
$r_{pASTEX01}$	0
$r_{pASTEX02}$	0

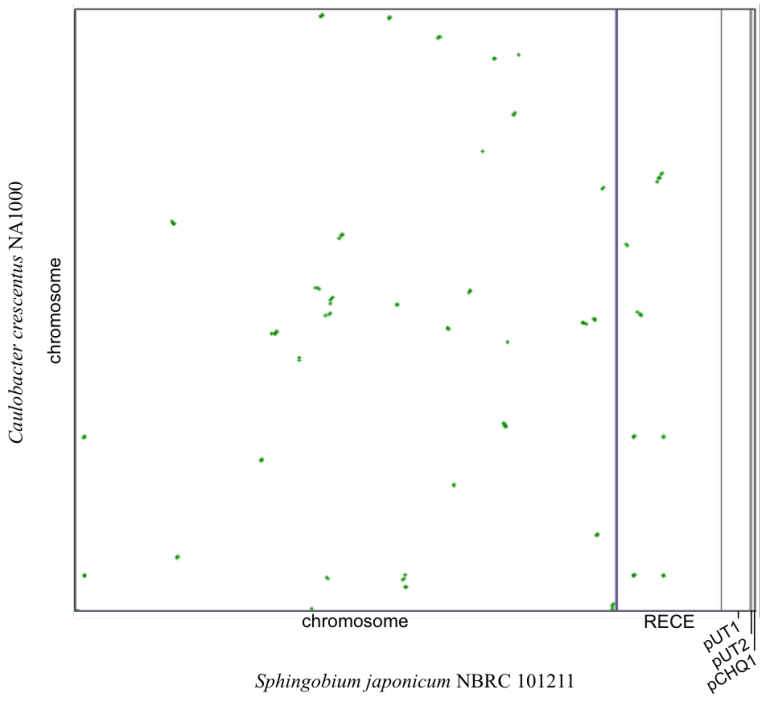
(C) *A. excentricus* CB 48 (G) *vs.Z. mobilis* NCIMB 11163 (G_{ref}).

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{Mpl}	$r^{ref}_{pZA1001}$	$r^{ref}_{pZA1002}$	$r^{ref}_{pZA1003}$
r_{chr}	100	n.a.	n.a.	n.a.
r_{RECE}	470	n.a.	n.a.	n.a.
$r_{pASTEX01}$	0	n.a.	n.a.	n.a.
$r_{pASTEX02}$	0	n.a.	n.a.	n.a.

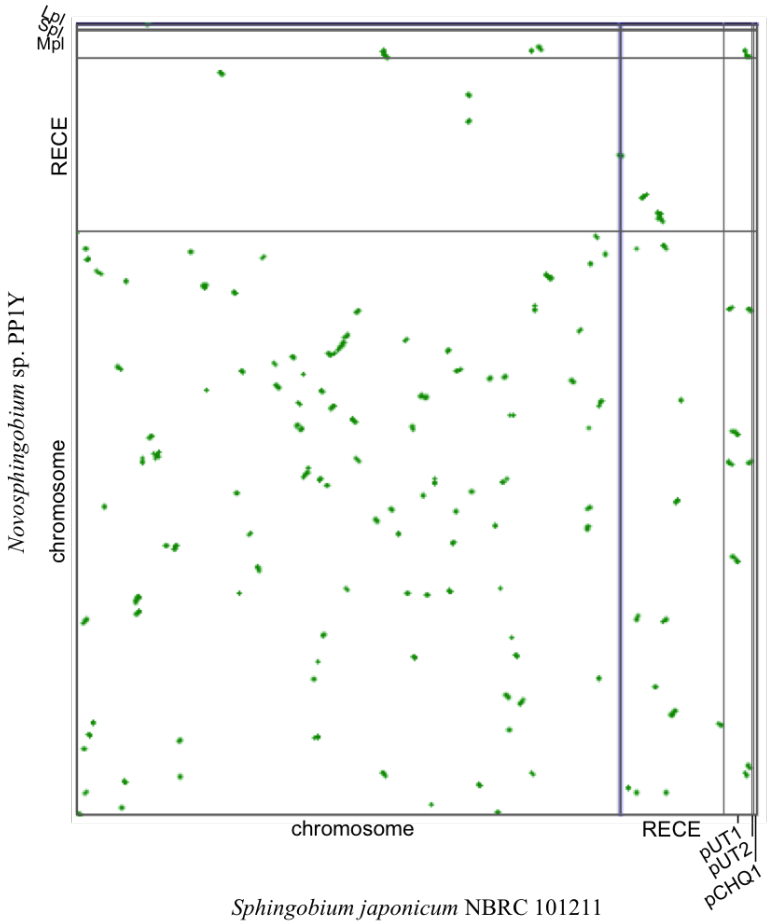
De façon surprenante, les valeurs de l'indice S_G sont presque deux fois supérieures pour le RECE que pour le chromosome d'*Asticcacaulis excentricus* CB 48 (Figure 8.4) indiquant que la co-linéarité est quasiment deux fois plus conservée sur le RECE. **La zone de synténie du RECE d'*A. excentricus* CB 48 avec le chromosome de *C. crescentus* CB15 semble se superposer à une zone sur le chromosome d'*A. excentricus* CB 48 où il y a une absence de synténie avec le chromosome de *C. crescentus* CB15** (Figure 8.4a). Plus étonnant, on observe, comparativement au chromosome d'*Asticcacaulis*, un niveau de synténie similaire du RECE avec le chromosome d'*Erythrobacter litoralis* HTCC2594 (Table 8.5b) et une synténie 5 fois supérieure avec le chromosome de *Zymomonas mobilis* subsp. *mobilis* NCIMB 11163 (Table 8.4c). Cependant, compte-tenu des signaux synténiques très atténués pour les comparaisons des chromosomes avec *Zymomonas* et *Erythrobacter*, ces derniers résultats sont à interpréter avec prudence (*cf.* comparaison *Caulobacter/Sphingobium* ci-dessous).

8.2.2.2 Sphingomonadales

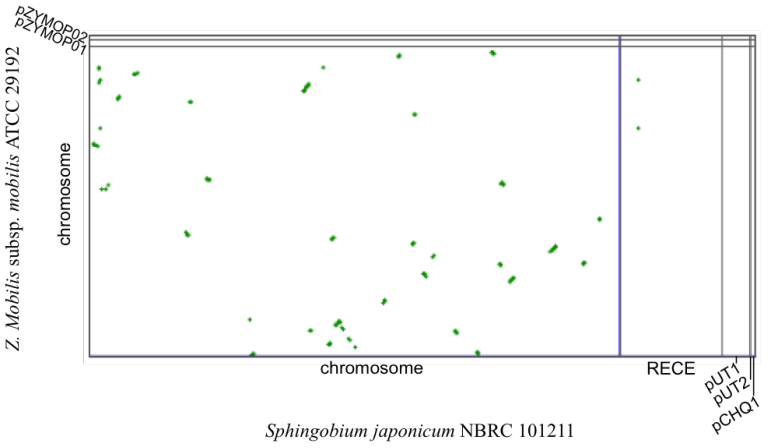
Le génome de *Sphingobium japonicum* NBRC 101211 est comparé à ceux de *Caulobacter crescentus* NA1000, *Novosphingobium* sp. PP1Y et *Zymomonas mobilis* subsp. *pomaceae* ATCC 29192. *Sphingobium*, *Novosphingobium* et *Zymomonas* appartiennent aux Sphingomonadaceae, *Novosphingobium* étant plus proche phylogéniquement de *Sphingobium* que *Zymomonas*. *Caulobacter* appartenant aux Caulobacteraceae est le plus distant de *Sphingobium*.



(A) *Sphingobium japonicum* NBRC 101211 (ordonnée) *vs.* *Caulobacter crescentus* NA1000 (abscisse).



(B) *Sphingobium japonicum* NBRC 101211 (ordonnée) *vs. Novosphingobium* sp. PP1Y (abscisse).



(C) *Sphingobium japonicum* NBRC 101211 (ordonnée) *vs. Zymomonas mobilis* subsp. *pomaceae* ATCC 29192 (abscisse).

FIGURE 8.5: Synténie entre *Sphingobium japonicum* NBRC 101211 (ordonnée) et *Caulobacter crescentus* NA1000 (abcisse ; 8.5a), *Novosphingobium* sp. PP1Y (abcisse ; 8.5b) et *Zymomonas mobilis* subsp. *pomaceae* ATCC 29192 (abcisse ; 8.5c).

TABLE 8.5: Valeurs de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) entre les réplicons du génome de *Sphingobium japonicum* NBRC 101211 et ceux des génomes de *Caulobacter crescentus* NA1000 (8.5a), *Novosphingobium* sp. PP1Y (8.5b) et *Zymomonas mobilis* subsp. *pomaceae* ATCC 29192 (8.5c).

(A) *S. japonicum* NBRC 101211 (G) *vs. Caulobacter crescentus* NA1000 (G_{ref}).

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	96
r_{pUT1}	0
r_{pUT2}	0
r_{pCHQ1}	0

(B) *S. japonicum* NBRC 101211 (G) *vs. Novosphingobium* sp. PP1Y (G_{ref}).

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{Mpl}	r^{ref}_{Lpl}	r^{ref}_{Spl}
r_{chr}	100	100	100	100
r_{RECE}	70	0	980	0
r_{pUT1}	0	0	0	0
r_{pUT2}	0	0	0	0
r_{pCHQ1}	249	1041	0	0

(C) *S. japonicum* NBRC 101211 (G) *vs. Z. mobilis* ATCC 29192 (G_{ref}).

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{Mpl}	$r^{ref}_{pZYMOP01}$	$r^{ref}_{pZYMOP02}$
r_{chr}	100	n.a.	n.a.
r_{RECE}	17	n.a.	n.a.
r_{pUT1}	0	n.a.	n.a.
r_{pUT2}	0	n.a.	n.a.
r_{pCHQ1}	0	n.a.	n.a.

La synténie du RECE de *Sphingobium*, relativement importante avec le chromosome de *Novosphingobium*, devient faible avec le chromosome *Zymomonas* et disparaît complètement avec celui d'*Erythrobacter litoralis* HTCC2594, une autre Sphingomonadaceae (résultats non montrés). Elle reste cependant relativement importante avec le chromosome de *Caulobacter*, représentant d'une autre famille (Caulobacteraceae). Il apparaît clair qu'il existe une zone nucléotidique commune entre le RECE et le plasmide de *Novosphingobium* (Figure 8.5b), témoignant de l'origine plasmidique du RECE. De nombreuses zones synténiques sont de plus trouvées entre le chromosome de *Novosphingobium* et le plasmide pCHQ1 de *Sphingobium*, suggérant l'intégration d'un certain nombre de gènes plasmidiques dans le chromosome de *Novosphingobium*. Le plasmide pCHQ1 est de plus identifié, avec un faible indice de confiance, comme potentiel RECE (*cf.* Chapitre 7) indiquant une éventuelle transition plasmide/RECE pour ce réplicon.
Il est assez intriguant de retrouver un indice synténique relativement fort entre le chromosome de *Caulobacter* et le RECE de *Sphingobium*. Cette synténie est due, entre autres, à l'identification de gènes d'ARN ribosomiques. Compte-tenu de la faible synténie entre les chromosomes de *Sphingobium* et *Caulobacter*, on peut considérer que cette valeur de l'indice synténique n'est pas forcément représentative d'une conservation de région synténique chez le RECE car aucune synténie n'est retrouvée avec les réplicons, RECE et chromosome, de *Zymomonas* et le chromosome de *Erythrobacter*, mais reflète plutôt la faible synténie entre les deux chromosomes.

8.2.3 Analyse des Rhizobiales

Le génome de *Brucella melitensis* biovar Abortus 2308 est comparé aux génomes de *Bartonella australis* Aust/NH1, *Mesorhizobium loti* MAFF303099, *Sinorhizobium meliloti* 1021, *Rhizobium etli* CFN 42, *Agrobacterium vitis* S4, *Agrobacterium tumefaciens* C58 et *Bradyrhizobium japonicum* USDA 110, bactéries qui font toutes partie des Rhizobiales (Figure 8.6). Last est utilisé en raison de la grande taille de certains génomes (Figure 8.7 et Table 8.6).
La plupart de ces espèces sont connues pour leur capacité à fixer le di-azote atmosphérique et à s'associer symbiotiquement avec les plantes de la famille des Légumineuses au niveau de leurs racines et parfois de leur tiges. Ces espèces sont de plus les hôtes de RECE, plasmides et mégaplasmides caractéristiques [Pinto et al., 2012], ayant une origine de réplication spécifique, comprenant un opéron *repABC*. L'histoire évolutive de leur génome apparaît étroitement liée à celle de leurs mégaplasmides. En particulier, il a été suggéré que les RECE des Rhizobiales dérivent d'un mégaplasmide *repABC* ancestral ("plasmide ITR" pour ***I**ntragenomic **T**ranslocation **R**ecipient*) ayant capturé certains gènes du chromosome [Slater et al., 2009] (Figure 8.6).

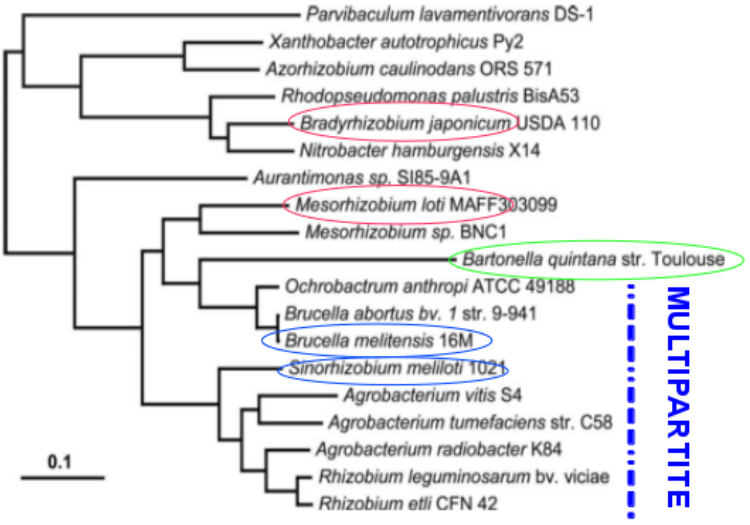
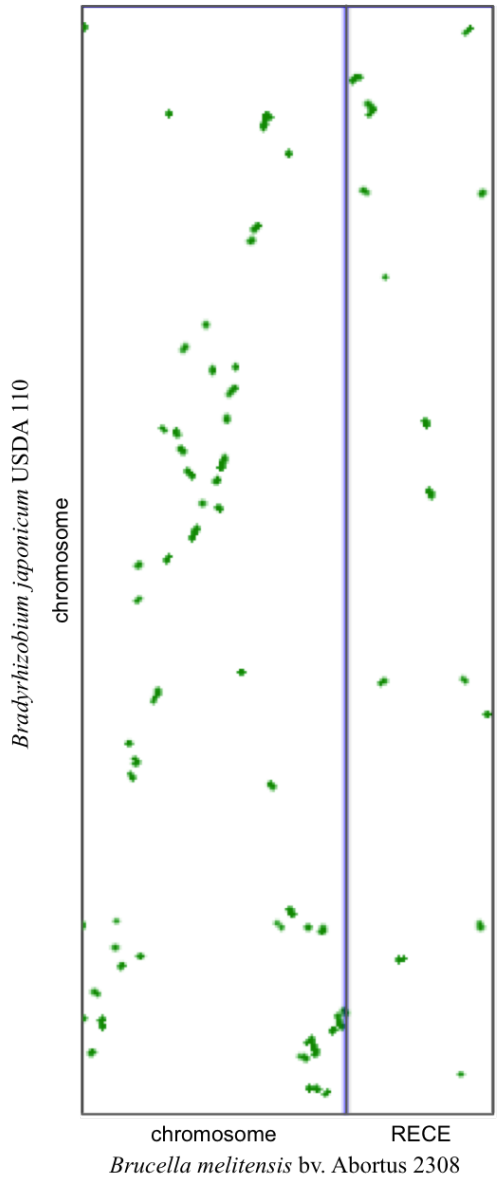


FIGURE 8.6: Hypothèse d'évolution du plasmide ITR chez les Rhizobiales.

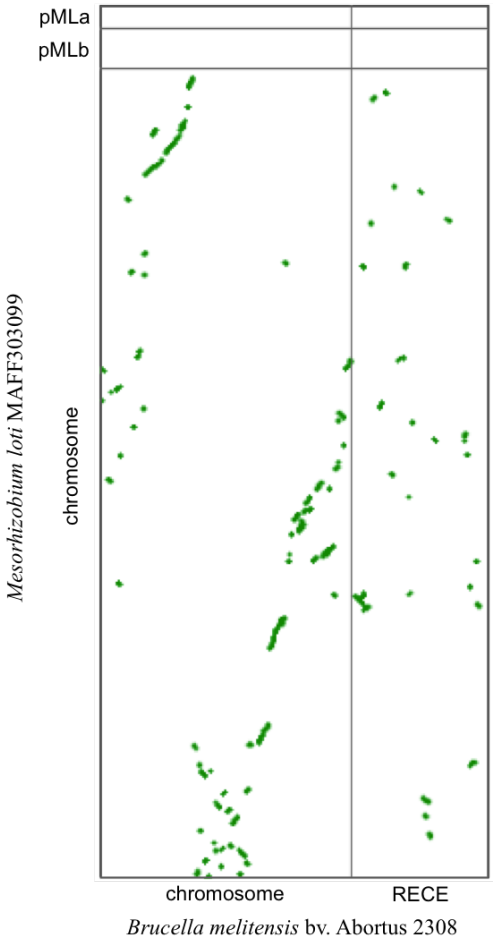
Plasmide ITR : transformé en RECE (bleu), intégré dans le chromosome (rouge), ou perdu (vert). Adaptée de [Slater et al., 2009].

Les plasmides/mégaplasmides *repABC* ne suivent cependant pas une évolution verticale et sont soumis à de nombreux réarrangements et échanges inter- et intragénomiques [Castillo-Ramírez et al., 2009; Slater et al., 2009]. De plus, de nombreuses études ont montré la plus grande variabilité des RECE des Rhizobiales par rapport aux chromosomes [Bavishi et al., 2010; Slater et al., 2009]. *Brucella melitensis* est un endosymbiote facultatif ayant un génome relativement petit (3.1 Mb), cette taille réduite pouvant être le résultat de leur état endosymbiotique [Wattam et al., 2009]. Les transferts des gènes chromosomiques sur le plasmide ITR semblent avoir eu lieu indépendamment chez les Brucellaceae : 25 clusters de gènes transférés du chromosome au RECE identifiés en comparaison, chez les Rhizobiaceae, d'un seul cluster commun identifié sur pSymB de

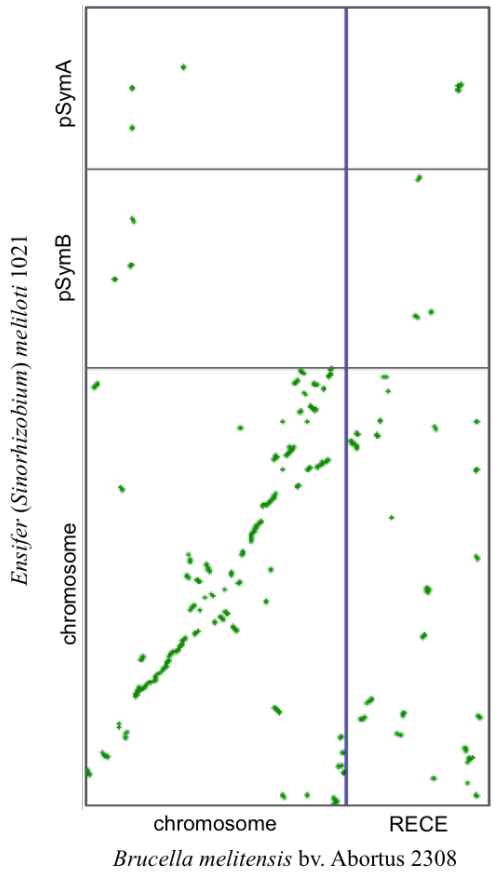
S. meliloti et d'au moins deux clusters communs chez *Rhizobium* [Slater et al., 2009]. *Rhizobium* et *Agrobacterium* ont des plasmides ITR relativement proches, mais le RECE d'*A. tumefaciens* est linéaire contrairement à celui d'*A. vitis* [Lassalle, 2013]. Enfin, chez *Bradyrhizobium* et *Mesorhizobium*, le plasmide ITR serait intégré dans le chromosome, alors que pour d'autres espèces (dont *Bartonella*) le plasmide ITR aurait été perdu [Slater et al., 2009]. **Les Rhizobiales représentent donc un jeu de données essentiel dans la comparaison des taux de synténie entre génomes multi- et monopartites.**



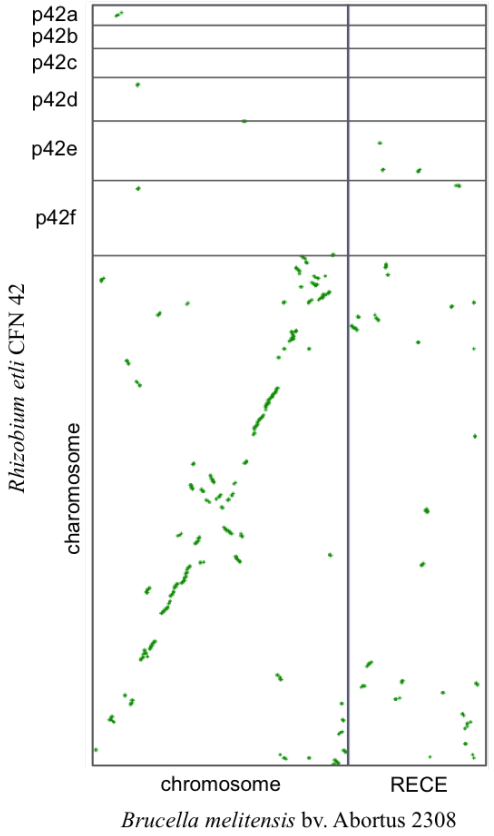
(A) *B. melitensis* 2308 (ordonnée) *vs. B. japonicum* USDA 110 (abscisse).



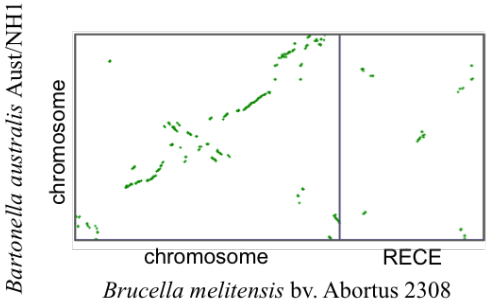
(B) *B. melitensis* 2308 (ordonnée) *vs. M. loti* MAFF303099 (abscisse).



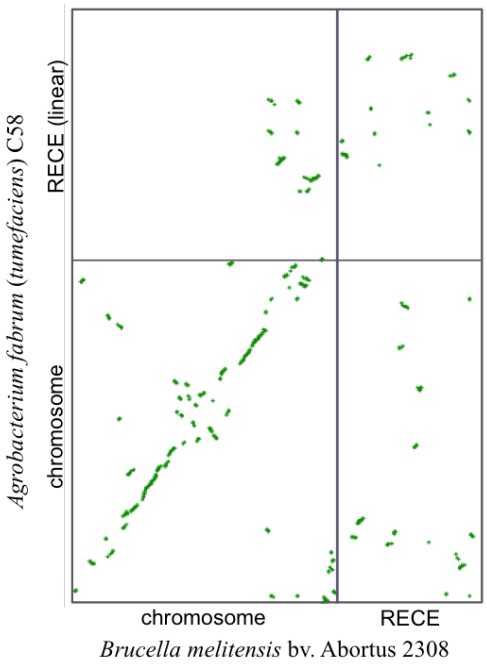
(C) *B. melitensis* 2308 (ordonnée) *vs. S. meliloti* 1021 (abscisse).



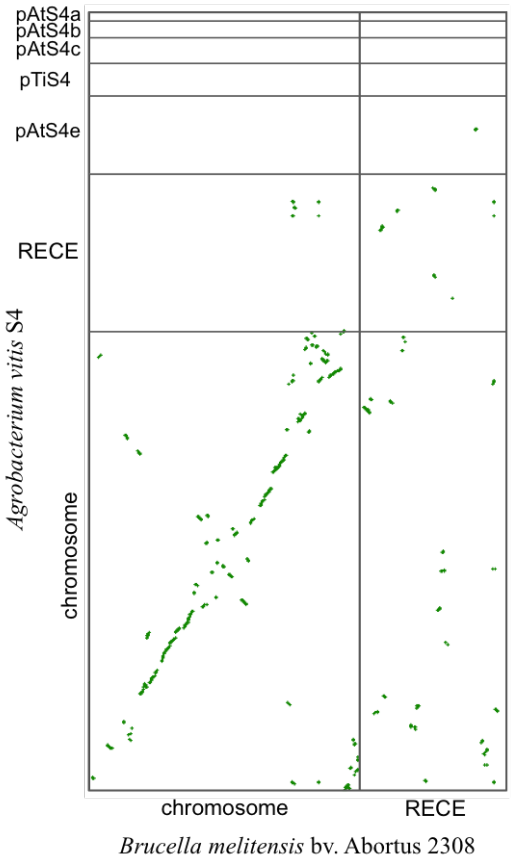
(D) *B. melitensis* 2308 (ordonnée) *vs. R. etli* CFN 42 (abscisse).



(E) *B. melitensis* 2308 (ordonnée) *vs. B. australis* Aust/NH1 (abscisse).



(F) *B. melitensis* 2308 (ordonnée) *vs. A. tumefaciens* (abscisse).



(G) *B. melitensis* 2308 (ordonnée) *vs. A. vitis* S4 (abscisse).

FIGURE 8.7: Synténie de *Brucella melitensis* bv. Abortus 2308 avec les génomes monopartites de *Bradyrhizobium japonicum* USDA 110 (8.7a), *Mesorhizobium loti* MAFF303099 (8.7b), *Sinorhizobium meliloti* 1021 (8.7c) et *Rhizobium etli* CFN 42 (8.7d), *Bartonella australis* Aust/NH1 (8.7e), et les génomes multipartites *Agrobacterium tumefaciens* C58 (8.7f) et *Agrobacterium vitis* S4 (8.7g).

TABLE 8.6: Valeurs de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) pour les réplicons du génome G de *Brucella melitensis* bv. Abortus 2308 comparés aux génomes G_{ref} de *Bradyrhizobium japonicum* USDA 110 (8.6a). *Mesorhizobium loti* MAFF303099 (8.6b), *Bartonella australis* Aust/NH1 (8.6c), *Sinorhizobium meliloti* 1021 (8.6d), *Rhizobium etli* CFN 42 (8.6e), *Agrobacterium tumefaciens* C58 (8.6f) et *Agrobacterium vitis* S4 (8.6g).

(A) *B. melitensis* 2308 *vs. B. japonicum* USDA110

$G \setminus G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	42

(B) *B. melitensis* 2308 *vs. M. loti* MAFF303099

$G \setminus G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{pMLa}	r^{ref}_{pMLb}
r_{chr}	100	n.a.	n.a.
r_{RECE}	44	n.a.	n.a.

(C) *B. melitensis* 2308 *vs. B. australis* Aust/NH1

$G \setminus G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	21

(D) *B. melitensis* 2308 *vs. S. meliloti* 1021

$G \setminus G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{pSymA}	r^{ref}_{pSymB}
r_{chr}	100	100	100
r_{RECE}	44	173	161

(E) *B. melitensis* 2308 *vs. R. etli* CFN 42

$G \setminus G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{p42a}	r^{ref}_{p42b}	r^{ref}_{p42c}	r^{ref}_{p42d}	r^{ref}_{p42e}	r^{ref}_{p42f}
r_{chr}	100	n.a.	100	n.a.	100	100	100
r_{RECE}	40	n.a.	0	n.a.	0	788	238

(F) *B. melitensis* 2308 *vs. A. tumefaciens* C58

$G \setminus G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{RECE}
r_{chr}	100	100
r_{RECE}	36	164

(G) *B. melitensis* 2308 *vs. A. vitis* S4

$G \setminus G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{RECE}	r^{ref}_{pTiS4}	r^{ref}_{pAtS4a}	r^{ref}_{pAtS4b}	r^{ref}_{pAtS4c}	r^{ref}_{pAtS4e}
r_{chr}	100	100	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
r_{RECE}	38	465	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Les valeurs de l'indice synténique entre *Brucella* et *Bartonella* (Table 8.6c) sont proches de celles obtenues pour les RECE de *Rhodobacter* (Table 8.2) et des Burkholderiales (*cf.* Tables 8.8 et 8.9 ci-après), mais aussi pour les plasmides de *Paracoccus* (Table 8.1b) et de *Ruegeria* (Table 8.3). Si *Bartonella* a "perdu" le plasmide ITR, on peut considérer que **la valeur de l'indice synténique obtenue entre le chromosome de *Bartonella* et le RECE de *Brucella* (Table 8.6) reflète un nombre d'échanges intragénomiques "classiques" entre chromosomes et réplicons extrachromosomiques (plasmides ou RECE)**.

Dans le cas de *Brucella*, ces échanges correspondent alors probablement aux gènes transférés sur le RECE et identifiés par Slater *et al.* [Slater et al., 2009].

Sous l'hypothèse que le plasmide ITR a été intégré dans les génomes ancestraux de

Bradyrhizobium et *Mesorhizobium*, on peut s'attendre à trouver des valeurs d'indice synténique plus élevées pour la comparaison du RECE de *Brucella* avec ces génomes. La confirmation de cette hypothèse pour les génomes de *M. loti* MAFF303099 (Table 8.6b) et *B. japonicum* USDA 110 (Table 8.6a), génomes phylogéniquement plus éloignés de *Brucella* que *Bartonella*, laisse penser que **des valeurs élevées de l'indice synténique témoignent de l'histoire évolutive commune de ces génomes avec le RECE de *Brucella* (dérivant du plasmide ITR)**.
Ces tendances semblent se confirmer pour des génomes phylogéniquement plus ou moins distants (Figure 8.6). Les études synténiques entre . *melitensis* et *Sinorhizobium* (Figure 8.7c et Table 8.6d) montrent que les courtes régions synténiques partagées entre le RECE de *Brucella* et les plasmides pSymA et pSymB de *Sinorhizobium* sont deux fois plus importantes que l'étendue des synténies entre le chromosome de *Brucella* et les plasmides de *Sinorhizobium*, ce qui montre l'héritage nucléotidique commun entre RECE de *B. melitensis* et les plasmides pSymA et pSymB de *S. meliloti*. Une des explications possibles à la valeur élevée de l'indice synténique entre RECE de *Brucella* et chromosome de *Sinorhizobium* est que les gènes transférés sur le plasmides ITR des *Brucella* sont différents de ceux transférés sur *pSymB* [Slater et al., 2009].
La comparaison avec les génomes de *Rhizobium* et *Agrobacterium* renforce cette tendance : les réplicons extrachromosomiques de ces espèces ont une valeur d'indice synténique avec le RECE de *Brucella* très supérieure à celles des comparaisons avec les chromosomes, témoignant ainsi de l'origine commune de ces réplicons extrachromosomiques à partir d'un plasmide ITR ancestral.

8.2.4 Analyse des Rhodospirillales

L'ordre des Rhodospirillales contient plusieurs espèces d'*Azospirillum* et de *Tistrella* qui hébergent des mégaplasmides de type RECE selon notre analyse (Chapitre 7, Table 7.4). Le génome d'*Azospirillum brasilense* Sp245 est comparé au génome de *Rhodospirillum centenum* ATCC 51521 (Figure 8.8). Tout comme de nombreuses Alphaprotéobactéries, *Azospirillum brasilense* fixe l'azote atmosphérique N_2 et est présent au niveau de la rhizosphère de certaines plantes. *Rhodospirillum* est également membre des Rhodospirillales. Les génomes des espèces du genre *Azospirillum* sont connus pour être multi-réplicons et, récemment, un des plasmides de *Azospirillum brasilense* a été classé parmi les "chromid" [Acosta-Cruz et al., 2012].

Une synténie importante existe entre le chromosome de *R. centenum* et le plus large plasmide d'*A. brasilense*, renforçant le caractère de RECE d'AZOBRp1 (NC_016594). Des synténies moins marquées existent aussi entre les plasmides additionnels et le chromosome indiquant de probables transferts latéraux. Ces résultats renforcent ceux présentés par Acosta-Cruz *et al.* soutenant fortement la présence de RECE d'origine plasmidique dans le genre *Azospirillum* [Acosta-Cruz et al., 2012]. On peut supposer que, comme pour les Burkholderiales [Passot et al., 2012], les divers réplicons extra-chromosomiques d'*Azospirillum* présentent des stades variables d'intégration dans le génome stable, observables par leur degré de synténie avec le génome de *Rhodospirillum centenum* ATCC 51521.

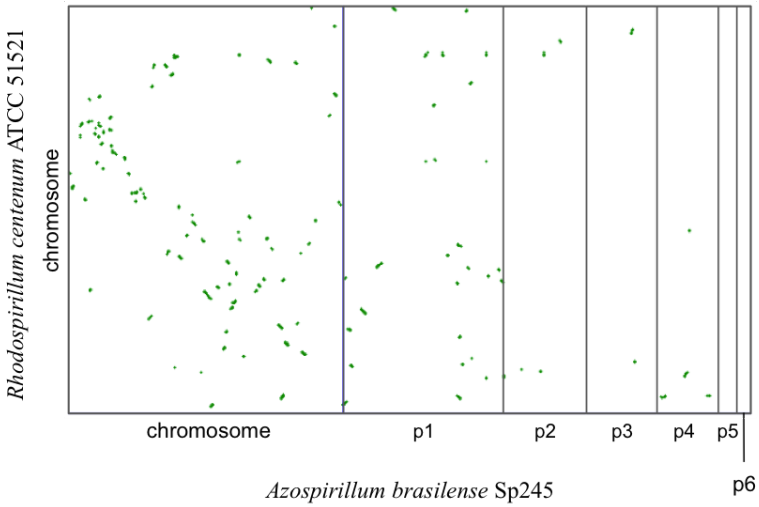


FIGURE 8.8: Synténie d'*Azospirillum brasilense* Sp245 (abscisse) *vs. Rhodospirillum centenum* ATCC 51521 (ordonnée).

TABLE 8.7: Valeurs de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) pour les réplicons du génome G d'*Azospirillum brasilense* Sp245 par rapport au génome G_{ref} de *Rhodospirillum centenum* ATCC 51521.

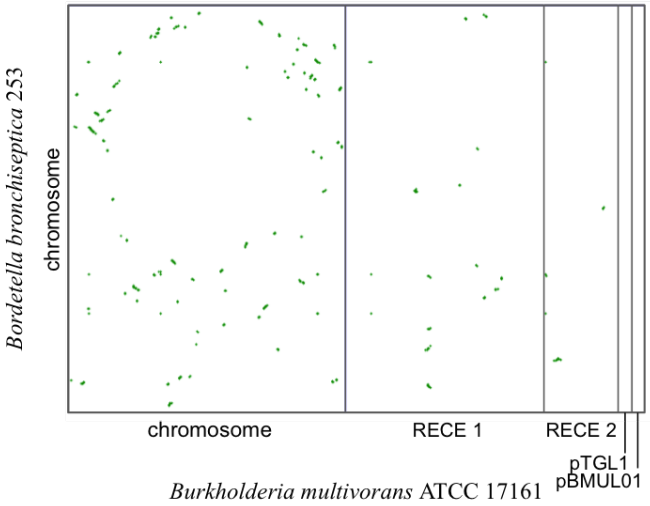
$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
$r_{AZOBRp1}$	63
$r_{AZOBRp2}$	23
$r_{AZOBRp3}$	9
$r_{AZOBRp4}$	19
$r_{AZOBRp5}$	0
$r_{AZOBRp6}$	0

8.3 Génomes des Bêtaprotéobactéries

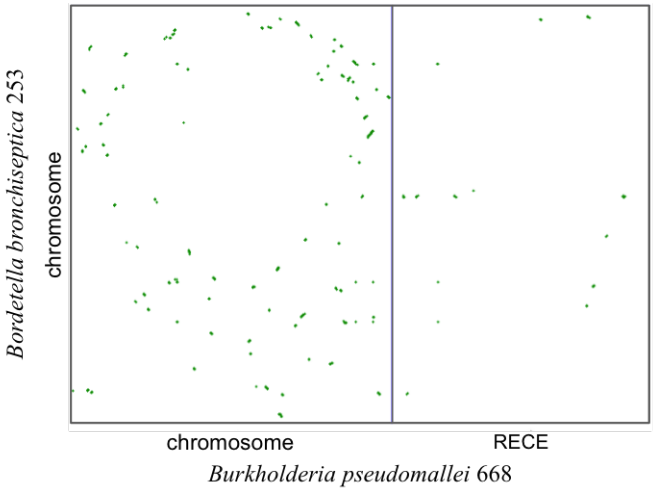
La majorité des génomes multipartites référencés se trouve au sein des Burkholderiales, parmi les genres *Burkholderia*, *Ralstonia* et *Cupriavidus*. Les génomes de *B. multivorans* ATCC 17616 et de *B. pseudomallei* sont comparés aux génomes de *Bordetella bronchiseptica* 253, *Ralstonia eutropha* H16 et de *Polynucleobacter necessarius* STIR1 (Figure 8.9). De même, le génome de *Ralstonia eutropha* H16 est comparé à ceux de *Bordetella bronchiseptica 253* et *Polynucleobacter necessarius* STIR1, ainsi qu'à celui de *Janthinobacterium* sp. Marseille, une espèce appartenant à l'ordre des Burkholderiales et à la famille des Oxalobacteraceae [Hornung et al., 2013]. Last est utilisé à cause de la grande taille des génomes comparés.

Les *Polynucleobacter* ont des génomes monopartites et sont membres, avec *Burkholderia*, des Burkholderiaceae. *Polynucleobacter necessarius* STIR1 est un endosymbiote d'*Euplotes aediculatus* et possède un génome de petite taille (1.5 Mb) [Hahn et al., 2009].

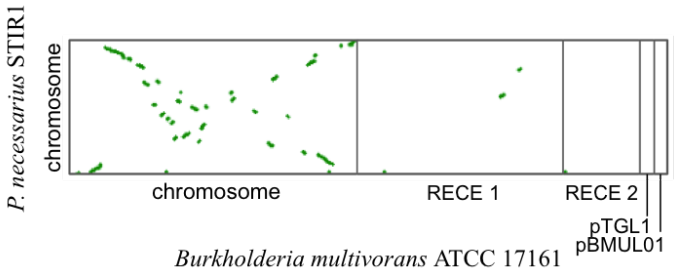
Les autres espèces à génomes multipartites parmi les Burkholderiales sont des *Ralstonia/Cupriavidus* de la famille des Ralstoniaceae, proche des Burkholderiaceae, et *Variovorax*, membre des Comamonadaceae. Les Ralstoniaceae comportent plusieurs espèces à génome multipartite ou dont le genome comprend des mégaplasmides structurellement proches des RECE [Passot et al., 2012]. *Variovorax* est actuellement le seul exemple de génome multipartite chez les Comamonadaceae. Les espèces du genre *Bordetella*, quant à elles, ont des génomes monopartites et font partie de la famille des Alcaligenaceae dans l'ordre des Burkholderiales.



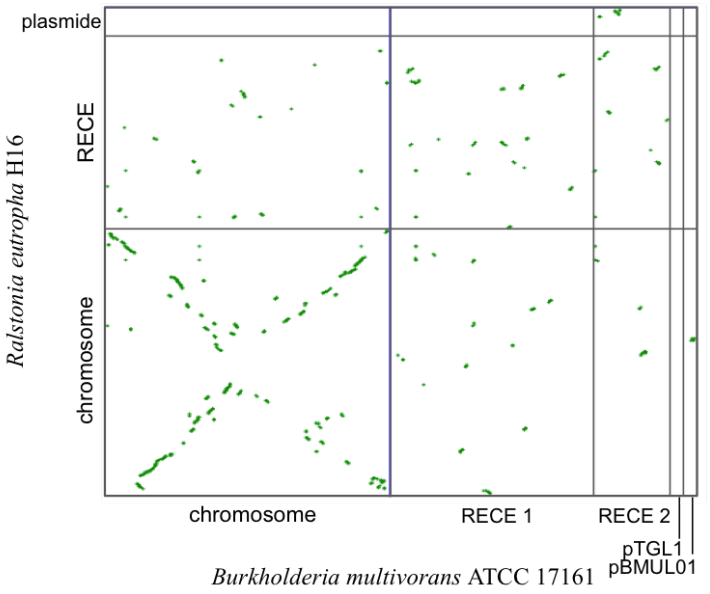
(A) *B. multivorans* ATCC 17616 (abscisse) *vs. B. bronchiseptica* 253 (ordonnée).



(B) *B. pseudomallei* 668 (abscisse) *vs. B. bronchiseptica* 253 (ordonnée).



(C) *B. multivorans* ATCC 17616 (abscisse) *vs. P. necessarius* STIR1 (ordonnée).



(D) *B. multivorans* ATCC 17616 (abscisse) *vs. R. eutropha* H16 (ordonnée).

FIGURE 8.9: Synténie entre *Burkholderia multivorans* ATCC 17616 et *Burkholderia pseudomallei* 668 et *Bordetella bronchiseptica* 253 (8.9a et 8.9b, respectivement), et entre *Burkholderia multivorans* ATCC 17616 et *Polynucleobacter necessarius* STIR1 (8.9c) et *Ralstonia eutropha H16* (8.9d).

TABLE 8.8: Valeurs de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) pour les réplicons du génome G de *Burkholderia multivorans* ATCC 17616 (8.8a) et de *B. pseudomallei* 668 (8.8b) par rapport au génome G_{ref} de *Bordetella bronchiseptica* 253, et pour les réplicons du génome G de *B. multivorans* ATCC 17616 par rapport aux génomes G_{ref} de *Polynucleobacter necessarius* STIR1 (8.8c) et *Ralstonia eutropha* H16 (8.8d).

(A) *B. multivorans* ATCC 17616 *vs. B. bronchiseptica* 253.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE1}	21
r_{RECE2}	23
r_{pTGL1}	0
$r_{pBMUL01}$	0

(B) *B. pseudomallei* 668 *vs. B. bronchiseptica* 253.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	19

(C) *B. multivorans* ATCC 17616 *vs. P. necessarius* STIR1.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE1}	9
r_{RECE2}	3
r_{pTGL1}	0
$r_{pBMUL01}$	0

(D) *B. multivorans* ATCC 17616 *vs. R. eutropha* H16.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{RECE}	r^{ref}_{pGH1}
r_{chr}	100	100	n.a.
r_{RECE1}	15	122	n.a.
r_{RECE2}	9	167	n.a.
r_{pTGL1}	21	0	n.a.
$r_{pBMUL01}$	0	0	n.a.

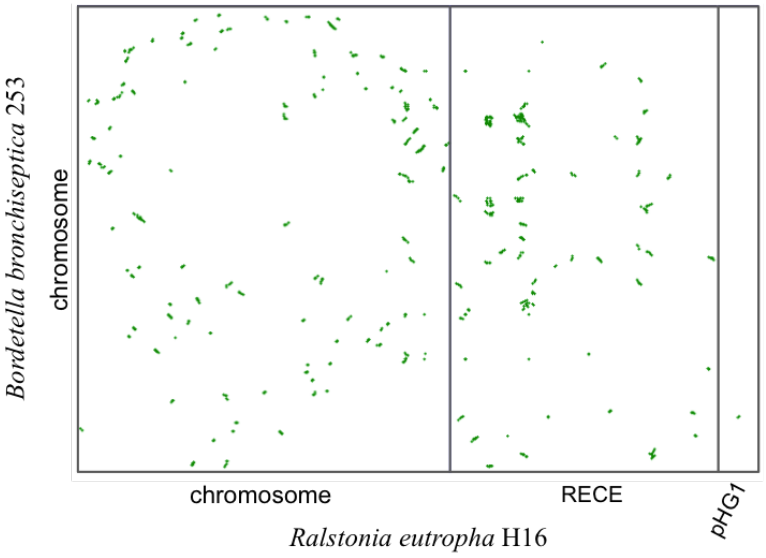
Les espèces du genre *Burkholderia* ont quasiment toutes des génomes multipartites. Il existe à ce jour une unique exception : le génome de *B. rhizoxinica*. Selon les espèces de *Burkholderia*, un ou deux RECE ont été identifiés. Ces réplicons sont généralement considérés comme étant issus de l'adaptation de mégaplasmides originels (*cf.* Chapitre 2, §2.3 et §2.5). Les réplicons des génomes de *Burkholderia* possèdent un haut taux d'échange de gènes par TGH [Maida et al., 2014]. Les duplications géniques en résultant interviennent non seulement aux niveaux inter-chromosomique ou inter-plasmidique mais aussi entre chromosome et plasmide [Passot et al., 2012]. Ces réarrangements sont proposés comme constituant un mécanisme fondamental dans l'évolution des génomes [Maida et al., 2014]. Enfin, il semble que des échanges inter-génomes ont lieu avec des espèces proches phylogéniquement [Maida et al., 2014].

Il est intéressant de constater que, malgré la nature hautement plastique des réplicons de *Burkholderia*, seulement **une faible synténie existe entre les RECE de *Burkholderia* et les chromosomes d'espèces proches phylogéniquement** en comparaison de la synténie existant entre chromosomes (Table 8.8). L'absence de ressemblance RECE/chromosome est confirmée par la comparaison avec le génome de *Polynucleobacter necessarius* STIR1 (Figure 8.9c et Table 8.8c). *P. necessarius* possède un génome réduit de par son écologie endosymbiotique et son chromosome a donc tendance à n'abriter que des gènes de type chromosomique et essentiels.

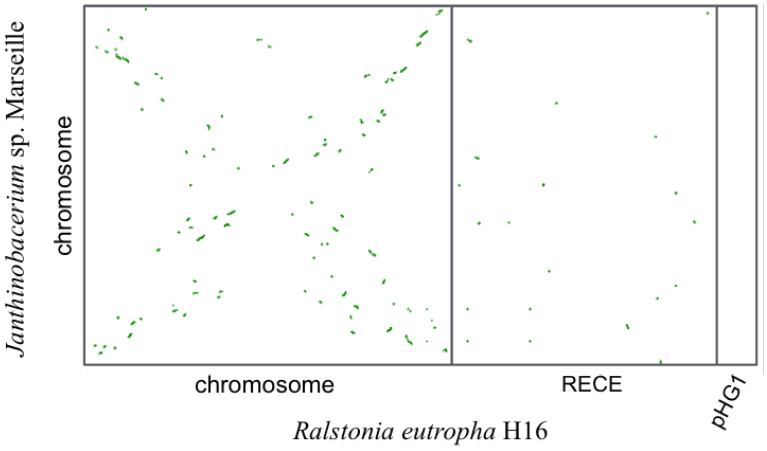
Enfin, la comparaison de *B. multivorans ATCC 17616* avec *Ralstonia eutropha H16*

(Figure 8.9d et Table 8.8d) montre une forte synténie entre les différents RECE, témoignant ainsi de leur origine commune. Les résultats mettent en évidence différents transferts entre RECE et chromosome spécifiques à *Ralstonia* ou à *Burkholderia*.

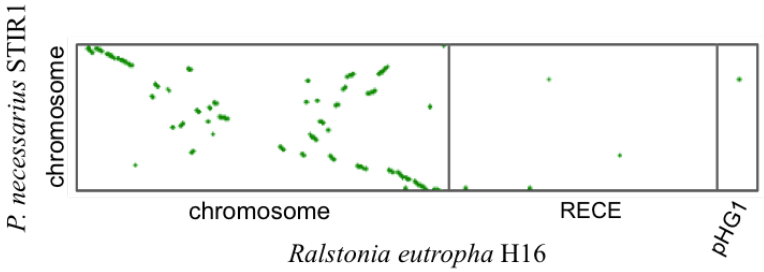
De façon surprenante, **le RECE de *R. eutropha* H16 possède de larges zones synténiques avec le chromosome de *Bordetella bronchiseptica* 253** (Figure 8.10a et Table 8.9a), et par contre, très peu avec les génomes de *Janthinobacterium* sp. Marseille (Figure 8.10b et Table 8.9b) et *Polynucleobacter necessarius* STIR1 (Figure 8.10c et Table 8.10c), qui sont phylogéniquement plus proches de *Ralstonia*.



(A) *R. eutropha* H16 (abscisse) *vs. B. bronchiseptica* 253 (ordonnée).



(B) *R. eutropha* H16 (abscisse) *vs. Janthinobacterium* sp. Marseille (ordonnée).



(C) *R. eutropha* H16 (abscisse) *vs. P. necessarius* STIR1 (ordonnée).

FIGURE 8.10: Synténie du génome de *Ralstonia eutropha H16* avec les génomes monopartites de *Bordetella bronchiseptica 253* (8.10a), *Janthinobacterium* sp. strain Marseille (8.10b), et *Polynucleobacter necessarius* STIR1 (8.10c).

TABLE 8.9: Valeurs de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) pour les différents réplicons du génome G de *Ralstonia eutropha* H16 par rapport aux génomes G_{ref} de *Bordetella bronchiseptica* 253 (8.9a), *Janthinobacterium* sp. Marseille (8.9b) et *Polynucleobacter necessarius* STIR1 (8.9c).

(A) *R. eutropha* H16 *vs. B. bronchiseptica* 253.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	71
r_{pHG1}	9

(B) *R. eutropha* H16 *vs. Janthinobacterium* sp. Marseille.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	17
r_{pHG1}	0

(C) *R. eutropha* H16 *vs. P. necessarius* STIR1.

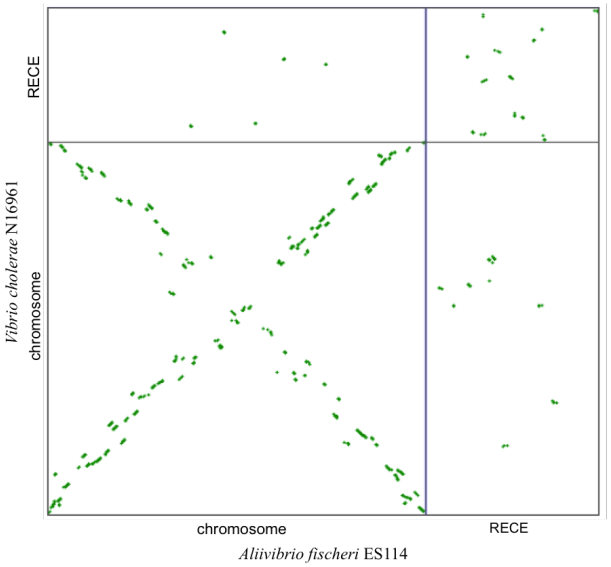
$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	4
r_{pHG1}	6

Des résultats similaires sont obtenus en comparant les génomes d'espèces additionnelles de *Bordetella* et de *Ralstonia/Cupriavidus* (résultats non montrés). Le fait cependant qu'une faible synténie est partagée entre le RECE de *R. eutropha* H16 et les génomes monopartites de *Janthinobacterium* et *Polynucleobacter* indiquerait un événement génomique spécifique au genre *Bordetella*. **En rapprochant la valeur de l'indice de synténie obtenue entre le RECE de *R. eutropha strain* H16 et le chromosome de *B. bronchiseptica* 253 à celles obtenues pour le génome de *Mesorhizobium*, on peut penser que le génome ancestral des *Bordetella* a intégré une partie des gènes du réplicon ancestral des RECE de *Ralstonia/-Cupriavidus*.** Cette hypothèse est à confirmer par une étude plus fine des génomes des *Bordetella*.

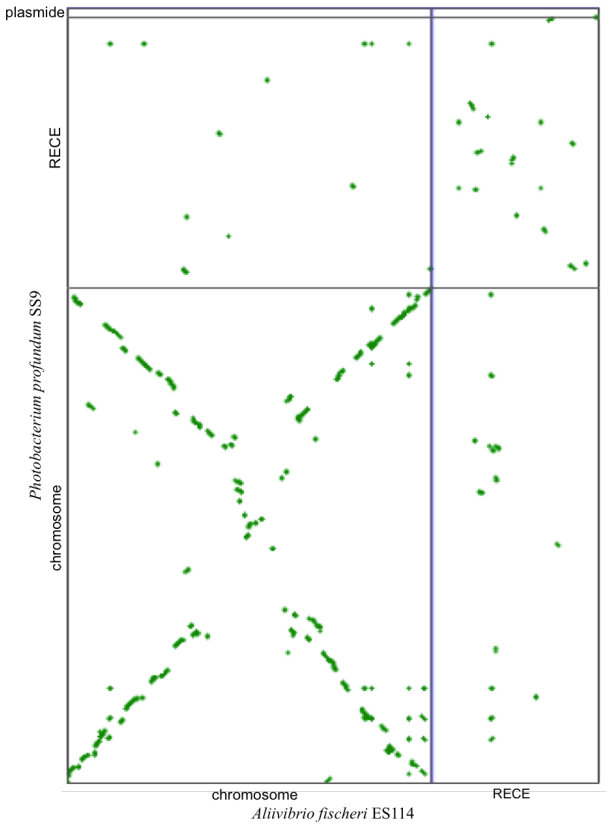
8.4 Génomes des Gammaprotéobactéries

Les génomes multipartites des Gammaprotéobactéries sont trouvés chez tous les membres (décrits à ce jour) des Vibrionales et chez deux *Pseudoalteromonas*, parmi les Alteromonadales : *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125 et *Pseudoalteromonas* sp. SM9913. Le génome d'*Aliivibrio fisheri* ES114 (Vibrionaceae, Vibrionales) est comparé aux génomes de *Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor N16961 (Vibrionaceae, Vibrionales),

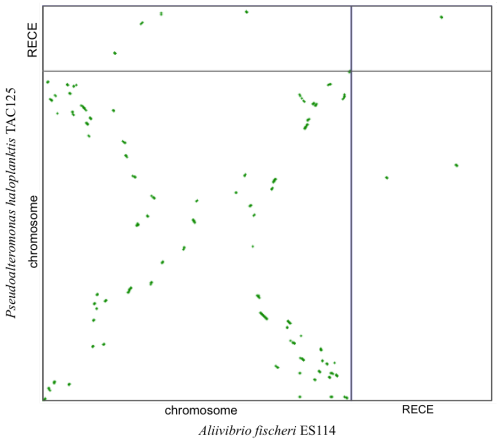
Photobacterium profundum SS9 (Photobacteriaceae,Vibrionales), *Shewanella amazonensis* SB2B (Shewanellaceae), et *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125 (Alteromonadaceae). En raison de la taille des génomes, Last est utilisé.



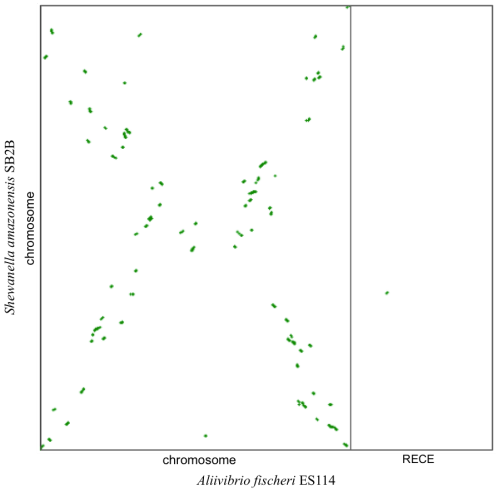
(A) *A. fischeri* ES114 (abscisse) *vs. V. cholerae* N16961 (ordonnée).



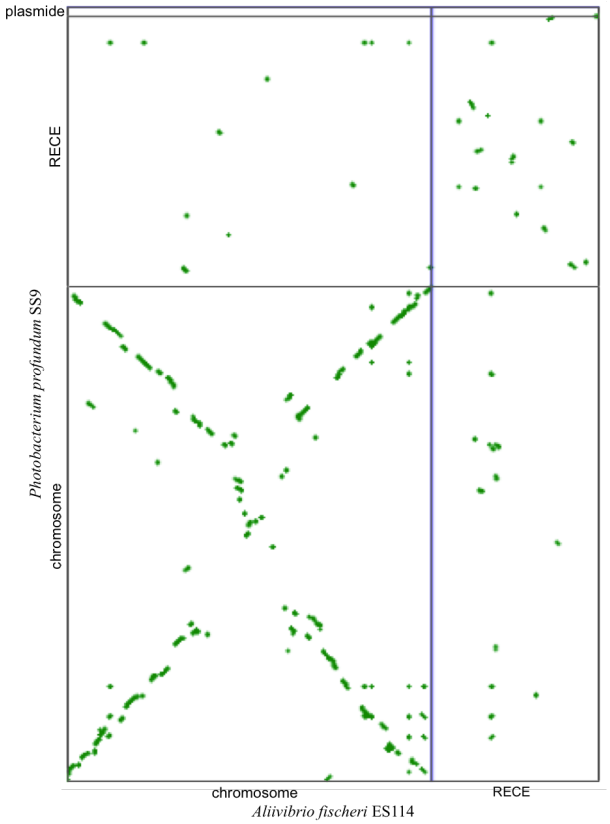
(B) *A. fischeri* ES114 (abscisse) *vs. P. profundum* SS9 (ordonnée).



(C) *A. fischeri* ES114 (abscisse) *vs. P. haloplanktis* TAC125 (ordonnée).



(D) *A. fischeri* ES114 (abscisse) *vs. Shewanella amazonensis* SB2B (ordonnée).



(E) *V. cholerae* N16961 (abscisse) *vs. P. profundum* SS9 (ordonnée).

FIGURE 8.11: Synténie entre *Aliivibrio fischeri* ES114 et *Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor N16961 (8.11a), *Photobacterium profundum* SS9 (8.11b), *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125 (8.11c) et *Shewanella amazonensis* SB2B (8.11d), et entre *Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor N16961 et *Photobacterium profundum* SS9 (8.11e).

TABLE 8.10: Valeurs de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) pour les réplicons du génome G d'*Aliivibrio fischeri* ES114 par rapport aux génomes G_{ref} de *Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor N16961 (8.10a), *Photobacterium profundum* SS9 (8.10b), *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125 (8.10c) et *Shewanella amazonensis* SB2B (8.10d, génome monopartite), et pour les réplicons de *Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor N16961 par rapport au génome de *Photobacterium profundum* SS9 (8.10e).

(A) *A. fischeri* ES114 *vs. V. cholerae* N16961.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{RECE}
r_{chr}	100	100
r_{RECE}	10	544

(B) *A. fischeri* ES114 *vs. P. profundum* SS9.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{RECE}	r^{ref}_{pPBPR1}
r_{chr}	100	100	n.a.
r_{RECE}	11	226	n.a.

(C) *A. fischeri* ES114 *vs. P. haloplanktis* TAC125.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{RECE}
r_{chr}	100	100
r_{RECE}	6	42

(D) *A. fischeri* ES114 *vs. S. amazonensis* SB2B.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	1

(E) *V. cholerae* N16961 *vs. P. profundum* SS9.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{RECE}	r^{ref}_{pPBPR1}
r_{chr}	100	100	n.a.
r_{RECE}	6	311	n.a.

Curieusement, **Il existe une synténie relativement plus forte entre les chromosomes et les RECE de *A. fisherii* et *P. profundum* par comparaison à *V. cholerae*** (Figures 8.11d et 8.11e), bien qu'ils soient phylogéniquement moins proches qu'*A. fisherii* et *V. cholerae*. Il semble donc que des phénomènes de transfert entre les chromosomes et les RECE des *Aliivibrio* et *Photobacterium* ont eu lieu récemment.

8.5 Génomes des Cyanobactéries

Deux génomes multipartites sont actuellement référencés chez les Cyanobactéries et appartiennent à deux ordres différents.

8.5.1 Analyse des Nostocales

Le génome multipartite d'*Anabaena* sp. 90 est comparé au génome monopartite de *Anabaena* sp. PCC 7120 (Figure 8.13 et Table 8.11). *blastn* est utilisé.

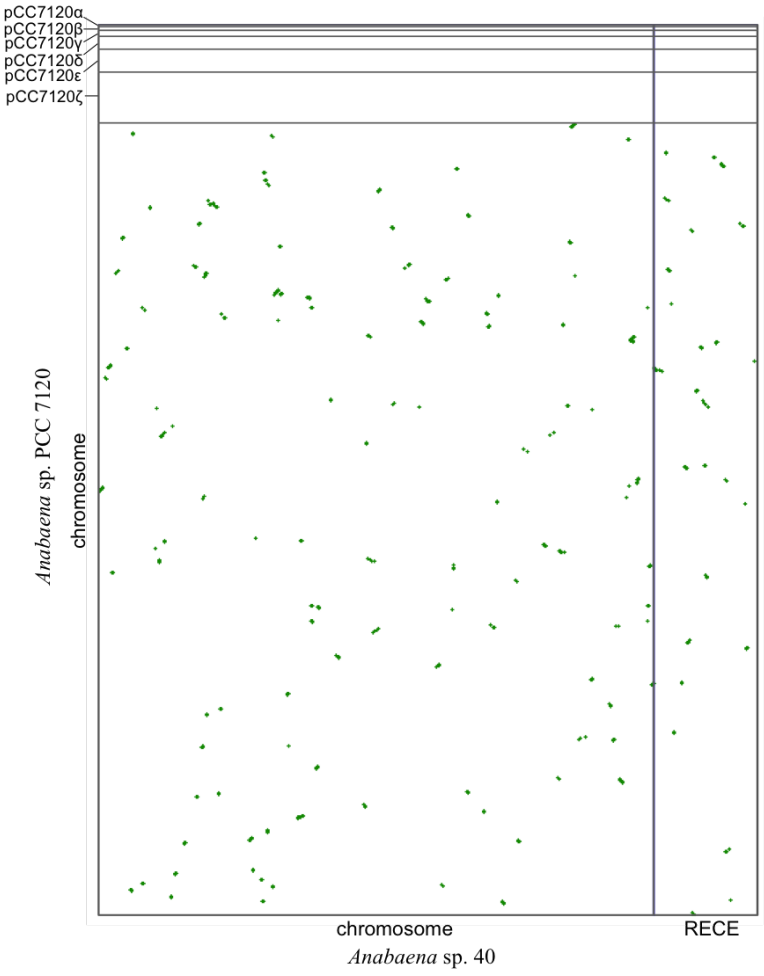


FIGURE 8.12: Synténie d'*Anabaena* sp. 90 (ordonnée) *vs.* *Anabaena* sp. PCC 7120 (abscisse).

TABLE 8.11: Valeurs de l'indice synténique de synténie S_G (éq. 8.1) pour les réplicons du génome G d'*Anabaena* sp. 90 par rapport au génome G_{ref} d'*Anabaena* sp. PCC 7120.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	$r^{ref}_{pCC7120\alpha}$	$r^{ref}_{pCC7120\alpha}$	$r^{ref}_{pCC7120\beta}$	$r^{ref}_{pCC7120\gamma}$	$r^{ref}_{pCC7120\delta}$	$r^{ref}_{pCC7120\epsilon}$	$r^{ref}_{pCC7120\zeta}$
r_{chr}	100	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
r_{RECE}	120	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Comme pour le génome multipartite d'*Asticcacaulis*, les zones de synténie entre le RECE d'*Anabaena* sp. 90 et le chromosome d'*Anabaena* sp. PCC 7120 sont relativement plus grandes qu'entre les chromosomes de ces deux espèces. Par ailleurs, le RECE d'*Anabaena* sp. 90 ne possède aucune région de synténie avec les plasmides d'*Anabaena* sp. PCC 7120. Enfin, malgré un signal synténique plus faible, **des résultats similaires ont été obtenus en comparant *Anabanea* avec des génomes monopartites de cyanobactéries plus distantes phylogéniquement : *Trichodesmium erythraeum* IMS101 et *Synechococcus elongatus* PCC 7942** (résultats non montrés).

8.5.2 Analyse des Chroococcales

Le génome multipartite de *Cyanothece* sp. ATCC 51142 est comparé au génome monopartite de *Cyanothece* sp. PCC 8801 (Figure 8.13 et Table 8.12). *blastn* est utilisé.

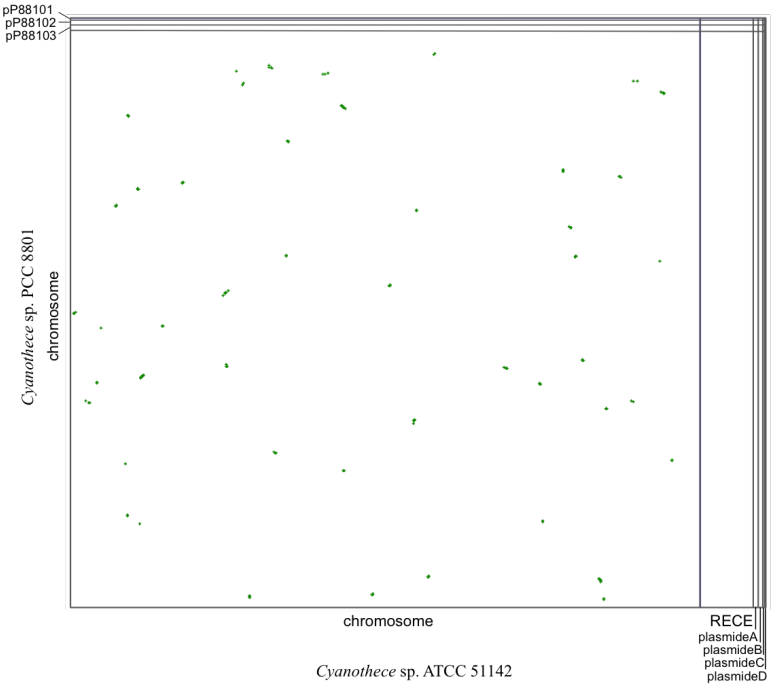


FIGURE 8.13: Synténie entre *Cyanothece* sp. ATCC 51142 (ordonnée) et *Cyanothece* sp. PCC 8801 (abscisse).

TABLE 8.12: Valeurs de l'indice synténique de synténie S_G (éq. 8.1) pour les réplicons du génome G de *Cyanothece* sp. ATCC 51142 par rapport au génome G_{ref} de *Cyanothece* sp. PCC 8801.

$G \diagdown G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	$r^{ref}_{pP880101}$	$r^{ref}_{pP880102}$	$r^{ref}_{pP880103}$
r_{chr}	100	n.a.	n.a.	n.a.
r_{RECE}	0	n.a.	n.a.	n.a.
$r_{plasmideA}$	0	n.a.	n.a.	n.a.
$r_{plasmideB}$	0	n.a.	n.a.	n.a.
$r^{ref}_{plasmideC}$	0	n.a.	n.a.	n.a.
$r^{ref}_{plasmideD}$	0	n.a.	n.a.	n.a.

Aucune synténie n'est detectée entre le RECE de *Cyanothece* sp. ATCC 51142 et le chromosome de *Cyanothece* sp. PCC 8801 ou ses plasmides. La synténie partagée entre les deux chromosomes est relativement faible pour des génomes de bactéries du même genre. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant d'autres génomes de *Cyanothece* spp. et *Acaryochloris marina* MBIC11017 (résultats non montrés). Les signaux synténiques étant très faibles, il est difficile de comparer les génomes de *Cyanothece* avec des génomes monopartites d'espèces plus distantes.

8.6 Génomes des Bacteroidetes

Deux génomes multipartites ont été identifiés parmi les *Prevotella*, espèces appartenant aux Bacteroidia, un des ordres de Bacteroidetes. Le génome multipartite de *P. intermedia* 17 a été comparé aux génomes monopartites de *P. ruminicola* 23, de *P. denticola* F0289 et de *Bacteroides fragilis* YCH46 (Figure 8.14 et Table 8.13). *blastn* a été utilisé. **Étrangement, le chromosome (présence de *dnaA*) de *P. intermedia* 17 est le plus petit des réplicons essentiels du génome**.

TABLE 8.13: Valeurs de l'indice synténique S_G (éq. 8.1) pour les réplicons du génome G de *Prevotella intermedia* 17 par rapport aux génomes G_{ref} de *P. ruminicola* 23 (8.13a), *P. denticola* F0289 (8.13b) et *Bacteroides fragilis* YCH46 (8.13c).

(A) *P. intermedia* 17 *vs. P. ruminicola* 23.

$G \setminus G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	153

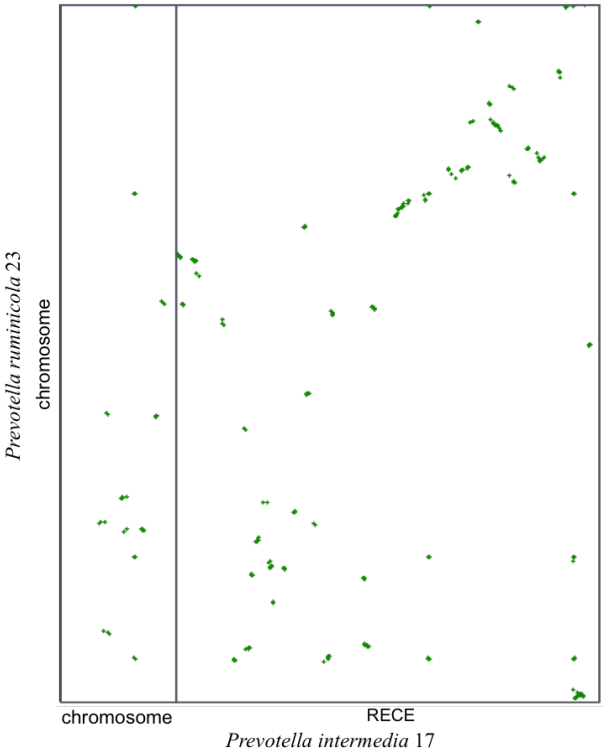
(B) *P. intermedia* 17 *vs. P. denticola* F0289.

$G \setminus G_{ref}$	r^{ref}_{chr}
r_{chr}	100
r_{RECE}	178

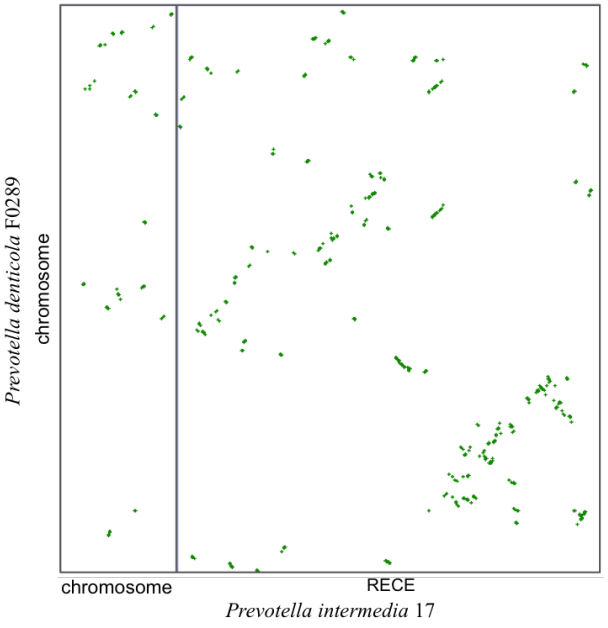
(C) *P. intermedia* 17 *vs. B. fragilis* YCH46.

$G \setminus G_{ref}$	r^{ref}_{chr}	r^{ref}_{pBFY46}
r_{chr}	100	n.a.
r_{RECE}	158	n.a.

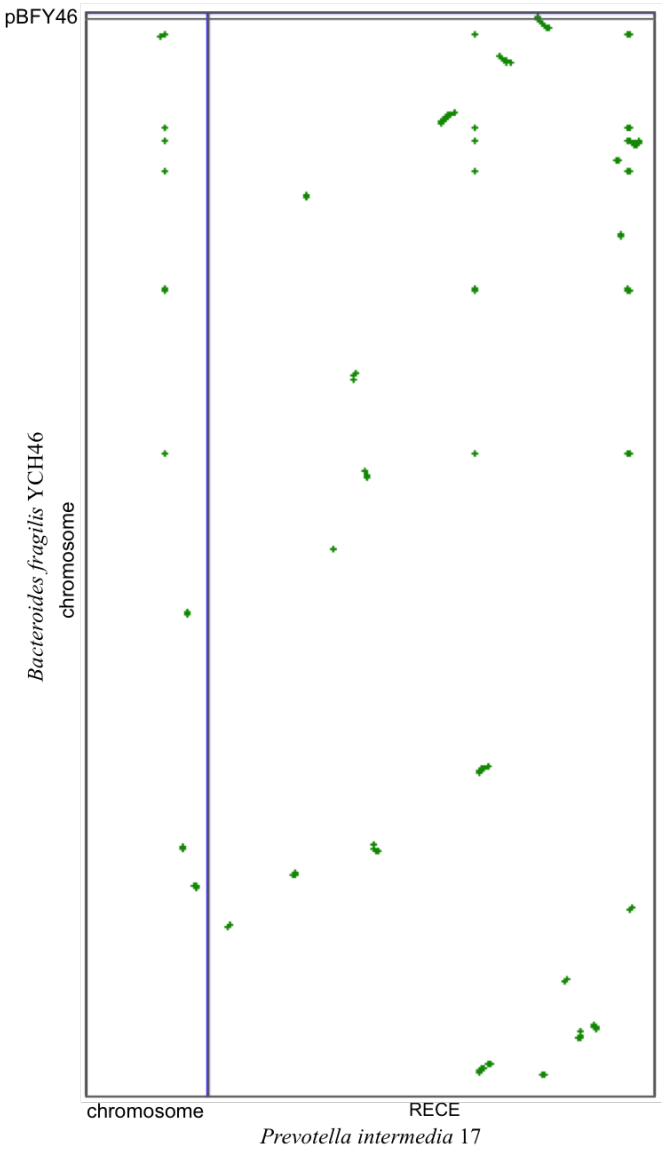
Dans cette configuration, le RECE de *P. intermedia* 17 présente la plus forte synténie avec les chromosomes des génomes monopartites comparés. Au contraire, le réplicon annoté dans RefSeq comme chromosome chez *P. intermedia* 17 se rapproche davantage des RECE décrits précédemment que des chromosomes authentiques (*i.e.*, ressemblant plus aux chromosomes). La synténie de ce "chromosome-RECE" de *P. intermedia* 17 s'avère cependant relativement importante en comparaison aux chromosomes et, de plus, **est conservée pour des génomes plus éloignés appartenant aux Bacteroidetes**. Toutefois, une interprétation définitive n'est pas possible compte tenu du peu de zones de synténie conservées entre génomes du même genre (*Prevotella*).



(A) *P. intermedia* 17 (abscisse) *vs. P. ruminicola* 23 (ordonnée).



(B) *P. intermedia* 17 (abscisse) *vs. P. denticola* F0289 (ordonnée).



(c) *P. intermedia* 17 (abscisse) *vs. B. fragilis* YCH46 (ordonnée).

FIGURE 8.14: Synténie entre *Prevotella intermedia* 17 et *P. ruminicola* 23 (8.14a), *P. denticola* F0289 (8.14b), *Bacteroides fragilis* YCH46 (8.14c).

8.7 Discussion

Cette étude des synténies des génomes multipartites souligne les différences entre RECE et plasmides. **Les RECE des génomes multipartites possèdent, avec les chromosomes des espèces phylogéniquement proches, des taux de synténie plus importants que les plasmides** (*cf.* résultats pour les plasmides d'*Asticcacaulis*, *Anabaena*, *Sphingobium*, *Dinoroseobacter* et *Burkholderia*). Cette constatation est compatible avec soit une formation des RECE à partir de plasmides "enrichis" en gènes du chromosome par transfert(s) intra-génomique(s), soit une stabilisation sous forme de

réplicon d'un fragment de chromosome (*cf.* Chapitre 2, §2.5). Cette observation a aussi été retrouvée dans le cas de certains plasmides que nous avons identifiés comme de potentiels RECE (notamment ceux de *Ruegeria* sp. TM1040 et d'*Azospirillum brasilense* Sp245) parmi les plasmides (*cf.* Chapitre 7), ce qui renforce l'hypothèse d'essentialité de ces réplicons.

Cependant, la structure génomique des RECE diverge plus rapidement que celle des chromosomes [Bavishi et al., 2010]. Les taux de synténie entre RECE et chromosomes ont donc été comparés pour des espèces ayant divergé à différents âges (sur la base de leurs relations phylogéniques). Pour de nombreux génomes multipartites, le degré de synténie relatif des RECE par rapport à celui des chromosomes s'atténue lorsque les génomes multipartites sont comparés aux génomes de plus en plus éloignés phylogéniquement. Les génomes multipartites des Vibrionales et des Burkholderiales en sont des exemples typiques. La structure génomique de ces espèces étant bien documentée (*cf.* Chapitre 2, Table 2.2), nos résultats confirment l'origine plasmidique des RECE présents dans ces groupes de bactéries.

L'étude des RECE des Rhizobiales, lignée également très étudiée, permet de rapprocher les synténies observées entre réplicons à différents événements génétiques : intégration du plasmide ancestral aux RECE, divergences évolutives entre les différents RECE et perte du plasmide ITR originel (ce chapitre, §8.2.3). De façon similaire, les résultats obtenus pour les RECE de *Rhodobacter* et de *Sphingobium* suggèrent que les deux espèces ont été soumises aux mêmes phénomènes génomiques.

Cependant, dans d'autres cas, *Asticcacaulis, Anabaena, Paracoccus et Prevotella*, le signal synténique entre RECE et chromosomes de ces espèces est relativement maintenu et important pour des espèces distantes. Ces RECE semblent de plus posséder une synténie relative (mesurée par l'indice synténique) supérieure à celles des autres RECE étudiés. Pour les RECE d'*Asticcacaulis* et d'*Anabaena*, on constate que la taille relative des régions synténiques des RECE avec les chromosomes d'espèces plus ou moins proches est plus importante que dans le cas de comparaisons entre chromosomes. **Ces RECE sont donc en contradiction avec les processus génomiques communément utilisés pour caractériser les génomes multipartites :**

- Une synténie conservée entre RECE et chromosome contredit l'hypothèse selon laquelle les RECE sont soumis à une évolution plus rapide que les chromosomes, et souligne la conservation et l'importance fonctionnelle de certaines régions de ces RECE.
- Une synténie importante du RECE, voire plus importante relativement que pour le chromosome, avec les chromosomes d'espèces mono- ou multipartites est peu compatible avec l'hypothèse d'"enrichissement" d'un plasmide par transfert(s) intra-génomique(s). Elle est par contre plus cohérente avec celle d'une coupure du chromosome de l'espèce monopartite ancestrale. La structure des régions synténiques des réplicons d'*Asticcacaulis* laisse, de plus, penser que son chromosome et son RECE sont complémentaires, témoignant ainsi d'une scission originelle.

Les taux de variation des régions synténiques entre réplicons sont spécifiques à chaque groupe bactérien. Même si les RECE des Burkholderiales et des Vibrionales découlent vraisemblablement des mêmes processus génomiques, le taux de synténies entre leurs RECE et les chromosomes d'espèces monopartites est plus faible pour les RECE des Vibrionales témoignant de mécanismes génomiques spécifiques à ce groupe bactérien (évolution plus rapide du RECE, transferts intra-génomiques plus rares...).

Les scores de l'indice synténique (éq. 8.1) peuvent refléter des artefacts génomiques et doivent être interprétés avec prudence. Le score élevé obtenu pour la comparaison du RECE de *Sphingobium* avec le chromosome de *Caulobacter* (Table 8.5a) est fortement influencé par la faible synténie observée entre les deux chromosomes et par la petite taille du RECE comparativement à celle du chromosome, et ne témoigne pas forcément d'une conservation de la synténie chez le RECE.
Enfin, chez certains groupes d'espèces telles que les cyanobactéries, les signaux de synténie inter-génomes sont trop faibles pour être interprétés. Chez d'autres groupes bactériens, trop peu de génomes sont actuellement disponibles pour permettre une comparaison cohérente. La confirmation des tendances mises en lumière par ces premiers résultats requiert une étude globale approfondie de la synténie inter-génomes avec, pour chaque catégorie de réplicons, un nombre de génomes.

Chapitre 9

Discussion générale

9.1 Méthodologies et principaux résultats

Les analyses des chapitres 5, 6 et 7 ont permis de mettre en évidence et de caractériser des biais entre les réplicons, selon leur type (chromosome, plasmide ou RECE), ou entre génomes mono- et multipartites, par rapport à leurs STIG (Figure 9.1).

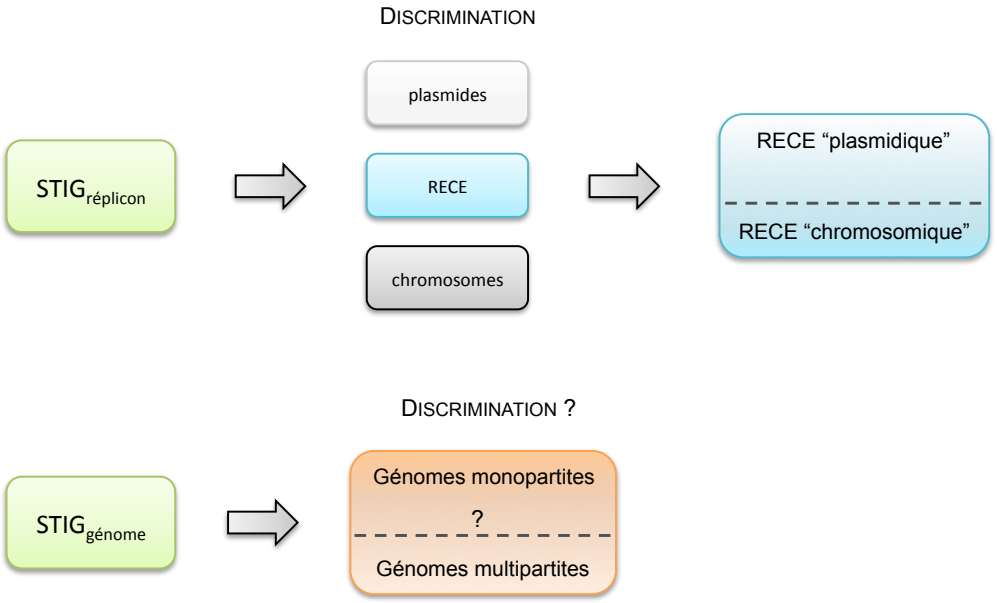


FIGURE 9.1: Synthèse des résultats.

Ces biais ont été établis sur la base d'unités structurales, les clusters de protéines homologues, et fonctionnelles, par le choix des protéines selon leurs liens avec les STIG. Bien que la discrimination entre RECE, chromosomes et plasmides soit nette, celle entre génomes mono- et multipartites est plus floue. Parmi les RECE, différents types de biais sont observés : un biais fort caractérisé par la présence de nombreux gènes de type chromosomique, notamment détectable pour les RECE de *Prevotella, Anabaena, Asticcacaulis* et *Paracoccus*, et un biais moins marqué en comparaison des distributions

des gènes des STIG des plasmides, observable en particulier pour les RECE de *Deinococcus, Leptospira* et *Cyanothece*. Enfin, les critères fonctionnels (*i.e.*, les annotations) semblent permettre une meilleure discrimination que les critères structuraux (*i.e.*, les clusters de protéines homologues), suggérant que **les RECE sont mieux définis par les fonctionnalités de leurs STIG que par l'histoire évolutive de leurs gènes**.

9.1.1 Implications de la discrimination des RECE par les STIG

La présence sur un RECE d'un gène supplémentaire codant une fonction donnée a plusieurs implications possibles quant au rôle et au devenir de ce gène. Par exemple, un gène sur un RECE peut être soumis à de contraintes évolutivess moins fortes que sur le chromosome et ainsi, acquérir une nouvelle fonction plus facilement au sein de l'organisme (*cf.* Chapitre 2 §2.6). Un biais en gènes chromosomiques sur un RECE peut alors d'une part, être la conséquence d'échanges génomiques favorisés par la cohabitation durable entre RECE et chromosome et, d'autre part, refléter un mécanisme évolutif spécifique des génomes multipartites bactériens. Un biais en gènes plasmidiques sur les RECE, par rapport aux chromosomes, peut refléter les origines plasmidiques des RECE. Cependant, l'intégration des RECE dans le génome stable requiert le développement de mécanismes génétiques supplémentaires, dont certains ont déjà été caractérisés (*cf.* Chapitre 2 §2.4). Ainsi, **on peut légitimement se demander si les biais observés en gènes des STIG présents sur les RECE sont des conséquences des origines évolutives de ces éléments génomiques et de leur cohabitation avec le génome stable, ou bien reflètent l'adaptation des mécanismes des STIG des génomes multipartites permettant l'intégration des RECE dans le cycle cellulaire**. Ci-dessous sont donnés divers arguments en faveur de cette seconde hypothèse :

- Des biais en gènes essentiels sur un ensemble de RECE ont déjà été caractérisés mais, contrairement aux gènes des STIG, aucune tendance globale n'a été identifiée [Harrison et al., 2010; Harrison, 2011].
- Il existe des mécanismes d'adaptation fonctionnelle communs à des génomes multipartites provenant de différentes lignées bactériennes, tels que l'adaptation du système *parABS* chez les Burkholdériales et chez *V. cholerae* (*cf.* Chapitre 2 §2.4) mais aussi chez certains plasmides des Rhizobiales, qui possédent un système *repABC* singulier. Ces systèmes sont présents de facon très majoritaire sur des mégaplasmides à bas taux de copies ayant un rôle important dans la *fitness* des cellules ainsi que sur certains RECE [Cervantes-Rivera et al., 2011; Petersen et al., 2013]. Il est alors raisonnable de supposer que ces systèmes contribuent à la stabilisation des réplicons accessoires dans le génome. Nos analyses permettent d'identifier un biais significatif en gènes codant des fonctions annotées *parA/parB* (*cf.* Chapitre 6 §6.4.3). Cette caractéristique est par exemple retrouvée sur les RECE des *Leptospira* ou de *Deinococcus* (*cf.* Chapitre 5 §5.3.2.1), laissant supposer que l'adaptation des systèmes *parABS*, ou de manière plus générale des systèmes de partition, est une condition *sine qua non* de la stabilisation des réplicons.
- Certains gènes ayant des annotations telles que celles correspondant aux initiateurs de la réplication chromosomique *dnaA*, ou encore à *ftsZ*, sont présents de façon quasi ubiquiste sur les chromosomes. Au contraire, les gènes codant pour les réplicateurs plasmidiques Rep se trouvent de facon très minoritaire sur les chromosomes. Ces

biais suggèrent alors que la présence de gènes des STIG sur un réplicon bactérien sont liés à des mécanismes des STIG spécifiques.

- Les chromosomes peuvent être classés selon la taxonomie de leur hôte en utilisant des marqueurs génétiques de type ARNr reflétant l'évolution verticale de ces réplicons. Un groupe taxonomique de chromosomes (par exemple une espèce) reflète alors les caractéristiques fonctionnelles et structurales communes de ces génomes. Contrairement aux chromosomes, les plasmides représentent des unités génomiques fonctionnelles et structurales qui sont soumises fortement aux THG et pour lesquelles il est plus difficile de trouver des critères génétiques de classification. Il a été suggéré qu'une partie des gènes des STIG, les recombinases, les systèmes de partition des réplicons et d'initiation de la réplication (*cf.* Chapitre 1 et Chapitre 2 §2.7.2), présents sur les plasmides pouvaient servir à classer ces réplicons dans différentes classes taxonomiques et fonctionnelles. Ces propositions se trouvent confirmées par les résultats des analyses de clustering où différents groupes de plasmides, liés à la taxonomie, sont retrouvés (*cf.* §2.7.2).

9.1.2 Études complémentaires

- Les biais des STIG mis en évidence et caractérisés dans cette étude ont révélé certains phénomènes qu'il est nécessaire de caractériser *via* des analyses complémentaires.
  - L'inclusion de davantage de fonctions liées directement ou indirectement aux STIG permettrait d'une part de mieux caractériser les génomes de certaines espèces pour lesquelles les modèles des STIG sont encore incompris et incomplets. D'autre part, certaines fonctions indirectes des STIG, telles que les réplicases ou les systèmes de conjugaison, n'ont pas été prises en considération dans notre étude. Les inclure dans un second temps peut apporter des éléments supplémentaires de comparaison. Enfin, l'inclusion des gènes liés au génome-cœur peut aussi permettre de comparer les biais pour ces gènes avec ceux observés pour les seuls STIG.
  - De même que pour à l'analyse des réplicons par la recherche d'homologues des STIG, il semble pertinent d'inclure dans l'analyse les motifs structurels dont le rôle est lié aux STIG (*cf.* Chapitre 1 §1.3.2). Cependant, l'identification et l'annotation de motifs soulèvent des difficultés techniques, et une expertise spécifique dans la détection de motifs est nécessaire du fait de leur taille réduite ($\simeq 50pb$ généralement) et de leur variabilité. Dans l'objectif de caractériser les sites *dif* des RECE des *Prevotella*, des analyses ont été menées parallèlement sans succès. En utilisant les sites *dif* déjà caractérisés de génomes d'espèces proches, il nous a été impossible d'identifier avec certitude les positions exactes des sites *dif* sur ces réplicons (résultats non montrés).
  - La structure de la séquence *ori* d'origine de réplication des réplicons bactériens organisée en interne en motifs fonctionnels et, sur le réplicon, à proximité de certains gènes reflète le type du réplicon (*cf.* Chapitre 1 §1.4.1.1). Inclure ces données dans l'analyse permettrait d'obtenir des paramètres supplémentaires liés à la stabilisation des réplicons dans le génome.

L'ensemble de ces études complémentaires peuvent alors servir à construire un modèle mixte, fondé sur des caractéristiques fonctionnelles et structurales, qui permettrait de mieux caractériser les réplicons bactériens.

- Par ailleurs, l'analyse de synténie du Chapitre 8 révèle certaines spécificités de la structure des RECE. Une analyse globale de synténie sur l'ensemble des réplicons bactériens devrait permettre de les affiner et de les caractériser précisément.
- Enfin, les analyses des Chapitres 3 et 7 montrent qu'il existe un biais des STIG présents entre génomes monopartites et génomes multipartites. Ces différences impliquent notamment des gènes liés à la régulation (de type *iciA* et *lrp*). Des études complémentaires, expérimentales ou analytiques, sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer l'importance de ces fonctionnalités et avancer dans la connaissance des processus cellulaires.

9.2 Remise en cause des hypothèses sur la nature des chromosomes secondaires

Bien que le concept de *chromid* soit intéressant pour décrire une partie des RECE (chez les Protéobactéries), différentes exceptions et contre-exemples existent.
Le critère d'identification du biais nucléotidique n'est pas universellement vrai. Chez *Cyanothece*, le RECE linéaire a un pourcentage en G+C de 38.6% comparé aux 37.9% du chromosome et 38.6%, 41.5%, 38.1% et 37.0% des plasmides additionnels [Welsh et al., 2008]. De même, le RECE de *Thermobaculum terrenum* a un pourcentage en G+C de 64% par opposition aux 48% du chromosome [Kiss et al., 2010]. Dans un dernier temps, le modèle du *chromid* n'autorise pas d'autre hypothèse évolutive que l'hypothèse **H2**, qui décrit l'apparition des RECE *via* l'enrichissement de plasmides originels (*cf.* Chapitre 2 §2.5).
Bien que des cas de formation de RECE relevant de l'hypothèse **H1**, expliquant la formation de RECE par la scission d'un chromosome originel, n'aient pas été formellement montrés, des données expérimentales de réarrangement génomique indiquent que cette modalité ne peut être rejetée. Le génome de *B. cereus* peut exister en un unique et large chromosome ou sous la forme d'un chromosome plus petit et de réplicons additionnels correspondant à des fragments du chromosome principal [Carlson and Kolsto, 1994]. Inversement, il a été montré que des réplicons accessoires peuvent intégrer le chromosome chez *S. meliloti* [Guo et al., 2003]. Les résultats concernant l'analyse par les STIG ainsi que les analyses de synténie des génomes d'*Asticcacaulis*, de *Deinococcus*, de *Prevotella* et d'*Anabaena* contrastent fortement avec les résultats obtenus avec les génomes multipartites "classiques", les plus étudiés et mieux caractérisés tels que ceux des Vibrionales et des Burkholdériales, et laissent envisager qu'ils sont issus d'un mécanisme de formation, autre que **H2**, compatible avec **H1**.
Enfin, étant donné que les génomes présentant des RECE sont disséminés dans l'ensemble du domaine bactérien, **il est probable que les apparitions des génomes multipartites dans les différentes lignées bactériennes sont le fruit d'événements évolutifs distincts**. Il est alors raisonnable de concevoir qu'au moins un organisme bactérien a acquis un second chromosome selon une autre modalité que celle proposée par l'hypothèse **H2**.

La formation d'un RECE peut ne pas impliquer les plasmides comme vecteurs de réplicons additionnels. Le modèle du *chromid* développé par Harisson *et al.* n'est pas applicable dans l'ensemble des cas. La terminologie de "chromosome secondaire" est ainsi plus adaptée car elle ne préjuge pas d'un mode de formation particulier des RECE. Cependant, elle laisse présupposer qu'il existe un chromosome principal formé antérieurement aux RECE. Dans le cas de la formation de RECE selon les modalités de l'hypothèse **H1**, cette appellation n'est pas applicable car les deux chromosomes ont été formés de facon simultanée, lors de la scission du chromosome originel. La terminologie de **néo-chromosomes** apparaît alors mieux adaptée pour décrire les RECE et chromosome ainsi formés car elle place sur un pied d'égalité l'ensemble des réplicons essentiels néo-formés du génome.

9.3 Origine des biais de distribution des gènes des STIG

Plusieurs mécanismes génétiques peuvent être envisagés pour expliquer la singularité des distributions des gènes des STIG sur les RECE. Le résultats présentés dans le Chapitre 8 permettent de proposer des éléments de réponse.

- **Transfert latéral intra-génomique.** Ces mécanismes impliquent que les RECE ont acquis des gènes des chromosomes ou des plasmides *via* un échange intra-génomique et que le gène transféré du réplicon "donneur" est présent *uniquement* sur le RECE. Ces phénomènes ont été décrits pour les génomes multipartites des *Burkholderia* et des Rhizobiales notamment (*cf.* Chapitre 8 §8.2.3 et §8.3).
- **Duplication suivie de transfert intra-génomique.** Ce mécanisme est similaire au précédent mais une copie du gène des STIG présent sur le RECE est aussi présent sur le réplicon "donneur", de façon analogue au mécanisme de paralogie. La présence d'une copie supplémentaire de gène annoté *hfq* sur les RECE des *Burkholderia* a été rapportée (*cf.* Chapitre 6 §6.4.3).
- **Coupure du réplicon.** Ce mécanisme implique la coupure d'un réplicon originel donnant naissance à deux réplicons fonctionnels. L'acquisition de STIG fonctionnels pour chacun des deux nouveaux réplicons passe par l'intégration de modules génétiques externes, par exemple plasmidiques. Il n'existe pas actuellement de recensement et de description précise de ce type de formation de réplicon chez les bactéries. Néanmoins, un tel mécanisme a été suggéré par divers auteurs (*cf.* Chapitre 2 §2.5), et *in vitro* chez *B. cereus*, le chromosome a été expérimentalement scindé en deux réplicons stables [Itaya and Tanaka, 1997]. Le fort biais en gènes des STIG observés sur certains RECE ainsi que les résultats des analyses de synténie (Chapitre 8) font supposer que les RECE de *Prevotella, Paracoccus, Asticcacaulis* et *Anabaena* ont été formés selon cette modalité.
- **Transfert latéral inter-génomique.** L'acquisition de gènes des STIG étrangers au génome *via* des THG est un mécanisme à l'origine des biais observés sur les RECE. Une partie des gènes présents sur un réplicon extra-chromosomique d'*Azospirillum brasilense* CBG497 caractérisés comme potentiels RECE, sont des orthologues de gènes de génomes d'espèces, genres ou phylum différents (xénologues), dont deux codent une transposase [Acosta-Cruz et al., 2012].

- **Fusion de deux réplicons.** Dans certains cas, un réplicon peut s'intégrer au sein d'un autre. Ces observations ont été faites *in vitro*, chez *E. coli* [Bernander et al., 1991] par exemple et *in vivo* où il a notamment été reporté que certains RECE pouvaient intégrer de facon stable le chromosome [Guo et al., 2003]. Récemment, il a été montré *in vitro* que la réplication du RECE de *Vibrio cholerae* sans l'intervention de Dam et RtcB est possible par la fusion du RECE avec le chromosome, la réplication s'effectuant *via* la machinerie moléculaire du chromosome [Val et al., 2014].

9.4 Proposition d'un modèle moléculaire d'origine des néochromosomes

On peut alors supposer que ces différents mécanismes génétiques sont grandement impliqués dans la diversification des STIG chez les réplicons bactériens. Ils peuvent par exemple contribuer à la *replicon takeover hypothesis*, selon laquelle un réplicon accessoire peut rendre fonctionnelle sa machinerie réplicative par intégration au sein d'un autre réplicon, chromosome ou plasmide [McGeoch and Bell, 2008]. Par exemple, l'intégration *in vitro* d'un plasmide R1 au sein du chromosome d'*E. coli* a pu rendre inutile l'action de DnaA, la réplication se faisant *via* l'origine et les initiateurs du plasmide intégré [Bernander et al., 1991]. On peut aussi rapprocher de cette hypothèse le cas des réplicons contenant de multiples origines de réplication actives (ou plus exactement, des éléments génomiques à multiple réplicons), comme par exemple chez certains plasmides (*cf.* §1.2) qui bénéficient ainsi d'un large spectre d'hôtes [Toukdarian, 2004].
Des mécanismes de régulation sont à l'oeuvre entre le chromosome et le mégaplasmide chez *Streptomyces clavuligerus* (Actinobactéries) et font vraisemblablement intervenir des protéines plasmidiques héritées du chromosome *via* des mécanismes de recombinaison ou de transposition [Medema et al., 2010]. Le taux élevé de gènes de type *recA*, codant pour une protéine impliquée dans la réparation de l'ADN, dans le génome d'*Acaryochloris marina* (Cyanobactéries) a probablement contribué à l'expansion de son génome, ces gènes étant apparus par duplication et/ou THG [Swingley et al., 2008]. Enfin, un dernier exemple intéressant est l'hypothèse selon laquelle certains systèmes de conjugaison seraient d'abord apparus chez les Protéobactéries puis auraient été diffusés horizontalement dans l'ensemble des lignées bactériennes ainsi que chez les Archées [Guglielmini et al., 2013]. En particulier, TraB, protéine appartenant aux systèmes de sécrétion de type IV, et FtsK, protéine majeure du fonctionnement cellulaire liant la réplication des réplicons à la division cellulaire, dériveraient d'une protéine ancestrale commune [Vogelmann and Ammelburg, 2011].
La distribution des gènes des STIG sur les réplicons bactériens forment ainsi un marqueur pertinent de la stabilisation et de l'intégration des réplicons dans le génome bactérien et témoigne des spécificités des réplicons. Le passage d'une architecture génomique monopartite à une architecture multipartite requiert des STIG spécifiques, que notre étude des caractéristiques discriminantes des RECE a mis en évidence. En considérant l'ensemble des génomes, il semble de plus que le bon fonctionnement des génomes multipartites par rapport aux génomes monopartites

réclame le soutien de gènes supplémentaires, impliqués dans la régulation (régulateurs de type *iciA* ou *lrp*) ou intervenant dans la partition.

9.5 Continuité du matériel génomique

L'exemple de la propagation de systèmes de conjugaison à travers l'ensemble des lignées bactériennes à partir d'un système originel limité initialement à un seul groupe d'espèce illustre bien la notion de continuité du matériel génomique. Certains indices génomiques montrent que des protéines similaires liées aux STIG, vraisemblablement héritées de protéines ancestrales communes, existent chez les Archées, Eucaryotes et Bactéries [McGeoch and Bell, 2008]. **Parallèlement à l'évolution des systèmes génétiques, l'étude des réplicons bactériens permet de mettre en avant la continuité du matériel génomique.** Chez les réplicons de *B. subtilis* ainsi que dans d'autres génomes bactériens, des mégaplasmides ont été formés à partir de la fusion de petits plasmides, ce mécanisme pouvant être une cause majeure de formation de mégaplasmide chez les bactéries [Zheng et al., 2013]. Il existe alors non seulement une plasticité génétique des réplicons mais aussi de leur degré de stabilisation dans le génome. Tout comme plasmides et chromosomes, les RECE et néo-chromosomes sont des espèces génomiques marqueurs de processus spécifiques d'intégration et de complexification (ou *dés*intégration et réduction) des génomes bactériens.

Bibliographie

Acosta-Cruz, E., F. Wisniewski-Dyé, Z. Rouy, V. Barbe, M. Valdés, and P. Mavingui (2012). Insights into the 1.59-Mbp largest plasmid of *Azospirillum brasilense* CBG497. *Archives of microbiology 194*(9), 725–736.

Agrawal, R. and R. Srikant (1994). Fast algorithms for mining association rules. In *Proceedings of the 20th Very Large Data Bases (VLDB) International Conference, Santiago, Chile*, Volume 1215, pp. 487–499.

Allardet-Servent, A., S. Michaux-Charachon, E. Jumas-Bilak, L. Karayan, and M. Ramuz (1993). Presence of one linear and one circular chromosome in the *Agrobacterium tumefaciens* C58 genome. *Journal of Bacteriology 175*(24), 7869–7874.

Altschul, S. F., W. Gish, W. Miller, E. W. Myers, and D. J. Lipman (1990). Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology 215*(3), 403–410.

Altschul, S. F., T. L. Madden, A. A. Schäffer, J. Zhang, Z. Zhang, W. Miller, and D. J. Lipman (1997). Gapped BLAST and PSI-BLAST : a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Research 25*(17), 3389–3402.

Amadou, C., G. Pascal, S. Mangenot, M. Glew, C. Bontemps, D. Capela, S. Carrère, S. Cruveiller, C. Dossat, A. Lajus, et al. (2008). Genome sequence of the β-rhizobium *Cupriavidus taiwanensis* and comparative genomics of rhizobia. *Genome Research 18*(9), 1472–1483.

Andreopoulos, B., A. An, X. Wang, and M. Schroeder (2009). A roadmap of clustering algorithms : finding a match for a biomedical application. *Briefings in Bioinformatics 10*(3), 297–314.

Apeltsin, L., J. H. Morris, P. C. Babbitt, and T. E. Ferrin (2011). Improving the quality of protein similarity network clustering algorithms using the network edge weight distribution. *Bioinformatics 27*(3), 326–333.

Arlot, S. and A. Celisse (2010). A survey of cross-validation procedures for model selection. *Statistics Surveys 4*, 40–79.

Ashburner, M., C. A. Ball, J. A. Blake, D. Botstein, H. Butler, J. M. Cherry, A. P. Davis, K. Dolinski, S. S. Dwight, J. T. Eppig, M. A. Harris, D. P. Hill, L. Issel-Tarver, A. Kasarskis, S. Lewis, J. C. Matese, J. E. Richardson, M. Ringwald, G. M. Rubin, and G. Sherlock (2000). Gene ontology : tool for the unification of biology. *Nature Genetics 25*(1), 25–29.

Azam, T. A. and A. Ishihama (1999). Twelve species of the nucleoid-associated protein from *Escherichia coli*. Sequence recognition specificity and DNA binding affinity. *Journal of Biological Chemistry 274*(46), 33105–33113.

Baek, J. H. and D. K. Chattoraj (2014). Chromosome I controls chromosome II replication in *Vibrio cholerae*. *PLoS Genetics 10*(2), e1004184.

Bapteste, E., M. A. O'Malley, R. G. Beiko, M. Ereshefsky, J. P. Gogarten, L. Franklin-Hall, F.-J. Lapointe, J. Dupré, T. Dagan, Y. Boucher, and W. Martin (2009). Prokaryotic evolution and the tree of life are two different things. *Biology Direct 4*(1), 34.

Barbe, V., M. Bouzon, S. Mangenot, B. Badet, J. Poulain, B. Segurens, D. Vallenet, P. Marlière, and J. Weissenbach (2011). Complete genome sequence of *Streptomyces cattleya* NRRL 8057, a producer of antibiotics and fluorometabolites. *Journal of Bacteriology 193*(18), 5055–5056.

Baril, C., J. Herrmann, C. Richaud, D. Margarita, and I. Girons (1992). Scattering of the rRNA genes on the physical map of the circular chromosome of *Leptospira interrogans* serovar *icterohaemorrhagiae*. *Journal of Bacteriology 174*(23), 7566–7571.

Baril, C., C. Richaud, G. Baranton, and I. S. Girons (1989). Linear chromosome of *Borrelia burgdorferi*. *Research in Microbiology 140*(7), 507–516.

Barnes, M. H., W. A. LaMarr, and K. A. Foster (2003). DNA gyrase and DNA topoisomerase of *Bacillus subtilis* : expression and characterization of recombinant enzymes encoded by the *gyrA*, *gyrB* and *parC*, *parE* genes. *Protein Expression and Purification 29*(2), 259–264.

Barnett, M. J., R. F. Fisher, T. Jones, C. Komp, A. P. Abola, F. Barloy-Hubler, L. Bowser, D. Capela, F. Galibert, J. Gouzy, et al. (2001). Nucleotide sequence and predicted functions of the entire *Sinorhizobium meliloti* pSymA megaplasmid. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 98*(17), 9883–9888.

Barre, F.-X., M. Aroyo, S. D. Colloms, A. Helfrich, F. Cornet, and D. J. Sherratt (2000). FtsK functions in the processing of a Holliday junction intermediate during bacterial chromosome segregation. *Genes & Development 14*(23), 2976–2988.

Barre, F. X. and D. Sherratt (2005). Chromosome dimer resolution. In N. P. Higgins (Ed.), *The Bacterial Chromosome*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 513–524.

Bastian, M., S. Heymann, and M. Jacomy (2009). Gephi : An open source software for exploring and manipulating networks. In *Third International AAAI Conference on Weblogs and Social Media, San Jose Mc Enery Convention Center, May 17, 2009 – May 20, 2009*. AAAI Publications.

Bavishi, A., A. Abhishek, L. Lin, and M. Choudhary (2010). Complex prokaryotic genome structure : rapid evolution of chromosome II. *Genome 53*(9), 675–687.

Benson, D. A., I. Karsch-Mizrachi, D. J. Lipman, J. Ostell, and D. L. Wheeler (2008). GenBank. *Nucleic Acids Research 36*(Database issue), D25–D30.

Bentley, S. D. and J. Parkhill (2004). Comparative genomic structure of prokaryotes. *Annual Review of Genetics 38*, 771–791.

Bernander, R., S. Dasgupta, and K. Nordström (1991). The *E. coli* cell cycle and the plasmid R1 replication cycle in the absence of the DnaA protein. *Cell 64*(6), 1145–1153.

Bigot, S., O. A. Saleh, C. Lesterlin, M. El Karoui, C. Dennis, M. Grigoriev, J.-F. Allemand, F.-X. Barre, F. Cornet (2005). KOPS : DNA motifs that control *E. coli* chromosome segregation by orienting the FtsK translocase. *The EMBO Journal 24*(21), 3770–3780.

Bigot, S., V. Sivanathan, C. Possoz, F.-X. Barre, and F. Cornet (2007). FtsK, a literate chromosome segregation machine. *Molecular Microbiology 64*(6), 1434–1441.

Blanca-Ordóñez, H., J. J. Oliva-García, D. Pérez-Mendoza, M. J. Soto, J. Olivares, J. Sanjuán, and J. Nogales (2010). pSymA-dependent mobilization of the *Sinorhizobium meliloti* pSymB megaplasmid. *Journal of Bacteriology 192*(23), 6309–6312.

Boekhorst, J. and B. Snel (2007). Identification of homologs in insignificant blast hits by exploiting extrinsic gene properties. *BMC Bioinformatics 8*, 356.

Boyd, E. F., S. Almagro-Moreno, and M. A. Parent (2009). Genomic islands are dynamic, ancient integrative elements in bacterial evolution. *Trends in Microbiology 17*(2), 47–53.

Brantl, S. (2004). Plasmid replication control by antisense RNAs. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid Biology*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 47–62.

Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine Learning 45*(1), 5–32.

Breiman, L., J. Friedman, C. J. Stone, and R. A. Olshen (1984). *Classification and regression trees*. CRC press.

Brilli, M., M. Fondi, R. Fani, A. Mengoni, L. Ferri, M. Bazzicalupo, and E. G. Biondi (2010). The diversity and evolution of cell cycle regulation in alpha-proteobacteria : a comparative genomic analysis. *BMC Systems Biology 4*(1), 52.

Brohée, S. and J. van Helden (2006). Evaluation of clustering algorithms for protein-protein interaction networks. *BMC Bioinformatics 7*, 488.

Browning, D. F., D. C. Grainger, and S. J. Busby (2010). Effects of nucleoid-associated proteins on bacterial chromosome structure and gene expression. *Current Opinion in Microbiology 13*(6), 773–780.

Bulach, D. M., R. L. Zuerner, P. Wilson, T. Seemann, A. McGrath, P. A. Cullen, J. Davis, M. Johnson, E. Kuczek, D. P. Alt, B. D. Peterson-Burch, R. L. Coppel, J. I. Rood, J. K. Davies, B. Adler (2006). Genome reduction in *Leptospira borgpetersenii* reflects limited transmission potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 103*(39), 14560–14565.

Cairns, J. (1963). The chromosome of *Escherichia coli*. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 28*, 43–46.

Camacho, C., G. Coulouris, V. Avagyan, N. Ma, J. Papadopoulos, K. Bealer, and T. L. Madden (2009). BLAST+ : architecture and applications. *BMC Bioinformatics 10*(1), 421.

Carlson, C. R. and A.-B. Kolsto (1994). A small (2.4 Mb) *Bacillus cereus* chromosome corresponds to a conserved region of a larger (5.3 Mb) *Bacillus cereus* chromosome. *Molecular Microbiology 13*(1), 161–169.

Carnoy, C. and C.-A. Roten (2009). The *dif*/Xer recombination systems in proteobacteria. *PloS one 4*(9), e6531.

Casjens, S. (1998). The diverse and dynamic structure of bacterial genomes. *Annual Review of Genetics 32*(1), 339–377.

Castillo-Ramírez, S., J. F. Vázquez-Castellanos, V. González, and M. A. Cevallos (2009). Horizontal gene transfer and diverse functional constrains within a common replication-partitioning system in Alphaproteobacteria : the repABC operon. *BMC Genomics 10*, 536.

Cervantes-Rivera, R., F. Pedraza-López, G. Pérez-Segura, and M. A. Cevallos (2011). The replication origin of a repABC plasmid. *BMC Microbiology 11*(1), 158.

Chaconas, G. and C. Chen (2005). Replication of linear bacterial chromosomes : No longer going around the circle. In N. P. Higgins (Ed.), *The Bacterial Chromosome*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 525–539.

Chain, P. S., D. M. Lang, D. J. Comerci, S. A. Malfatti, L. M. Vergez, M. Shin, R. A. Ugalde, E. Garcia, and M. E. Tolmasky (2011). Genome of *Ochrobactrum anthropi* ATCC 49188T, a versatile opportunistic pathogen and symbiont of several eukaryotic hosts. *Journal of Bacteriology 193*(16), 4274–4275.

Chen, C.-Y., K.-M. Wu, Y.-C. Chang, C.-H. Chang, H.-C. Tsai, T.-L. Liao, Y.-M. Liu, H.-J. Chen, A. B.-T. Shen, J.-C. Li, et al. (2003). Comparative genome analysis of *Vibrio vulnificus*, a marine pathogen. *Genome Research 13*(12), 2577–2587.

Chikina, M. D. and O. G. Troyanskaya (2011). Accurate quantification of functional analogy among close homologs. *PLoS Computational Biology 7*(2), e1001074.

Choudhary, M., Y.-X. Fu, C. Mackenzie, and S. Kaplan (2004). DNA sequence duplication in *Rhodobacter sphaeroides* 2.4.1 : Evidence of an ancient partnership between chromosomes I and II. *Journal of Bacteriology 186*(7), 2019–2027.

Choudhary, M., X. Zanhua, Y. X. Fu, and S. Kaplan (2007). Genome analyses of three strains of *Rhodobacter sphaeroides* : evidence of rapid evolution of chromosome II. *Journal of Bacteriology 189*(5), 1914–1921.

Cicmil, N. (2008). Crystallization and preliminary X-ray crystallographic characterization of TrmFO, a folate-dependent tRNA methyltransferase from *Thermotoga maritima*. *Acta Crystallographica Section F : Structural Biology and Crystallization Communications 64*(3), 193–195.

Clark, D. J. and O. Maaløe (1967). DNA replication and the division cycle in *Escherichia coli*. *Journal of Molecular Biology 23*(1), 99–112.

Cooper, V. S., S. H. Vohr, S. C. Wrocklage, and P. J. Hatcher (2010). Why genes evolve faster on secondary chromosomes in Bacteria. *PLoS Computational Biology 6*(4), e1000732.

Copley, S. D., J. Rokicki, P. Turner, H. Daligault, M. Nolan, and M. Land (2012). The whole genome sequence of *Sphingobium chlorophenolicum* L-1 : insights into the evolution of the pentachlorophenol degradation pathway. *Genome Biology and Evolution 4*(2), 184–198.

Corcoran, C. P. and C. J. Dorman (2009). DNA relaxation-dependent phase biasing of the *fim* genetic switch in *Escherichia coli* depends on the interplay of H-NS, IHF and LRP. *Molecular Microbiology 74*(5), 1071–1082.

Cornet, F. and M. Chandler (2004). Non-homologous recombination. In R. V. Miller and M. J. Day (Eds.), *Microbial Evolution : Gene Establishment, Survival, and Exchange*, ASM Press Washington, DC. Pp. 36–66.

Cortes, C. and V. Vapnik (1995). Support-vector networks. *Machine Learning 20*(3), 273–297.

Cortez, D., S. Quevillon-Cheruel, S. Gribaldo, N. Desnoues, G. Sezonov, P. Forterre, and M.-C. Serre (2010). Evidence for a Xer/*dif* system for chromosome resolution in archaea. *PLoS genetics 6*(10), e1001166.

Coscia, M., F. Giannotti, and D. Pedreschi (2011). A classification for community discovery methods in complex networks. *Statistical Analysis and Data Mining 4*(5), 512–546.

Croll, D. and B. A. Mcdonald (2012). The accessory genome as a cradle for adaptive evolution in pathogens. *PLoS Pathogens 8*(4), 8–10.

Csardi, G. and T. Nepusz (2006). The igraph software package for complex network research. *InterJournal, Complex Systems* (1695).

Darling, A. C., B. Mau, F. R. Blattner, and N. T. Perna (2004). Mauve : multiple alignment of conserved genomic sequence with rearrangements. *Genome Research 14*(7), 1394–1403.

Das, B., E. Martínez, C. Midonet, and F.-X. Barre (2013). Integrative mobile elements exploiting Xer recombination. *Trends in Microbiology 21*(1), 23–30.

Datta, S. and S. Datta (2006). Methods for evaluating clustering algorithms for gene expression data using a reference set of functional classes. *BMC Bioinformatics 7*, 397.

de Hoon, M. J., S. Imoto, J. Nolan, and S. Miyano (2004). Open source clustering software. *Bioinformatics 20*(9), 1453–1454.

de la Cueva-Méndez, G. and B. Pimentel (2007). Gene and cell survival : lessons from prokaryotic plasmid R1. *EMBO Reports 8*(5), 458–464.

Del Solar, G., J. C. Alonso, M. Espinosa, and R. Díaz-Orejas (1996). Broad-host-range plasmid replication : an open question. *Molecular Microbiology 21*(4), 661–666.

Del Solar, G., R. Giraldo, M. J. Ruiz-Echevarría, M. Espinosa, and R. Díaz-Orejas (1998). Replication and control of circular bacterial plasmids. *Microbiology and Molecular Biology Reviews 62*(2), 434–464.

DelVecchio, V. G., V. Kapatral, R. J. Redkar, G. Patra, C. Mujer, T. Los, N. Ivanova, I. Anderson, A. Bhattacharyya, A. Lykidis, G. Reznik, L. Jablonski, N. Larsen, M. D'Souza, A. Bernal, M. Mazur, E. Goltsman, E. Selkov, P. H. Elzer, S. Hagius, D. O'Callaghan, J. J. Letesson, R. Haselkorn, N. Kyrpides and R. Overbeek (2002). The genome sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 99*(1), 443–448.

Demarre, G. and D. K. Chattoraj (2010). DNA adenine methylation is required to replicate both *Vibrio cholerae* chromosomes once per cell cycle. *PLoS Genetics 6*(5), e1000939.

Dillon, S. C. and C. J. Dorman (2010). Bacterial nucleoid-associated proteins, nucleoid structure and gene expression. *Nature Reviews Microbiology 8*(3), 185–195.

Doolittle, W. F. and E. Bapteste (2007). Pattern pluralism and the Tree of Life hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 104*(7), 2043–2049.

Dubarry, N., F. Pasta, and D. Lane (2006). ParABS systems of the four replicons of *Burkholderia cenocepacia* : new chromosome centromeres confer partition specificity. *Journal of Bacteriology 188*(4), 1489–1496.

Duby, C. and S. Robin (2006). Analyse en composantes principales. *Institut National Agronomique, Paris-Grignon 80*.

Duigou, S., K. G. Knudsen, O. Skovgaard, E. S. Egan, A. Løbner-Olesen, and M. K. Waldor (2006). Independent control of replication initiation of the two *Vibrio cholerae* chromosomes by DnaA and RctB. *Journal of Bacteriology 188*(17), 6419–6424.

Ebersbach, G. and K. Gerdes (2005). Plasmid segregation mechanisms. *Annual Review of Genetics 39*(1), 453–479.

Eddy, S. R. (1998). Profile hidden Markov models. *Bioinformatics 14*(9), 755–763.

Eddy, S. R. (2011). Accelerated Profile HMM Searches. *PLoS Computational Biology 7*(10), e1002195.

Eddy, S. R., T. J. Wheeler, and J. Farm (2013). HMMER User's Guide.

Edgar, R. C. (2004). Muscle : multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput. *Nucleic Acids Research 32*(5), 1792–1797.

Edwards, D. H. and J. Errington (1997). The *Bacillus subtilis* DivIVA protein targets to the division septum and controls the site specificity of cell division. *Molecular Microbiology 24*(5), 905–915.

Egan, E. (2005). Divided genomes : negotiating the cell cycle in prokaryotes with multiple chromosomes. *Molecular Microbiology 56*(5), 1129–1138.

Egan, E. S., S. Duigou, and M. K. Waldor (2006). Autorepression of RctB, an initiator of *Vibrio cholerae* chromosome II replication. *Journal of Bacteriology 188*(2), 789–793.

Egan, E. S. and M. K. Waldor (2003). Distinct replication requirements for the two *Vibrio cholerae* chromosomes. *Cell 114*(4), 521–530.

Enright, A. J., S. Van Dongen, and C. A. Ouzounis (2002). An efficient algorithm for large-scale detection of protein families. *Nucleic Acids Research 30*(7), 1575–1584.

Ester, M., H.-p. Kriegel, J. Sander, and X. Xu (1996). A density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with noise. In E. Simoudis, J. Han, and U. M. Fayyad (Eds.), *Proceedings of 2nd International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining (KDD-96)*, Volume 1996, AAAI Press. Pp. 226–231.

Fang, G., N. Bhardwaj, R. Robilotto, and M. B. Gerstein (2010). Getting started in gene orthology and functional analysis. *PLoS Computational Biology 6*(3), 8.

Fang, Y. and J. Wang (2012). Selection of the number of clusters via the bootstrap method. *Computational Statistics & Data Analysis 56*(3), 468–477.

Fernández-López, R., M. P. Garcillán-Barcia, C. Revilla, M. Lázaro, L. Vielva, and F. De La Cruz (2006). Dynamics of the IncW genetic backbone imply general trends in conjugative plasmid evolution. *FEMS Microbiology Reviews 30*(6), 942–966.

Finn, R. D., A. Bateman, J. Clements, P. Coggill, R. Y. Eberhardt, S. R. Eddy, A. Heger, K. Hetherington, L. Holm, J. Mistry, E. L. L. Sonnhammer, J. Tate and M. Punta (2014). Pfam : the protein families database. *Nucleic acids research 42*(Database issue), D222–D230.

Finn, R. D., J. Clements, and S. R. Eddy (2011). HMMER web server : interactive sequence similarity searching. *Nucleic Acids Research 39*(Web Server issue), W29–W37.

Fitch, W. M. (1970). Distinguishing homologous from analogous proteins. *Systematic Biology 19*(2), 99–113.

Fitch, W. M. (2000). Homology : a personal view on some of the problems. *Trends in Genetics 16*(5), 227–231.

Francia, M. V., A. Varsaki, M. P. Garcillán-Barcia, A. Latorre, C. Drainas, and F. de la Cruz (2004). A classification scheme for mobilization regions of bacterial plasmids. *FEMS Microbiology Reviews 28*(1), 79–100.

Frech, C. and N. Chen (2010). Genome-wide comparative gene family classification. *PLoS ONE 5*(10), 14.

Funnell, B. E. E. and R. A. Slavcev (2004). Partition systems of bacterial plasmids. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid Biology*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 81–103.

Galardini, M., F. Pini, M. Bazzicalupo, E. G. Biondi, and A. Mengoni (2013). Replicon-dependent bacterial genome evolution : the case of *Sinorhizobium meliloti*. *Genome Biology and Evolution 5*(3), 542–558.

Gan, G., C. Ma, and J. Wu (2007). *Data clustering : theory, algorithms, and applications*, Volume 20 of *ASA-SIAM Series on Statistics and Applied Probability*. SIAM, Society for Industrial and Applied Mathematics.

Garcia Costas, A. M., Z. Liu, L. P. Tomsho, S. C. Schuster, D. M. Ward, and D. A. Bryant (2012). Complete genome of *Candidatus* Chloracidobacterium thermophilum, a chlorophyll-based photoheterotroph belonging to the phylum Acidobacteria. *Environmental Microbiology 14*(1), 177–190.

Garcillán-Barcia, M. P., M. V. Francia, and F. De La Cruz (2009). The diversity of conjugative relaxases and its application in plasmid classification. *FEMS microbiology reviews 33*(3), 657–687.

Geurts, P., D. Ernst, and L. Wehenkel (2006). Extremely randomized trees. *Machine Learning 63*(1), 3–42.

Ghosh, S. K., S. Hajra, A. Paek, and M. Jayaram (2006). Mechanisms for chromosome and plasmid segregation. *Annual Review of Biochemistry 75*(1), 211–241.

Glass, J. I., N. Assad-Garcia, N. Alperovich, S. Yooseph, M. R. Lewis, M. Maruf, C. A. Hutchison, H. O. Smith, and J. C. Venter (2006). Essential genes of a minimal bacterium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 103*(2), 425–430.

Goodner, B., G. Hinkle, S. Gattung, N. Miller, M. Blanchard, B. Qurollo, B. S. Goldman, Y. Cao, M. Askenazi, C. Halling, L. Mullin, K. Houmiel , J. Gordon, M. Vaudin, O. Iartchouk, A. Epp, F. Liu, C. Wollam, M. Allinger, D. Goughty, C. Scott, C. Lappas, B. Markelz, C. Flanagan, C. Crowell, J. Gurson, C. Lomo, C. Sear, G. Strub, C. Cielo, and S. Slater (2001). Genome sequence of the plant pathogen and biotechnology agent *Agrobacterium tumefaciens* C58. *Science 294*(5550), 2323–2328.

Graham, J. E., V. Sivanathan, D. J. Sherratt, and L. K. Arciszewska (2010). FtsK translocation on DNA stops at XerCD-*dif*. *Nucleic Acids Research 38*(1), 72–81.

Guglielmini, J., F. de la Cruz, and E. P. C. Rocha (2013). Evolution of conjugation and type IV secretion systems. *Molecular Biology and Evolution 30*(2), 315–331.

Guo, F., L. Ning, J. Huang, H. Lin, and H. Zhang (2010). Chromosome translocation and its consequence in the genome of *Burkholderia cenocepacia* AU-1054. *Biochemical and Biophysical Research Communications 403*(3–4), 375–379.

Guo, X., M. Flores, P. Mavingui, S. I. Fuentes, G. Hernández, G. Dávila, and R. Palacios (2003). Natural genomic design in *Sinorhizobium meliloti* : novel genomic architectures. *Genome Research 13*(8), 1810–1817.

Haas, B. J., A. L. Delcher, J. R. Wortman, and S. L. Salzberg (2004). DAGchainer : a tool for mining segmental genome duplications and synteny. *Bioinformatics 20*(18), 3643–3646.

Haft, D. H., J. D. Selengut, and O. White (2003). The TIGRFAMs database of protein families. *Nucleic acids research 31*(1), 371–373.

Hahn, M. W., E. Lang, U. Brandt, Q. L. Wu, and T. Scheuerl (2009). Emended description of the genus *Polynucleobacter* and the species *Polynucleobacter necessarius* and proposal of two subspecies, *P. necessarius* subsp. *necessarius* subsp. nov. and *P. necessarius* subsp. *asymbioticus* subsp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 59*(8), 2002–2009.

Hallet, B., V. Vanhooff, and F. Cornet (2004). DNA site-specific resolution systems. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid Biology*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 157–180.

Hamel, L. H. (2011). *Knowledge Discovery with Support Vector Machines*, Volume 3. John Wiley & Sons.

Hamoen, L. W., J.-C. Meile, W. De Jong, P. Noirot, and J. Errington (2006). SepF, a novel FtsZ-interacting protein required for a late step in cell division. *Molecular Microbiology 59*(3), 989–999.

Han, J., M. Kamber, and J. Pei (2012). *Data Mining : Concepts and Techniques, Third Edition*. The Morgan Kaufmann Series in Data Management Systems. Morgan kaufmann, Elsevier.

Han, J.-I., H.-K. Choi, S.-W. Lee, P. M. Orwin, J. Kim, S. L. LaRoe, T.-g. Kim, J. O'Neil, J. R. Leadbetter, S. Y. Lee, J. R. Leadbetter, S. Y. Lee, C. -G. Hur, J. C. Spain, G. Ovchinnikova, L. Goodwin, and C. Han (2011). Complete genome sequence of the metabolically versatile plant growth-promoting endophyte *Variovorax paradoxus* S110. *Journal of Bacteriology 193*(5), 1183–1190.

Han, K., Z.-f. Li, R. Peng, L.-p. Zhu, T. Zhou, L.-g. Wang, S.-g. Li, X.-b. Zhang, W. Hu, Z.-h. Wu, N. Qin, and Y. -z. Lia (2013). Extraordinary expansion of a *Sorangium cellulosum* genome from an alkaline milieu. *Scientific Reports 3*, 2101.

Harrison, P., R. Lower, N. Kim, and J. Young (2010). Introducing the bacterial 'chromid' : not a chromosome, not a plasmid. *Trends in Microbiology 16*(4), 141–148.

Harrison, P. W. (2011). *Bacterial chromids are neither chromosomes nor plasmids*. Ph.D. thesis, University of York.

Hartigan, J. A. (1975). *Clustering algorithms*. John Wiley & Sons, Inc.

Hartigan, J. A. and M. A. Wong (1979). Algorithm AS 136 : A k-means clustering algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics) 28*(1), 100–108.

He, M., M. Sebaihia, T. D. Lawley, R. A. Stabler, L. F. Dawson, M. J. Martin, K. E. Holt, H. M. Seth-Smith, M. A. Quail, R. Rance, K. Brooks, C. Churcher, D. Harris, S. D. Bentley, C. Burrows, L. Clark, C. Corton, V. Murray, G. Rose, S. Thurston, A. van Tonder, D. Walker, B. W. Wren, G. Dougan, and J. Parkhill (2010). Evolutionary dynamics of *Clostridium difficile* over short and long time scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 107*(16), 7527–7532.

Heidelberg, J. F., J. A. Eisen, W. C. Nelson, R. A. Clayton, M. L. Gwinn, R. J. Dodson, D. H. Haft, E. K. Hickey, J. D. Peterson, L. Umayam, S. R. Gill, K. E. Nelson, T. D. Read, H. Tettelin, D. Richardson, M. D. Ermolaeva, J. Vamathevan, S. Bass, H. Qin, I. Dragoi, P. Sellers, L. McDonald, T. Utterback, R. D. Fleishmann, W. C. Nierman, O. White, S. L. Salzberg, H. O. Smith, R. R. Colwell, J. J. Mekalanos, J. C. Venter, and C. M. Fraser (2000). DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen *Vibrio cholerae*. *Nature 406*(6795), 477–483.

Helinski, D. R. (2004). Introduction to plasmids : a selective view of their history. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid Biology*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 1–21.

Hennig, C. (2007). Cluster-wise assessment of cluster stability. *Computational Statistics & Data Analysis 52*(1), 258–271.

Hennig, C. (2008). Dissolution point and isolation robustness : Robustness criteria for general cluster analysis methods. *Journal of Multivariate Analysis 99*(6), 1154–1176.

Henriques, A. O., P. Glaser, P. J. Piggot, and C. P. Moran Jr (1998). Control of cell shape and elongation by the *rodA* gene in *Bacillus subtilis*. *Molecular Microbiology 28*(2), 235–247.

Heuer, H., Z. Abdo, and K. Smalla (2008). Patchy distribution of flexible genetic elements in bacterial populations mediates robustness to environmental uncertainty. *FEMS microbiology ecology 65*(3), 361–371.

Higgins, N. P. (2005). *The bacterial chromosome*. ASM Press Washington, DC.

Higgins, N. P. and A. Vologodskii (2004). Topological behavior of plasmid DNA. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid Biology*, pp. 181–201. ASM Press, Washington, DC. Pp. 181–201.

Hinnebusch, J. and K. Tilly (1993). Linear plasmids and chromosomes in bacteria. *Molecular Microbiology 10*(5), 917–922.

Hjerde, E., M. S. Lorentzen, M. T. Holden, K. Seeger, S. Paulsen, N. Bason, C. Churcher, D. Harris, H. Norbertczak, M. A. Quail, , S. Sanders, S. Thurston, J. Parkhil, N. P. Willassen, and N. R. Thomson (2008). The genome sequence of the fish pathogen *Aliivibrio salmonicida* strain LFI1238 shows extensive evidence of gene decay. *BMC Genomics 9*(1), 616.

Holden, M. T., R. W. Titball, S. J. Peacock, A. M. Cerdeño-Tárraga, T. Atkins, L. C. Crossman, T. Pitt, C. Churcher, K. Mungall, S. D. Bentley, M. Sebaihia, N. Thomson, N. Bason, I. R. Beacham, K. Brooks, K. A. Brown, N. F. Brown, G. L. Challis, I. Cherevach, T. Chillingworth, A. Cronin, B. Crossett, P. Davis, D. DeShazer, T. Feltwell, A. Fraser, Z. Hance, H. Hauser, S. Holroyd, K. Jagels, K. E. Keith, M. Maddison, S. Moule, C. Price, M. A. Quail, E. Rabbinowitsch, K. Rutherford, M. Sanders, M. Simmonds, S. Songsivilai, K. Stevens, S. Tumapa, M. Vesaratchavest, S. Whitehead, C. Yeats, B. G Barrell, P. C. F. Oyston and J. Parkhill (2004). Genomic plasticity of the causative agent of melioidosis, *Burkholderia pseudomallei*. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 101*(39), 14240–14245.

Hornung, C., A. Poehlein, F. S. Haack, M. Schmidt, K. Dierking, A. Pohlen, H. Schulenburg, M. Blokesch, L. Plener, K. Jung, A. Bonge, I. Krohn-Molt, C. Utpatel, G. Timmermann, E. Spieck, A. Pommerening-Röser, E. Bode, H. B. Bode, R. Daniel, C. Schmeisser, W. R. Streit (2013). The *Janthinobacterium* sp. HH01 genome encodes a homologue of the *V. cholerae* CqsA and *L. pneumophila* LqsA autoinducer synthases. *PloS One 8*(2), e55045.

Hosmer Jr, D. W., S. Lemeshow, and R. X. Sturdivant (2013). *Applied logistic regression, Third Edition*. Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley-Blackwell.

Hotelling, H. (1933). Analysis of a complex of statistical variables into principal components. *Journal of Educational Psychology 24*(6), 417.

Husnik, F., N. Nikoh, R. Koga, L. Ross, R. P. Duncan, M. Fujie, M. Tanaka, N. Satoh, D. Bachtrog, A. C. Wilson, C. D. von Dohlen, T. Fukatsu, J. P. McCutcheon (2013). Horizontal gene transfer from diverse bacteria to an insect genome enables a tripartite nested mealybug symbiosis. *Cell 153*(7), 1567–1578.

Hyrien, O., A. Rappailles, G. Guilbaud, A. Baker, C.-L. Chen, A. Goldar, N. Petryk, M. Kahli, E. Ma, Y. d'Aubenton Carafa, , B. Audit, C. Thermes and A. Arneodo (2013). From simple bacterial and archaeal replicons to replication N/U-domains. *Journal of Molecular Biology 425*(23), 4673–4689.

Itaya, M. and T. Tanaka (1997). Experimental surgery to create subgenomes of *Bacillus subtilis* 168. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 94*(10), 5378–5382.

Izenman, A. (2008). *Modern multivariate statistical techniques : regression*. Classification, and Manifold Learning Series, Springer Texts in Statistics. Springer-Verlag, New York Inc.

Jacob, F., S. Brenner, and F. Cuzin (1963). On the regulation of DNA replication in bacteria. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 28*, 329–348.

Jacomy, M., S. Heymann, T. Venturini, and M. Bastian (2014). ForceAtlas2, a continuous graph layout algorithm for handy network visualization designed for the Gephi software. *PLoS One 9*(6), e98679.

Jain, A. and P. Srivastava (2013). Broad host range plasmids. *FEMS Microbiology Letters 348*(2), 87–96.

Jensen, L. B., L. Garcia-Migura, A. J. S. Valenzuela, M. Løhr, H. Hasman, and F. M. Aarestrup (2010). A classification system for plasmids from enterococci and other Gram-positive bacteria. *Journal of Microbiological Methods 80*(1), 25–43.

Jha, J. K., J. H. Baek, T. Venkova-Canova, and D. K. Chattoraj (2012). Chromosome dynamics in multichromosome bacteria. *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms 1819*(7), 826–829.

Johnson, R. C., L. M. Johnson, J. W. Schmidt, and J. F. Gardner (2005). Major nucleoid proteins in the structure and function of the *Escherichia coli* chromosome. In N. P. Higgins (Ed.), *The Bacterial Chromosome*. ASM Press, Washington, DC. Pp. 65-132.

Jumas-Bilak, E., S. Michaux-Charachon, G. Bourg, D. O'Callaghan, and M. Ramuz (1998). Differences in chromosome number and genome rearrangements in the genus *Brucella*. *Molecular microbiology 27*(1), 99–106.

Kailing, K., H.-P. Kriegel, and P. Kröger (2004). Density-connected subspace clustering for high-dimensional data. In *Proceedings of SIAM International Conference on Data Mining (SDM'04), Orlando, FL*. Pp. 246–257.

Kanehisa, M., S. Goto, Y. Sato, M. Furumichi, and M. Tanabe (2012). KEGG for integration and interpretation of large-scale molecular data sets. *Nucleic Acids Research 40*(Database issue), D109–D114.

Kaneko, T., Y. Nakamura, S. Sato, E. Asamizu, T. Kato, S. Sasamoto, A. Watanabe, K. Idesawa, A. Ishikawa, K. Kawashima, T. Kimura, Y. Kishida, C. Kiyokawa, M. Kohara, M. Matsumoto, A. Matsuno, Y. Mochizuki, S. Nakayama, N. Nakazaki, S. Shimpo, M. Sugimoto, C. Takeuchi, M. Yamada, and S. Tabata (2000). Complete genome structure of the nitrogen-fixing symbiotic bacterium *Mesorhizobium loti*. *DNA Research 7*(6), 331–338.

Kaneko, T., Y. Nakamura, C. P. Wolk, T. Kuritz, S. Sasamoto, A. Watanabe, M. Iriguchi, A. Ishikawa, K. Kawashima, T. Kimura,Y. Kishida, M. Kohara, M. Matsumoto, A. Matsuno, A. Muraki, N. Nakazaki, S. Shimpo, M. Sugimoto, M. Takazawa, M. Yamada, M. Yasuda and S. Tabata (2001). Complete genomic sequence of the filamentous nitrogen-fixing cyanobacterium *Anabaena* sp. strain PCC 7120. *DNA Research 8*(5), 205–213.

Katayama, T., S. Ozaki, K. Keyamura, and K. Fujimitsu (2010). Regulation of the replication cycle : conserved and diverse regulatory systems for DnaA and *oriC*. *Nature Reviews Microbiology 8*(3), 163–170.

Kawamukai, M., H. Matsuda, W. Fujii, R. Utsumi, and T. Komano (1989). Nucleotide sequences of *fic* and *fic-1* genes involved in cell filamentation induced by cyclic AMP in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology 171*(8), 4525–4529.

Kelly, W. J., S. C. Leahy, E. Altermann, C. J. Yeoman, J. C. Dunne, Z. Kong, D. M. Pacheco, D. Li, S. J. Noel, C. D. Moon, A. L. Cookson, and G. T. Attwood (2010). The glycobiome of the rumen bacterium *Butyrivibrio proteoclasticus* B316(T) highlights adaptation to a polysaccharide-rich environment. *PloS One 5*(8), e11942.

Khan, S. A. (2005). Plasmid rolling-circle replication : highlights of two decades of research. *Plasmid 53*(2), 126–136.

Kiełbasa, S. M., R. Wan, K. Sato, P. Horton, and M. C. Frith (2011). Adaptive seeds tame genomic sequence comparison. *Genome Research 21*(3), 487–493.

Kiley, P. J. and S. Kaplan (1988). Molecular genetics of photosynthetic membrane biosynthesis in *Rhodobacter sphaeroides*. *Microbiological Reviews 52*(1), 50.

King, G. and L. Zeng (2001). Logistic regression in rare events data. *Political Analysis 9*(2), 137–163.

Kinscherf, T. G. and D. K. Willis (2002). Global regulation by *gidA* in *Pseudomonas syringae*. *Journal of Bacteriology 184*(8), 2281–2286.

Kirkup, B. C., L. Chang, S. Chang, D. Gevers, and M. F. Polz (2010). *Vibrio* chromosomes share common history. *BMC Microbiology 10*(1), 137.

Kiss, H., D. Cleland, A. Lapidus, S. Lucas, T. G. Del Rio, M. Nolan, H. Tice, C. Han, L. Goodwin, S. Pitluck, K. Liolios, N. Ivanova, K. Mavromatis, G. Ovchinnikova, A. Pati, A. Chen, K. Palaniappan, M. Land, L. Hauser, Y.-J. Chang, C. D. Jeffries, M. Lu, T. Brettin, J. C. Detter, M. Göker, B. J. Tindall, B. Beck, T. R. McDermott, T. Woyke, J. Bristow, J. A. Eisen, V. Markowitz, P. Hugenholtz, N. C. Kyrpides, H.-P. Klenk, and J.-F. Cheng (2010). Complete genome sequence of '*Thermobaculum terrenum*' type strain (YNP1). *Standards in Genomic Sciences 3*(2), 153–162.

Kobayashi, I. (2004). Genetic addiction : a principle of gene symbiosis in a genome. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid Biology*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 105–114.

Kohonen, T. (1982). Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biological Cybernetics 43*(1), 59–69.

Kolstø, A.-B. (1997). Dynamic bacterial genome organization. *Molecular microbiology 24*(2), 241–248.

Komatsu, H., Y. Imura, A. Ohori, Y. Nagata, and M. Tsuda (2003). Distribution and organization of auxotrophic genes on the multichromosomal genome of *Burkholderia multivorans* ATCC 17616. *Journal of Bacteriology 185*(11), 3333–3343.

Kono, N., K. Arakawa, and M. Tomita (2011). Comprehensive prediction of chromosome dimer resolution sites in bacterial genomes. *BMC Genomics 12*(1), 19.

Kono, N., K. Arakawa, and M. Tomita (2012). Validation of bacterial replication termination models using simulation of genomic mutations. *PloS One 7*(4), e34526.

Koonin, E. V. (2000). How many genes can make a cell : The minimal-gene-set concept. *Annual Review of Genomics and Human Genetics 1*(1), 99–116.

Koonin, E. V. (2003). The clusters of orthologous groups (COGs) database : phylogenetic classification of proteins from complete genomes. In J. McEntyre and J. Ostell (Eds.), *The NCBI Handbook [Internet]*, Chapter 22. National Center for Biotechnology Information (US).

Korf, I., M. Yandell, and J. Bedell (2003). *An Essential Guide to the Basic Local Alignment Search Tool : BLAST*. O'Reilly Media, Inc.

Kovács, F., C. Legány, and A. Babos (2005). Cluster validity measurement techniques. In *Proceedings of the 6th International Symposium of Hungarian Researchers on Computational Intelligence, Budapest, Nov. 2005, 18-19*.

Krone, S. M., R. Lu, R. Fox, H. Suzuki, and E. M. Top (2007). Modelling the spatial dynamics of plasmid transfer and persistence. *Microbiology 153*(8), 2803–2816.

Krüger, R. and S. A. Rakowski (2004). Participating elements in the replication of iteron containing plasmids. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid biology*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 25–62.

Lackner, G., N. Moebius, L. Partida-Martinez, and C. Hertweck (2011). Complete genome sequence of *Burkholderia rhizoxinica*, an endosymbiont of *Rhizopus microsporus*. *Journal of Bacteriology 193*(3), 783–784.

Lan, R. and P. R. Reeves (1996). Gene transfer is a major factor in bacterial evolution. *Molecular Biology and Evolution 13*(1), 47–55.

Lan, R., P. R. Reeves, and S. Octavia (2009). Population structure, origins and evolution of major *Salmonella enterica* clones. *Infection, Genetics and Evolution 9*(5), 996–1005.

Lancichinetti, A. and S. Fortunato (2009). Community detection algorithms : a comparative analysis. *Physical Review E 80*(5), 056117.

Landeta, C., A. Dávalos, M. A. Cevallos, O. Geiger, S. Brom, and D. Romero (2011). Plasmids with a chromosome-like role in rhizobia. *Journal of Bacteriology 193*(6), 1317–1326.

Lanoil, B. D., L. M. Ciuffetti, and S. J. Giovannoni (1996). The marine bacterium *Pseudoalteromonas haloplanktis* has a complex genome structure composed of two separate genetic units. *Genome Research 6*(12), 1160–1169.

Larose, D. T. (2006). *Data Mining Methods and Models*. Wiley-IEEE Press.

Lassalle, F. (2013). Les génomes bactériens, une histoire de transferts de gènes, de recombinaison et de cladogénèse. Thèse de doctorat en Physiologie et biologie des organismes - populations - interactions, Université de Lyon.

Lau, S. Y. and H. I. Zgurskaya (2005). Cell division defects in *Escherichia coli* deficient in the multidrug efflux transporter AcrEF-TolC. *Journal of Bacteriology 187*(22), 7815–7825.

Lawley, T., B. M. Wilkins, and L. S. Frost (2004). Bacterial conjugation in Gram-negative bacteria. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid Biology*, ASM press, Washington, DC. Pp. 203–226.

Lederberg, J. (1952). Cell genetics and hereditary symbiosis. *Physiological Review 32*(4), 403–430.

Leplae, R., G. Lima-Mendez, and A. Toussaint (2010). ACLAME : a CLAssification of Mobile genetic Elements, update 2010. *Nucleic Acids Research 38*(Database issue), D57–D61.

Leroux, M., F. Jia, and G. Szatmari (2011). Characterization of the *Streptococcus suis* XerS recombinase and its unconventional cleavage of the *difSL* site. *FEMS Microbiology Letters 324*(2), 135–141.

Li, X., M. Wu, C.-K. Kwoh, and S.-K. Ng (2010). Computational approaches for detecting protein complexes from protein interaction networks : a survey. *BMC Genomics 11*(Suppl 1), S3.

Li, Z., A. L. Garner, C. Gloeckner, K. D. Janda, and C. K. Carlow (2011). Targeting the *Wolbachia* cell division protein FtsZ as a new approach for antifilarial therapy. *PLoS Neglected Tropical Diseases 5*(11), e1411.

Lili, L. N., N. F. Britton, and E. J. Feil (2010). The persistence of parasitic plasmids. *Genetics 177*(1), 399–405.

Lima-Mendez, G., J. Van Helden, A. Toussaint, and R. Leplae (2008). Reticulate representation of evolutionary and functional relationships between phage genomes. *Molecular Biology and Evolution 25*(4), 762–777.

Livny, J., Y. Yamaichi, and M. K. Waldor (2007). Distribution of centromere-like parS sites in bacteria : insights from comparative genomics. *Journal of Bacteriology 189*(23), 8693–8703.

Loftie-Eaton, W. and D. E. Rawlings (2012). Diversity, biology and evolution of IncQ-family plasmids. *Plasmid 67*(1), 15–34.

Lopes, A., J. Amarir-Bouhram, G. Faure, M.-A. Petit, and R. Guerois (2010). Detection of novel recombinases in bacteriophage genomes unveils Rad52, Rad51 and Gp2.5 remote homologs. *Nucleic Acids Research 38*(12), 3952–3962.

López-Guerrero, M. G., E. Ormeño-Orrillo, J. L. Acosta, A. Mendoza-Vargas, M. A. Rogel, M. A. Ramírez, M. Rosenblueth, J. Martínez-Romero, and E. Martínez-Romero (2012). Rhizobial extrachromosomal replicon variability, stability and expression in natural niches. *Plasmid 68*(3), 149–158.

López-Madrigal, S., A. Latorre, M. Porcar, A. Moya, and R. Gil (2011). Complete genome sequence of "*Candidatus* Tremblaya princeps" strain PCVAL, an intriguing translational machine below the living-cell status. *Journal of Bacteriology 193*(19), 5587–5588.

Mackenzie, C., M. Choudhary, F. W. Larimer, P. F. Predki, S. Stilwagen, J. P. Armitage, R. D. Barber, T. J. Donohue, J. P. Hosler, J. E. Newman, J. P. Shapleigh, R. E. Sockett, J. Zeilstra-Ryalls and S. Kaplan(2001). The home stretch, a first analysis of the nearly completed genome of *Rhodobacter sphaeroides* 2.4. 1. *Photosynthesis Research 70*(1), 19–41.

Mackenzie, C., J. M. Eraso, M. Choudhary, J. H. Roh, X. Zeng, P. Bruscella, A. Puskás, and S. Kaplan (2007). Postgenomic adventures with *Rhodobacter sphaeroides*. *Annual Review of Microbiology 61*, 283–307.

Mackenzie, C., S. Kaplan, and M. Choudhary (2004). Multiple chromosomes. In *Microbial evolution : gene establishment, survival, and exchange*, ASM press, Washington, DC. Pp. 82–101.

MacLellan, S. R., C. D. Sibley, and T. M. Finan (2004). Second chromosomes and megaplasmids in bacteria. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid Biology*. ASM press, Washington, DC. Pp. 529–542.

Maida, I., M. Fondi, V. Orlandini, G. Emiliani, M. C. Papaleo, E. Perrin, and R. Fani (2014). Origin, duplication and reshuffling of plasmid genes : Insights from *Burkholderia vietnamiensis* G4 genome. *Genomics 103*(2-3), 229–238.

Maj, A., L. Dziewit, J. Czarnecki, M. Wlodarczyk, J. Baj, G. Skrzypczyk, D. Giersz, and D. Bartosik (2013). Plasmids of carotenoid-producing *Paracoccus* spp. (Alphaproteobacteria) structure, diversity and evolution. *PloS One 8*(11), e80258.

Marchler-Bauer, A., J. B. Anderson, M. K. Derbyshire, C. DeWeese-Scott, N. R. Gonzales, M. Gwadz, L. Hao, S. He, D. I. Hurwitz, J. D. Jackson, Z. Ke, , C. J. Lanczycki, C. A. Liebert, C. Liu, F. Lu, G. H. Marchler, M. Mullokandov, B. A. Shoemaker, V. Simonyan, J. S Song, P. A. Thiessen, R. A. Yamashita, J. J. Yin, Zhang, D. and S. H. Bryant (2007). CDD : a conserved domain database for interactive domain family analysis. *Nucleic Acids Research 35*(Database issue), D237–D240.

Martinez, R. J., D. Bruce, C. Detter, L. A. Goodwin, J. Han, C. S. Han, B. Held, M. L. Land, N. Mikhailova, M. Nolan, L. Pennacchioc, S. Pitluckc, R. Tapiab, T. Woykec and P. A. Sobecky (2012). Complete genome sequence of *Rahnella* sp. Strain Y9602, a gammaproteobacterium isolate from metal-and radionuclide-contaminated soil. *Journal of Bacteriology 194*(8), 2113–2114.

McGeoch, A. T. and S. D. Bell (2008). Extra-chromosomal elements and the evolution of cellular DNA replication machineries. *Nature Reviews Molecular Cell Biology 9*(7), 569–574.

Medema, M. H., A. Trefzer, A. Kovalchuk, M. van den Berg, U. Müller, W. Heijne, L. Wu, M. T. Alam, C. M. Ronning, W. C. Nierman, et al. (2010). The sequence of

a 1.8-Mb bacterial linear plasmid reveals a rich evolutionary reservoir of secondary metabolic pathways. *Genome Biology and Evolution 2*, 212–224.

Médigue, C., E. Krin, G. Pascal, V. Barbe, A. Bernsel, P. N. Bertin, F. Cheung, S. Cruveiller, S. D'Amico, A. Duilio,, G. Fang, G. Feller, C. Ho, S. Mangenot, G. Marino, J. Nilsson, E. Parrilli, E. P. C. Rocha, Z. Rouy, A. Sekowska, M. L. Tutino, D. Vallenet, G. von Heijne and A. Danchin (2005). Coping with cold : the genome of the versatile marine Antarctica bacterium *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125. *Genome Research 15*(10), 1325–1335.

Mendell, J. E., K. D. Clements, J. H. Choat, and E. R. Angert (2008). Extreme polyploidy in a large bacterium. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 105*(18), 6730–6734.

Messer, W. (2002). The bacterial replication initiator DnaA. DnaA and *oriC*, the bacterial mode to initiate DNA replication. *FEMS Microbiology Reviews 26*(4), 355–374.

Michaux, S., J. Paillisson, M. Carles-Nurit, G. Bourg, A. Allardet-Servent, and M. Ramuz (1993). Presence of two independent chromosomes in the *Brucella melitensis* 16M genome. *Journal of Bacteriology 175*(3), 701–705.

Mierzejewska, J. and G. Jagura-Burdzy (2012). Prokaryotic ParA-ParB-*parS* system links bacterial chromosome segregation with the cell cycle. *Plasmid 67*(1), 1–14.

Miller, R. V. (2004). Bacteriophage-mediated transduction : An engine for change and evolution. In R. V. Miller and M. J. Day (Eds.), *Microbial Evolution : Gene Establishment, Survival, and Exchange*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 144–157.

Miller, R. V. and M. J. Day (2004). *Microbial evolution : gene establishment, survival, and exchange*. ASM press, Washington, DC.

Mochizuki, A., K. Yahara, I. Kobayashi, and Y. Iwasa (2006). Genetic addiction : selfish gene's strategy for symbiosis in the genome. *Genetics 172*(2), 1309–1323.

Moran, M., R. Belas, M. Schell, J. Gonzalez, F. Sun, S. Sun, B. Binder, J. Edmonds, W. Ye, B. Orcutt, E. C. Howard, C. Meile, W. Palefsky, A. Goesmann, Q. Ren, I. Paulsen, L. E. Ulrich, L. S. Thompson, E. Saunders and A. Buchan (2007). Ecological genomics of marine roseobacters. *Applied and environmental Microbiology 73*(14), 4559–4569.

Moran, M. A., A. Buchan, J. M. González, J. F. Heidelberg, W. B. Whitman, R. P. Kiene, J. R. Henriksen, G. M. King, R. Belas, C. Fuqua, L. Brinkac, M. R. Lewis, S. Johri, B. Weaver, G. Pal, J. A. Eisen, E. Rahe, W. M. Sheldon, W. Ye, T. R. Miller, J. Carlton, D. A. Rasko, I. T. Paulsen, Q. Ren, S. C. Daugherty, R. T. Deboy, R. J. Dodson, A. S. Burkin, R. Madupu, W. C. Nelson, S. A. Sullivan, M. J. Rosovitz, D. H. Haft, J. Selengut, and N. Ward (2004). Genome sequence of *Silicibacter pomeroyi* reveals adaptations to the marine environment. *Nature 432*(7019), 910–913.

Moreno, E. (1998). Genome evolution within the alpha Proteobacteria : why do some bacteria not possess plasmids and others exhibit more than one different chromosome ? *FEMS Microbiology Reviews 22*(4), 255–275.

Morita, R. Y. (1988). Bioavailability of energy and its relationship to growth and starvation survival in nature. *Canadian Journal of Microbiology 34*(4), 436–441.

Morrow, J. D. and V. S. Cooper (2012). Evolutionary effects of translocations in bacterial genomes. *Genome Biology and Evolution 4*(12), 1256–1262.

Mott, M. L. and J. M. Berger (2007). DNA replication initiation : mechanisms and regulation in bacteria. *Nature Reviews Microbiology 5*(5), 343–354.

Nagata, Y., M. Matsuda, H. Komatsu, Y. Imura, H. Sawada, Y. Ohtsubo, and M. Tsuda (2005). Organization and localization of the *dnaA* and *dnaK* gene regions on the multichromosomal genome of *Burkholderia multivorans* ATCC 17616. *Journal of Bioscience and Bioengineering 99*(6), 603–610.

Nagata, Y., Y. Ohtsubo, R. Endo, N. Ichikawa, A. Ankai, A. Oguchi, S. Fukui, N. Fujita, and M. Tsuda (2010). Complete genome sequence of the representative γ-hexachlorocyclohexane-degrading bacterium *Sphingobium japonicum* UT26. *Journal of Bacteriology 192*(21), 5852–5853.

Naïm, P., P.-H. Wuillemin, P. Leray, O. Pourret, and A. Becker (2011). *Réseaux bayésiens*. Editions Eyrolles.

Nascimento, A. L. T. O., A. I. Ko, E. A. L. Martins,, C. B. Monteiro-Vitorello, P. L. Ho P. Ho, D. A. Haake, S. Verjovski-Almeida, R. A. Hartskeerl, M. V. Marques, M. C. Oliveira, C. F. M. Menck, L. C. C.Leite, H. Carrer, L. L. Coutinho, W. M. Degrave, O. A. Dellagostin, H. El-Dorry, E. S.Ferro, M. I. T. Ferro, L. R. Furlan, M. Gamberini, E. A. Giglioti, A. Góes-Neto, G. H. Goldman, M. H. S. Goldman, R. Harakava, S. M. B. Jerônimo, I. L. M. Junqueira-de Azevedo, E. T. Kimura, E. E. Kuramae, E. G. M. Lemos, M. V. F. Lemos, C. L. Marino, L. R. Nunes, R. C. de Oliveira, G. G. Pereira, M. S. Reis, A. Schriefer, W. J. Siqueira, P. Sommer, S. M. Tsai, A. J. G. Simpson, J. A. Ferro, L. E. A. Camargo, J. P. Kitajima, J. Setubal, and M. A. V. Sluys (2004). Comparative genomics of two *Leptospira interrogans* serovars reveals novel insights into physiology and pathogenesis. *Journal of Bacteriology 186*(7), 2164–2172.

Needleman, S. B. and C. D. Wunsch (1970). A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. *Journal of Molecular Biology 48*(3), 443–453.

Nepusz, T., H. Yu, and A. Paccanaro (2012). Detecting overlapping protein complexes in protein-protein interaction networks. *Nature Methods 9*(5), 471–472.

Nierman, W. C., D. DeShazer, H. S. Kim, H. Tettelin, K. E. Nelson, T. Feldblyum, R. L. Ulrich, C. M. Ronning, L. M. Brinkac, S. C. Daugherty, T. D. Davidsen, R. T. Deboy, G. Dimitrov, R. J. Dodson, A. S. Durkin, M. L. Gwinn, D. H. Hafft, H. Khouri, J. F. Kolonay, R. Madupu, Y. Mohammoud, W. C. Nelson, D. Radune, C. M. Romero, S. Sarria, J. Selengut, C. Shamblin, S. A. Sullivan, O. White, Y. Yu, N. Zafar, L. Zhou, and C. Fraser (2004). Structural flexibility in the *Burkholderia mallei* genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 101*(39), 14246–14251.

Ochman, H. (2002). Bacterial evolution : chromosome arithmetic and geometry. *Current biology 12*(12), R427–R428.

O'Donnell, M., L. Langston, and B. Stillman (2013). Principles and concepts of DNA replication in bacteria, archaea, and eukarya. *Cold Spring Harbor perspectives in biology 5*(7), a010108.

Ogasawara, N. and H. Yoshikawa (1992). Genes and their organization in the replication origin region of the bacterial chromosome. *Molecular Microbiology 6*(5), 629–634.

Omelchenko, M. V., Y. I. Wolf, E. K. Gaidamakova, V. Y. Matrosova, A. Vasilenko, M. Zhai, M. J. Daly, E. V. Koonin, and K. S. Makarova (2005). Comparative genomics of *Thermus thermophilus* and *Deinococcus radiodurans* : divergent routes of adaptation to thermophily and radiation resistance. *BMC Evolutionary Biology 5*(1), 57.

O'Rourke, S., A. Wietzorrek, K. Fowler, C. Corre, G. L. Challis, and K. F. Chater (2009). Extracellular signalling, translational control, two repressors and an activator all contribute to the regulation of methylenomycin production in *Streptomyces coelicolor*. *Molecular Microbiology 71*(3), 763–778.

O'Sullivan, J. M. (2011). Chromosome organization in simple and complex unicellular organisms. *Current issues in Molecular Biology 13*(2), 37–42.

Passot, F. M., V. Calderon, G. Fichant, D. Lane, and F. Pasta (2012). Centromere binding and evolution of chromosomal partition systems in the burkholderiales. *Journal of Bacteriology 194*(13), 3426–3436.

Pati, A., K. LaButti, R. Pukall, M. Nolan, T. Glavina Del Rio, H. Tice, J.-F. Cheng, S. Lucas, F. Chen, A. Copeland, N. Ivanova, K. Mavromatis, N. Mikhailova, S. Pitluck, D. Bruce, L. Goodwin, M. Land, L. Hauser, Y. -J. Chang, C. D. Jeffries, A. Chen, K. Palaniappan, P. Chain, T. Brettin, J. Sikorski, M. Rohde, M. Göker, J. Bristow, J. A. Eisen, V. Markowitz, P. Hugenholtz, N. C. Kyrpides, H. -P. Klenk, and A. Lapidus (2010). Complete genome sequence of *Sphaerobacter thermophilus* type strain (S 6022). *Standards in Genomic Sciences 2*(1), 49–56.

Paulsen, I. T., R. Seshadri, K. E. Nelson, J. A. Eisen, J. F. Heidelberg, T. D. Read, R. J. Dodson, L. Umayam, L. M. Brinkac, M. J. Beanan, S. C. Daugherty, R. T. Deboy, A. S. Durkin, J. F. Kolonay, R. Madupu, W. C. Nelson, B. Ayodeji, M. Kraul, J. Shetty, J. Malek, S. E. Van Aken, S. Riedmuller, Herve Tettelin, S. R. Gill, O. White, S. L. Salzberg, D. L. Hoover, L. E. Lindler, S. M. Halling, S. M. Boyle, and C. M. Fraser (2002). The *Brucella suis* genome reveals fundamental similarities between animal and plant pathogens and symbionts. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 99*(20), 13148–13153.

Pérals, K., F. Cornet, Y. Merlet, I. Delon, and J.-M. Louarn (2000). Functional polarization of the *Escherichia coli* chromosome terminus : the *dif* site acts in chromosome dimer resolution only when located between long stretches of opposite polarity. *Molecular Microbiology 36*(1), 33–43.

Perry, J. J. and J. T. Staley (1997). *Microbiology : dynamics and diversity.* Saunders College Publishing, Harcourt Brace College Publishers.

Petersen, J. (2011). Phylogeny and compatibility : plasmid classification in the genomics era. *Archives of Microbiology 193*(5), 313–321.

Petersen, J., H. Brinkmann, M. Berger, T. Brinkhoff, O. Päuker, and S. Pradella (2011). Origin and evolution of a novel DnaA-like plasmid replication type in Rhodobacterales. *Molecular Biology and Evolution 28*(3), 1229–1240.

Petersen, J., O. Frank, M. Göker, and S. Pradella (2013, February). Extrachromosomal, extraordinary and essential-the plasmids of the Roseobacter clade. *Applied microbiology and biotechnology*, 2805–2815.

Picardeau, M., D. M. Bulach, C. Bouchier, R. L. Zuerner, N. Zidane, P. J. Wilson, S. Creno, E. S. Kuczek, S. Bommezzadri, J. C. Davis, A. McGrath, M. J. Johnson, C. Boursaux-Eude, T. Seemann, Z. Rouy, R. L. Coppel, J. I. Rood, A. Lajus, J. K. Davies, C. Médigue, and B. Adler (2008). Genome sequence of the saprophyte *Leptospira biflexa* provides insights into the evolution of *Leptospira* and the pathogenesis of leptospirosis. *PloS One 3*(2), e1607.

Pinto, U. M., K. M. Pappas, and S. C. Winans (2012). The ABCs of plasmid replication and segregation. *Nature Reviews Microbiology 10*(11), 755–765.

Pohlmann, A., W. F. Fricke, F. Reinecke, B. Kusian, H. Liesegang, R. Cramm, T. Eitinger, C. Ewering, M. Pötter, E. Schwartz, A. Strittmatter, I. Voß, G. Gottschalk, A. Steinbüchel, B. Friedrich, and B. Bowien (2006). Genome sequence of the bioplastic-producing "Knallgas" bacterium *Ralstonia eutropha* H16. *Nature Biotechnology 24*(10), 1257–1262.

Pruitt, K. D., T. Tatusova, and D. R. Maglott (2007). NCBI reference sequences (RefSeq) : a curated non-redundant sequence database of genomes, transcripts and proteins. *Nucleic Acids Research 35*(Database issue), D61–D65.

Purushe, J., D. E. Fouts, M. Morrison, B. A. White, R. I. Mackie, P. M. Coutinho, B. Henrissat, and K. E. Nelson (2010). Comparative genome analysis of *Prevotella ruminicola* and *Prevotella bryantii* : insights into their environmental niche. *Microbial Ecology 60*(4), 721–729.

Qiao, J., L. Chen, Y. Li, J. Wang, W. Zhang, and S. Chen (2012). Whole-genome sequence of *Nocardiopsis alba* strain ATCC BAA-2165, associated with honeybees. *Journal of Bacteriology 194*(22), 6358–6359.

Qin, Q.-L., Y. Li, Y.-J. Zhang, Z.-M. Zhou, W.-X. Zhang, X.-L. Chen, X.-Y. Zhang, B.-C. Zhou, L. Wang, and Y.-Z. Zhang (2011). Comparative genomics reveals a deep-sea sediment-adapted life style of *Pseudoalteromonas* sp. SM9913. *The ISME Journal 5*(2), 274–284.

Rajewska, M., K. Wegrzyn, and I. Konieczny (2012). AT-rich region and repeated sequences–the essential elements of replication origins of bacterial replicons. *FEMS Microbiology Reviews 36*(2), 408–434.

Rakhlin, A. and A. Caponnetto (2007). Stability of k-means clustering. *Advances in Neural Information Processing Systems 19*, 1121.

Ramírez-Bahena, M. H., L. Vial, F. Lassalle, B. Diel, D. Chapulliot, V. Daubin, X. Nesme, and D. Muller (2014). Single acquisition of protelomerase gave rise to speciation of a large and diverse clade within the *Agrobacterium/Rhizobium* supercluster characterized by the presence of a linear chromid. *Molecular phylogenetics and evolution 73*, 202–207.

Rasmussen, T., R. B. Jensen, and O. Skovgaard (2007). The two chromosomes of *Vibrio cholerae* are initiated at different time points in the cell cycle. *The EMBO Journal 26*(13), 3124–3131.

Ren, S.-X., G. Fu, X.-G. Jiang, R. Zeng, Y.-G. Miao, H. Xu, Y.-X. Zhang, H. Xiong, G. Lu, L.-F. Lu, H. -Q. Jiang, J. Jia, Y. -F. Tu, J. -X. Jiang, W. -Y. Gu, Y. -Q. Zhang, Z. Cai, H. -Hui Sheng, H. -Feng Yin, Y. Zhang, G. -F. Zhu, Ma Wan, H. -L. Huang, Z. Qian, S. -Y. Wang, W. Ma, Z. -J. Yao, Y. Shen, B. -Q. Qiang, Q. -C. Xia, X. -K. Guo, A. Danchin, I. Saint Girons, R. L. Somerville, Y. -M. Wen, M. -H. Shi, Z. Chen, J. -G. Xu, and G. -P. Zhao (2003). Unique physiological and pathogenic features of *Leptospira interrogans* revealed by whole-genome sequencing. *Nature 422*(6934), 888–893.

Rendón, E., I. Abundez, A. Arizmendi, and E. M. Quiroz (2011). Internal versus External cluster validation indexes. *International Journal of Computers and Communications 5*(1), 27–34.

Renwick, J. (1971). The Rhesus syntenic group in man. *Nature 234*(5330), 475.

Riley, M. A. and M. Lizotte-Waniewski (2009). Population genomics and the bacterial species concept. *Methods In Molecular Biology 532*(16), 367–377.

Rimsky, S. and A. Travers (2011). Pervasive regulation of nucleoid structure and function by nucleoid-associated proteins. *Current Opinion in Microbiologypinion in microbiology 14*(2), 136–141.

Roberts, A. P., M. Chandler, P. Courvalin, G. Guédon, P. Mullany, T. Pembroke, J. I. Rood, C. J. Smith, A. O. Summers, M. Tsuda, and D. E. Berg (2008). Revised nomenclature for transposable genetic elements. *Plasmid 60*(3), 167–173.

Robinson, N. P. and S. D. Bell (2005). Origins of DNA replication in the three domains of life. *The FEBS Journal 272*(15), 3757–366.

Rodley, P. D., U. Römling, and B. Tümmler (1995). A physical genome map of the *Burkholderia cepacia* type strain. *Molecular Microbiology 17*(1), 57–67.

Rose, P. W., C. Bi, W. F. Bluhm, C. H. Christie, D. Dimitropoulos, S. Dutta, R. K. Green, D. S. Goodsell, A. Prlić, M. Quesada, G. B. Quinn, A. G. Ramos, J. D. Westbrook, J. Young, C. Zardecki, H. M. Berman, and P. E. Bourne (2013). The RCSB Protein Data Bank : new resources for research and education. *Nucleic Acids Research 41*(Database issue), D475–D482.

Rosenberg, A. and J. Hirschberg (2007). V-Measure : A conditional entropy-based external cluster evaluation measure. In *Proceedings of the 2007 Joint Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing and Computational Natural Language Learning (EMNLP-CoNLL)*, Number June, pp. 410–420.

Rosvall, M. and C. T. Bergstrom (2008). Maps of random walks on complex networks reveal community structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 105*(4), 1118–1123.

Rousseeuw, P. J. (1987). Silhouettes : a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics 20*, 53–65.

Rüping, S. (2004). A simple method for estimating conditional probabilities for SVMs. In A. Abecker and S. Weibelza hl (Eds.), *LWA*, Humbold-Universitat Berlin. Pp. 206–210.

Saint-Dic, D., J. Kehrl, B. Frushour, and L. S. Kahng (2008). Excess SeqA leads to replication arrest and a cell division defect in *Vibrio cholerae*. *Journal of Bacteriology 190*(17), 5870–5878.

Salanoubat, M., S. Genin, F. Artiguenave, J. Gouzy, S. Mangenot, M. Arlat, A. Billault, P. Brottier, J. Camus, L. Cattolico, M. Chandler, N. Choisne, C. Claudel-Renard, S. Cunnac, N. Demange, C. Gaspin, M. Lavie, A. Moisan, C. Robert, W. Saurin, T. Schiex, P. Siguier, P. Thébault, M. Whalen, P. Wincker, M. Levy, J. Weissenbach, and C. A. Boucher (2002). Genome sequence of the plant pathogen *Ralstonia solanacearum*. *Nature 415*(6871), 497–502.

Samson, R. Y. and S. D. Bell (2011). Cell cycles and cell division in the archaea. *Current Opinion in Microbiology 14*(3), 350–356.

Sikorski, J., O. Chertkov, A. Lapidus, M. Nolan, S. Lucas, T. G. Del Rio, H. Tice, J.-F. Cheng, R. Tapia, C. Han, L. Goodwin, S. Pitluck, K. Liolios, N. Ivanova, K. Mavromatis, N. Mikhailova, A. Pati, A. Chen, K. Palaniappan, M. Land, L. Hauser, Y.-J. Chang, C. D. Jeffries, E. Brambilla, M. Yasawong, M. Rohde, R. Pukall, S. Spring, M. Göker, T. Woyke, J. Bristow, J. A. Eisen, V. Markowitz, P. Hugenholtz, N. C. Kyrpides, and H.-P. Klenk (2010). Complete genome sequence of *Ilyobacter polytropus* type strain (CuHbu1). *Standards in Genomic Sciences 3*(3), 304–314.

Skarstad, K., E. Boye, and H. B. Steen (1986). Timing of initiation of chromosome replication in individual *Escherichia coli* cells. *The EMBO Journal 5*(7), 1711–1717.

Slater, F., M. Bailey, A. Tett, and S. Turner (2008). Progress towards understanding the fate of plasmids in bacterial communities. *FEMS Micriobiology Ecology 66*(1), 3–13.

Slater, S. C., B. S. Goldman, B. Goodner, J. A. C. Setubal, S. K. Farrand, E. W. Nester, T. J. Burr, L. Banta, A. W. Dickerman, I. Paulsen, L. Otten, G. Suen, R. Welch, N. F. Almeida, F. Arnold, O. T. Burton, Z. Du, A. Ewing, E. Godsy, S. Heisel, K. L. Houmiel, J. Jhaveri, J. Lu, N. M. Miller, S. Norton, Q. Chen, W. Phoolcharoen, V. Ohlin, D. Ondrusek, N. Pride, S. L. Stricklin, J. Sun, C. Wheeler, L. Wilson,

H. Zhu, and D. W. Wood (2009, April). Genome sequences of three *Agrobacterium* biovars help elucidate the evolution of multichromosome genomes in bacteria. *Journal of bacteriology 191*(8), 2501–2511.

Smillie, C., M. P. Garcillán-Barcia, M. V. Francia, E. P. C. Rocha, and F. De La Cruz (2010). Mobility of plasmids. *Microbiology and Molecular Biology Reviews 74*(3), 434–452.

Smith, T. F. and M. S. Waterman (1981). Identification of common molecular subsequences. *Journal of Molecular Biology 147*(1), 195–197.

Song, N., J. M. Joseph, G. B. Davis, and D. Durand (2008). Sequence similarity network reveals common ancestry of multidomain proteins. *PLoS Computational Biology 4*(5), e1000063.

Song, N., R. D. Sedgewick, and D. Durand (2007). Domain architecture comparison for multidomain homology identification. *Journal of Computational Biology 14*(4), 496–516.

Songsivilai, S. and T. Dharakul (2000). Multiple replicons constitute the 6.5-megabase genome of *Burkholderia pseudomallei*. *Acta tropica 74*, 169–179.

Spies, M. and S. C. Kowalczykowski (2005). Homologous recombination by RecBCD and RecF pathways. In N. P. Higgins (Ed.), *The bacterial Chromosome*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 389–403.

Srivastava, P. and D. K. Chattoraj (2007). Selective chromosome amplification in *Vibrio cholerae*. *Molecular Microbiology 66*(4), 1016–1028.

Stewart, P., P. A. Rosa, and K. Tilly (2004). Linear plasmids in bacteria : common origins, uncommon ends. In *Plasmid Biology*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 291–301.

Stokke, C., T. Waldminghaus, and K. Skarstad (2011). Replication patterns and organization of replication forks in *Vibrio cholerae*. *Microbiology 157*(3), 695–708.

Stouthamer, A. and S. Kooijman (1993). Why it pays for bacteria to delete disused DNA and to maintain megaplasmids. *Antonie van Leeuwenhoek 63*(1), 39–43.

Summers, D. K. and D. J. Sherratt (1984). Multimerization of high copy number plasmids causes instability : ColE 1 encodes a determinant essential for plasmid monomerization and stability. *Cell 36*(4), 1097–1103.

Sun, H., A. Lapidus, M. Nolan, S. Lucas, T. G. Del Rio, H. Tice, J.-F. Cheng, R. Tapia, C. Han, L. Goodwin, S. Pitluck, I. Pagani, N. Ivanova, K. Mavromatis, N. Mikhailova, A. Pati, A. Chen, K. Palaniappan, M. Land, L. Hauser, Y.-J. Chang, C. D. Jeffries, O. D. N. Djao, M. Rohde, J. Sikorski, M. Göker, T. Woyke, J. Bristow, J. A. Eisen, V. Markowitz, P. Hugenholtz, N. C. Kyrpides, and H.-P. Klenk (2010). Complete genome sequence of *Nocardiopsis dassonvillei* type strain (IMRU 509). *Standards in Genomic Sciences 3*(3), 325–336.

Suwanto, A. and S. Kaplan (1989a). Physical and genetic mapping of the *Rhodobacter sphaeroides* 2.4. 1 genome : genome size, fragment identification, and gene localization. *Journal of Bacteriology 171*(11), 5840–5849.

Suwanto, A. and S. Kaplan (1989b). Physical and genetic mapping of the *Rhodobacter sphaeroides* 2.4. 1 genome : presence of two unique circular chromosomes. *Journal of Bacteriology 171*(11), 5850–5859.

Swingley, W. D., M. Chen, P. C. Cheung, A. L. Conrad, L. C. Dejesa, J. Hao, B. M. Honchak, L. E. Karbach, A. Kurdoglu, S. Lahiri, S. D. Mastrian, H. Miyashita, L. Page, P. Ramakrishna, S. Satoh, W. M. Sattley, Y. Shimada, H. L. Taylor, T. Tomo, T. Tsuchiya, Z. T. Wang, J. Raymond, M. Mimuro, R. E. Blankenship, and J. W. Touchman (2008). Niche adaptation and genome expansion in the chlorophyll *d*-producing cyanobacterium *Acaryochloris marina*. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 105*(6), 2005–2010.

Tagomori, K., T. Iida, and T. Honda (2002). Comparison of genome structures of vibrios, bacteria possessing two chromosomes. *Journal of Bacteriology 184*(16), 4351–4358.

Tenenbaum, J. B. (1998). Mapping a manifold of perceptual observations. In M. K. Michael I Jordan and S. A. Solla (Eds.), *Proceeding NIPS '97 Proceedings of the 1997 conference on Advances in neural information processing systems 10*, MIT Press Cambridge, MA. Pp. 682–688.

Tenenbaum, J. B., V. De Silva, and J. C. Langford (2000). A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. *Science 290*(5500), 2319–2323.

Terrapon, N., J. Weiner, S. Grath, A. D. Moore, and E. Bornberg-Bauer (2014). Rapid similarity search of proteins using alignments of domain arrangements. *Bioinformatics 30*(2), 274–281.

Thanbichler, M. (2010). Synchronization of chromosome dynamics and cell division in bacteria. *Cold Spring Harbor perspectives in biology 2*(1), a000331.

Thomas, C. (2004). Evolution and population genetics of bacterial plasmids. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid Biology*, ASM press, Washington, DC. Pp. 509–528.

Thompson, F. L., T. Iida, and J. Swings (2004). Biodiversity of vibrios. *Microbiology and Molecular Biology Reviews 68*(3), 403–431.

Tibshirani, R. and G. Walther (2005). Cluster Validation by Prediction Strength. *Journal of Computational and Graphical Statistics 14*(3), 511–528.

Tichi, M. A. and F. R. Tabita (2001). Interactive control of *Rhodobacter capsulatus* redox-balancing systems during phototrophic metabolism. *Journal of Bacteriology 183*(21), 6344–6354.

Tobiason, D. M. and H. S. Seifert (2006). The obligate human pathogen, *Neisseria gonorrhoeae*, is polyploid. *PLoS Biology 4*(6), e185.

Toro, E. and L. Shapiro (2010). Bacterial chromosome organization and segregation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology 2*(2), a000349.

Toukdarian, A. (2004). Plasmid strategies for broad-host-range replication in gram-negative bacteria. In B. E. Funnel and G. J. Phillips (Eds.), *Plasmid biology*, ASM Press, Washington, DC. Pp. 259–270.

Touzain, F., M.-A. Petit, S. Schbath, and M. El Karoui (2011). DNA motifs that sculpt the bacterial chromosome. *Nature Reviews Microbiology 9*(1), 15–26.

Trucksis, M., J. Michalski, Y. K. Deng, and J. B. Kaper (1998). The *Vibrio cholerae* genome contains two unique circular chromosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 95*(24), 14464–14469.

Val, M.-E., S. P. Kennedy, M. El Karoui, L. Bonné, F. Chevalier, and F.-X. Barre (2008). FtsK-dependent dimer resolution on multiple chromosomes in the pathogen *Vibrio cholerae*. *PLoS Genetics 4*(9), e1000201.

Val, M.-E., S. P. Kennedy, A. J. Soler-Bistué, V. Barbe, C. Bouchier, M. Ducos-Galand, O. Skovgaard, and D. Mazel (2014). Fuse or die : how to survive the loss of Dam in *Vibrio cholerae*. *Molecular Microbiology 91*(4), 665–678.

van Dongen, S. M. (2000). *Graph clustering by flow simulation*. Ph.D. thesis, University of Utrecht.

Van Houdt, R., R. Leplae, G. Lima-Mendez, M. Mergeay, and A. Toussaint (2012). Towards a more accurate annotation of tyrosine-based site-specific recombinases in bacterial genomes. *Mobile DNA 3*(1), 6.

Venkova-Canova, T. C. D. K. (2011). Transition from a plasmid to a chromosomal mode of replication entails additional regulators. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 108*(15), 6199–6204.

Vezzi, A., S. Campanaro, M. D'angelo, F. Simonato, N. Vitulo, F. Lauro, A. Cestaro, G. Malacrida, B. Simionati, N. Cannata, C. Romualdi, D. H. Bartlett, and G. Valle (2005). Life at depth : *Photobacterium profundum* genome sequence and expression analysis. *Science 307*(5714), 1459–1461.

Vicente, M., A. I. Rico, R. Martínez-Arteaga, and J. Mingorance (2006). Septum enlightenment : assembly of bacterial division proteins. *Journal of Bacteriology 188*(1), 19–27.

Villaseñor, T., S. Brom, A. Dávalos, L. Lozano, D. Romero, and A. García-de Los Santos (2011). Housekeeping genes essential for pantothenate biosynthesis are plasmid-encoded in *Rhizobium etli* and *Rhizobium leguminosarum*. *BMC microbiology 11*(1), 66.

Vogelmann, J. and M. Ammelburg (2011). Conjugal plasmid transfer in *Streptomyces* resembles bacterial chromosome segregation by FtsK/SpoIIIE. *The EMBO Journal 30*(11), 2246–2254.

Volff, J.-N. and J. Altenbuchner (2000). A new beginning with new ends : linearisation of circular chromosomes during bacterial evolution. *FEMS Microbiology Letters 186*(2), 143–150.

Vuilleumier, S., L. Chistoserdova, M.-C. Lee, F. Bringel, A. Lajus, Y. Zhou, B. Gourion, V. Barbe, J. Chang, S. Cruveiller, C. Dossat, W. Gillett, C. Gruffaz, E. Haugen, E. Hourcade, R. Levy, S. Mangenot, E. Muller, T. Nadalig, M. Pagni, C. Penny, R. Peyraud, D. G. Robinson, D. Roche, Z. Rouy, C. Saenampechek, G. Salvignol, D. Vallenet, Z. Wu, C. J. Marx, J. A. Vorholt, M. V. Olson, R. Kaul, J. Weissenbach, C. Médigue, M. E. Lidstrom (2009). *Methylobacterium* genome sequences : a reference blueprint to investigate microbial metabolism of C1 compounds from natural and industrial sources. *PLoS One 4*(5), e5584.

Wachi, M., M. Doi, Y. Okada, and M. Matsuhashi (1989). New *mre* genes *mreC* and *mreD*, responsible for formation of the rod shape of *Escherichia coli cells*. *Journal of Bacteriology 171*(12), 6511–6516.

Wang, H., K. Sivonen, L. Rouhiainen, D. P. Fewer, C. Lyra, A. Rantala-Ylinen, J. Vestola, J. Jokela, K. Rantasärkkä, Z. Li, and B. Liu (2012). Genome-derived insights into the biology of the hepatotoxic bloom-forming cyanobacterium *Anabaena* sp. strain 90. *BMC Genomics 13*, 613.

Ward Jr, J. H. (1963). Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American Statistical Association 58*(301), 236–244.

Ward Jr, J. H. and M. E. Hook (1963). Application of an hierarchial grouping procedure to a problem of grouping profiles. *Educational and Psychological Measurement 23*(1), 69–81.

Wattam, A. R., D. Abraham, O. Dalay, T. L. Disz, T. Driscoll, J. L. Gabbard, J. J. Gillespie, R. Gough, D. Hix, R. Kenyon, D. Machi1, C. Mao, E. K. Nordberg, R. Olson, R. Overbeek, G. D. Pusch, M. Shukla, J. Schulman, R. L. Stevens, D. E. Sullivan, V. Vonstein, A. Warren, R. Will, M. J.C. Wilson, H. S. Yoo, C. Zhang, Y. Zhang, and B. W. Sobral (2014). PATRIC, the bacterial bioinformatics database and analysis resource. *Nucleic Acids Research 42*(Database issue), D581–D591.

Wattam, A. R., K. P. Williams, E. E. Snyder, N. F. Almeida, M. Shukla, A. W. Dickerman, O. R. Crasta, R. Kenyon, J. Lu, J. M. Shallom, H. Yoo, T. A. Ficht, R. M. Tsolis, C. Munk, R. Tapia, C. S. Han, J. C. Detter, D. Bruce, T. S. Brettin, B. W. Sobral, S. M. Boyle, and J. A. C. Setubal (2009). Analysis of ten *Brucella* genomes reveals evidence for horizontal gene transfer despite a preferred intracellular lifestyle. *Journal of bacteriology 191*(11), 3569–3579.

Welsh, E. A., M. Liberton, J. Stöckel, T. Loh, T. Elvitigala, C. Wang, A. Wollam, R. S. Fulton, S. W. Clifton, J. M. Jacobs, R. Aurora, B. K. Ghosh, L. A. Sherman, R. D. Smith, R. K. Wilson, and H. B. Pakrasi (2008). The genome of *Cyanothece* 51142, a unicellular diazotrophic cyanobacterium important in the marine nitrogen cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 105*(39), 15094–15099.

Wendel, J. and B. P. Buttenfield (2010). Formalizing Guidelines for Building Meaningful Self-Organizing Maps. In *GIScience 2010 Short Paper Proceedings, Zurich, Switzerland, September*.

White, O., J. A. Eisen, J. Heidelberg, E. Hickey, J. Peterson, R. Dodson, D. Haft, M. Gwinn, W. Nelson, D. Richardson, K. Moffat, H. Qin, L. Jiang, W. Pamphile, M. Crosby, M. Shen, J. Vamathevan, P. Lam, L. McDonald, T. Utterback, C. Zalewski, K. Makarova, L. Aravind, M. Daly, K. Minton, R. Fleischmann, K. Ketchum, K. Nelson, S. Salzberg, H. Smith, J. Venter, and C. M. C. Fraser (1999). Genome sequence of the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans* R1. *Science 286*(5444), 1571–1577.

Wiedenbeck, J. and F. M. Cohan (2011). Origins of bacterial diversity through horizontal genetic transfer and adaptation to new ecological niches. *FEMS Microbiology Reviews 35*(5), 957–976.

Wisniewski-Dyé, F., K. Borziak, G. Khalsa-Moyers, G. Alexandre, L. O. Sukharnikov, K. Wuichet, G. B. Hurst, W. H. McDonald, J. S. Robertson, V. Barbe, A. Calteau, Z. Rouy, S. Mangenot, C. Prigent-Combaret, P. Normand, M. Boyer, P. Siguier, Y. Dessaux, C. Elmerich, G. Condemine, G. Krishnen, I. Kennedy, A. H. Paterson, V. González, P. Mavingui, and I. B. Zhulin (2011). *Azospirillum* genomes reveal transition of bacteria from aquatic to terrestrial environments. *PLoS Genetics 7*(12), e1002430.

Wistrand, M. and E. L. Sonnhammer (2005). Improved profile HMM performance by assessment of critical algorithmic features in SAM and HMMER. *BMC Bioinformatics 6*(1), 99.

Witten, I. H., E. Frank, and M. A. Hall (2011). *Data Mining : Practical machine learning tools and techniques, Third Edition*. Morgan Kaufmann.

Wolf, Y. I., I. B. Rogozin, A. S. Kondrashov, and E. V. Koonin (2001). Genome alignment, evolution of prokaryotic genome organization, and prediction of gene function using genomic context. *Genome Research 11*(3), 356–372.

Wollman, E.-L., F. Jacob, and W. Hayes (1956). Conjugation and genetic recombination in *Escherichia coli* K-12. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology 21*, 141–162.

Wood, D. W., J. C. Setubal, R. Kaul, D. E. Monks, J. P. Kitajima, V. K. Okura, Y. Zhou, L. Chen, G. E. Wood, N. F. Almeida Jr., L. Woo, Y. Chen, I. T. Paulsen, J. A. Eisen, P. D. Karp, D. Bovee Sr., P. Chapman, J. Clendenning, G. Deatherage, W. Gillet, C. Grant, T. Kutyavin, R. Levy, M. -J. Li, E. McClelland, A. Palmieri, C. Raymond, G. Rouse, C. Saenphimmachak, Z. Wu, P. Romero, D. Gordon, S. Zhang, H. Yoo, Y. Tao, P. Biddle, M. Jung, W. Krespan, M. Perry, B. Gordon-Kamm, L. Liao, S. Kim, C. Hendrick, Z. -Y. Zhao, M. Dolan, F. Chumley, S. V. Tingey, J. -F. Tomb, M. P. Gordon, M. V. Olson, and E. W. Nester (2001). The genome of the natural genetic engineer *Agrobacterium tumefaciens* C58. *Science 294*(5550), 2317–2323.

Worning, P., L. J. Jensen, P. F. Hallin, H.-H. Stærfeldt, and D. W. Ussery (2006). Origin of replication in circular prokaryotic chromosomes. *Environmental Microbiology 8*(2), 353–361.

Wozniak, R. a. F. and M. K. Waldor (2010). Integrative and conjugative elements : mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. *Nature Reviews Microbiology 8*(8), 552–563.

Wray, G. A. and E. Abouheif (1998). When is homology not homology ? *Current Opinion in Genetics & Development 8*(6), 675–680.

Wu, T.-F., C.-J. Lin, and R. C. Weng (2004). Probability estimates for multi-class classification by pairwise coupling. *Journal of Machine Learning Research 5*(975-1005), 4.

Xu, Y. (2010). *Synechococcus sp. PCC 7002*. Ph.D. thesis, The Pennsylvania State University.

Yamaichi, Y., M. A. Fogel, and M. K. Waldor (2007). *par* genes and the pathology of chromosome loss in *Vibrio cholerae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 104*(2), 630–635.

Yamaichi, Y., M. A. Gerding, B. M. Davis, and M. K. Waldor (2011). Regulatory cross-talk links *Vibrio cholerae* chromosome II replication and segregation. *PLoS Genetics 7*(7), e1002189.

Yamaichi, Y., T. Iida, K.-S. Park, K. Yamamoto, and T. Honda (1999). Physical and genetic map of the genome of *Vibrio parahaemolyticus* : presence of two chromosomes in Vibrio species. *Molecular Microbiology 31*(5), 1513–1521.

Yamanaka, K., T. Ogura, H. Niki, and S. Hiraga (1996). Identification of two new genes, *mukE* and *mukF*, involved in chromosome partitioning in *Escherichia coli*. *Molecular and General Genetics 250*(3), 241–251.

Yeoman, C. J., W. J. Kelly, J. Rakonjac, S. C. Leahy, E. Altermann, and G. T. Attwood (2011). The large episomes of *Butyrivibrio proteoclasticus* B316T have arisen through intragenomic gene shuttling from the chromosome to smaller *Butyrivibrio*-specific plasmids. *Plasmid 66*(2), 67–78.

Yoshikawa, H. and N. Ogasawara (1991). Structure and function of DnaA and the DnaA-box in eubacteria : evolutionary relationships of bacterial replication origins. *Molecular Microbiology 5*(11), 2589–2597.

Yuan, J., Y. Yamaichi, and M. K. Waldor (2011). The three *Vibrio cholerae* chromosome II-encoded ParE toxins degrade chromosome I following loss of chromosome II. *Journal of Bacteriology 193*(3), 611–619.

Zakrzewska-Czerwińska, J., D. Jakimowicz, A. Zawilak-Pawlik, and W. Messer (2007). Regulation of the initiation of chromosomal replication in bacteria. *FEMS Microbiology Reviews 31*(4), 378–387.

Zheng, J., D. Peng, L. Ruan, and M. Sun (2013). Evolution and dynamics of megaplasmids with genome sizes larger than 100 kb in the *Bacillus cereus* group. *BMC Evolutionary Biology 13*(1), 262.

Zuerner, R. L., J.-L. Herrmann, and I. Saint Girons (1993). Comparison of genetic maps for two *Leptospira interrogans* serovars provides evidence for two chromosomes and intraspecies heterogeneity. *Journal of Bacteriology 175*(17), 5445–5451.

Annexe A

Diversité des réplicons secondaires accessoires

TABLE A.1: Diversité des réplicons secondaires essentiels.

ND : **N**on-**D**isponible. ***RefSeq*** : numéros d'accession RefSeq (NCBI) des réplicons essentiels. ***taille***, ***ng*** et ***forme*** : taille (en paires de bases), nombres de gènes et configuration (circulaire, linéaire ou ND) des réplicons, respectivement.

	Réplicon essentiel principal				**Réplicon essentiel secondaire**			
Espèce bactérienne	**RefSeq**	**taille**	**ng**	**forme**	**RefSeq**	**taille**	**ng**	**forme**
ACIDOBACTERIA								
Acidobacteria								
Candidatus Chloracidobacterium thermophilum *B*	NC_016024	2683362	2227	circulaire	NC_016025	1012010	826	circulaire
ACTINOBACTERIA								
Actinobacteridae								
Nocardiopsis dassonvillei subsp. *dassonvillei* DSM 43111	NC_014210	5767958	4798	circulaire	NC_014211	775354	699	circulaire

Espèce bactérienne	Réplicon essentiel principal				Réplicon essentiel secondaire			
	RefSeq	**taille**	**ng**	**forme**	**RefSeq**	**taille**	**ng**	**forme**
Bacteroidetes								
Bacteroidia								
Prevotella dentalis DSM 3688	NC_019960	1890695	1412	circulaire	NC_019968	1450390	1121	circulaire
Prevotella intermedia 17	NC_017860	579647	470	circulaire	NC_017861	2119790	1796	circulaire
Prevotella melaninogenica ATCC 25845	NC_014370	1796408	1338	circulaire	NC_014371	1371874	958	circulaire
Chloroflexi								
Chloroflexi non classée								
Thermobaculum terrenum ATCC BAA-798	NC_013525	2026947	1859	circulaire	NC_013526	1074634	973	circulaire
Thermomicrobia								
Sphaerobacter thermophilus DSM 20745	NC_013523	2741033	2439	circulaire	NC_013524	1252731	1046	circulaire
Cyanobacteria								
Hormogoneae								
Anabaena sp. 90	NC_019427	4329264	3648	circulaire	NC_019439	819965	706	circulaire
Chroobacteria								
Cyanothece sp. ATCC 51142	NC_010546	4934271	4761	circulaire	NC_010547	429701	449	linéaire
Deinococcus-Thermus								
Deinococci								
Deinococcus radiodurans R1	NC_001263	2648638	2629	circulaire	NC_001264	412348	368	circulaire
Firmicutes								
Clostridia								
Butyrivibrio proteoclasticus B316	NC_014387	3554804	2939	circulaire	NC_014388	302358	250	circulaire
Clostridium difficile BI1	NC_017179	4118573	3591	circulaire	NC_017177	300869	279	circulaire

Espèce bactérienne	Réplicon essentiel principal				Réplicon essentiel secondaire			
	RefSeq	**taille**	**ng**	**forme**	**RefSeq**	**taille**	**ng**	**forme**
FUSOBACTERIA								
Fusobacteriia								
Ilyobacter polytropus DSM 2926	NC_014632	2046464	1889	circulaire	NC_014633	961624	882	circulaire
PROTEOBACTERIA								
Alphaproteobacteria								
Agrobacterium fabrum C58	NC_003062	2841580	2765	circulaire	NC_003063	2075577	1851	linéaire
Agrobacterium radiobacter K84	NC_011985	4005130	3744	circulaire	NC_011983	2650913	2363	circulaire
Agrobacterium sp. H13-3	NC_015183	2823930	2752	circulaire	NC_015508	2148289	1942	linéaire
Agrobacterium vitis S4	NC_011989	3726375	3234	circulaire	NC_011988	1283187	1054	circulaire
Asticcacaulis excentricus CB 48	NC_014816	2588221	2330	circulaire	NC_014817	1315949	1121	circulaire
Brucella abortus A13334	NC_016795	2123773	2185	circulaire	NC_016777	1162259	1153	circulaire
Brucella abortus S19	NC_010742	2122487	1967	circulaire	NC_010740	1161449	1033	irculaire
Brucella abortus bv. 1 str. 9-941	NC_006932	2124241	2029	circulaire	NC_006933	1162204	1055	circulaire
Brucella canis ATCC 23365	NC_010103	2105969	2100	circulaire	NC_010104	1206800	1149	circulaire
Brucella canis HSK A52141	NC_016778	2107023	2129	circulaire	NC_016796	1170489	1151	circulaire
Brucella melitensis ATCC 23457	NC_012441	2125701	2063	circulaire	NC_012442	1185518	1072	circulaire
Brucella melitensis M28	NC_017244	2126133	2173	circulaire	NC_017245	1185615	1190	circulaire
Brucella melitensis M5-90	NC_017246	2126451	2170	circulaire	NC_017247	1185778	1187	circulaire
Brucella melitensis NI	NC_017248	2117717	2081	circulaire	NC_017283	1176758	1148	circulaire
Brucella melitensis bv. Abortus 2308	NC_007618	2121359	2000	circulaire	NC_007624	1156948	1034	circulaire
Brucella melitensis bv. 1 str. 16M	NC_003317	2117144	2059	circulaire	NC_003318	1177787	1139	circulaire
Brucella microti CCM 4915	NC_013119	2117050	2115	circulaire	NC_013118	1220319	1167	circulaire
Brucella ovis ATCC 25840	NC_009505	2111370	1928	circulaire	NC_009504	1164220	961	circulaire

Espèce bactérienne	Réplicon essentiel principal				Réplicon essentiel secondaire			
	RefSeq	**taille**	**ng**	**forme**	**RefSeq**	**taille**	**ng**	**forme**
Brucella pinnipedialis B2/94	NC_015857	2138342	2136	circulaire	NC_015858	1260926	1188	circulaire
Brucella suis 1330	NC_004310	2107794	2122	circulaire	NC_004311	1207381	1149	circulaire
Brucella suis 1330	NC_017251	2107783	2122	circulaire	NC_017250	1207380	1144	circulaire
Brucella suis ATCC 23445	NC_010169	1923763	1920	circulaire	NC_010167	1400844	1320	circulaire
Brucella suis VBI22	NC_016797	2108637	2124	circulaire	NC_016775	1207451	1146	circulaire
Ochrobactrum anthropi ATCC 49188	NC_009667	2887297	2731	circulaire	NC_009668	1895911	1693	circulaire
Paracoccus denitrificans PD1222	NC_008686	2852282	2799	circulaire	NC_008687	1730097	1662	circulaire
Rhizobium sp. IRBG74	NC_022535	2844565	2882	circulaire	NC_022545	2035452	1921	linéaire
Rhodobacter sphaeroides 2.4.1	NC_007493	3188524	3021	circulaire	NC_007494	943018	835	circulaire
Rhodobacter sphaeroides ATCC 17025	NC_009428	3217726	3111	circulaire	NC_009429	877879	802	circulaire
Rhodobacter sphaeroides ATCC 17029	NC_009049	3147721	2972	circulaire	NC_009050	1219053	1052	circulaire
Rhodobacter sphaeroides KD131	NC_011963	3152792	3100	circulaire	NC_011958	1297647	1224	circulaire
Rhodobacter sphaeroides WS8N	NZ_CM001161	ND	ND	ND	NZ_CM001162	ND	ND	ND
Sinorhizobium meliloti AK83	NC_015590	3820344	3626	circulaire	NC_015591	1312480	1136	circulaire
					NC_015596	1680879	1491	circulaire
Sphingobium chlorophenolicum L-1	NC_015593	3080818	2846	circulaire	NC_015594	1368670	1104	circulaire
Sphingobium japonicum UT26S	NC_014006	3514822	3529	circulaire	NC_014013	681892	589	circulaire
Betaproteobacteria								
Burkholderia ambifaria AMMD	NC_008390	3556545	3206	circulaire	NC_008391	2646969	2346	circulaire
					NC_008392	1281472	1013	circulaire
Burkholderia ambifaria MC40-6	NC_010551	3443583	3074	circulaire	NC_010552	2769414	2382	circulaire
					NC_010557	1127947	967	circulaire
Burkholderia cenocepacia AU 1054	NC_008060	3294563	2965	circulaire	NC_008061	2788459	2472	circulaire
					NC_008062	1196094	1040	circulaire
Burkholderia cenocepacia HI2424	NC_008542	3483902	3159	circulaire	NC_008543	2998664	2686	circulaire

Espèce bactérienne	Réplicon essentiel principal				Réplicon essentiel secondaire			
	RefSeq	**taille**	**ng**	**forme**	**RefSeq**	**taille**	**ng**	**forme**
					NC_008544	1055417	918	circulaire
Burkholderia cenocepacia J2315	NC_011000	3870082	3464	circulaire	NC_011001	3217062	2807	circulaire
					NC_011002	875977	752	circulaire
Burkholderia cenocepacia MC0-3	NC_010508	3532883	3160	circulaire	NC_010512	1224595	1053	circulaire
					NC_010515	3213911	2795	circulaire
Burkholderia cepacia GG4	NC_018513	3463655	3120	circulaire	NC_018514	3003666	2705	circulaire
Burkholderia gladioli BSR3	NC_015381	4413616	3779	circulaire	NC_015376	3700833	2926	circulaire
Burkholderia glumae BGR1	NC_012724	3906507	3287	circulaire	NC_012721	2827333	2079	circulaire
Burkholderia lata	NC_007510	3694126	3334	circulaire	NC_007509	1395069	1209	circulaire
					NC_007511	3587082	3173	circulaire
Burkholderia mallei ATCC 23344	NC_006348	3510148	2995	circulaire	NC_006349	2325379	2027	circulaire
Burkholderia mallei NCTC 10229	NC_008836	3458208	3332	circulaire	NC_008835	2284095	2177	circulaire
Burkholderia mallei NCTC 10247	NC_009080	3495687	3274	circulaire	NC_009079	2352693	2141	circulaire
Burkholderia mallei SAVP1	NC_008785	3497479	3454	circulaire	NC_008784	1734922	1730	circulaire
Burkholderia multivorans ATCC 17616	NC_010804	3448421	3084	circulaire	NC_010801	919805	767	circulaire
					NC_010805	2473162	2129	circulaire
Burkholderia multivorans ATCC 17616	NC_010084	3448466	3146	circulaire	NC_010086	2472928	2151	circulaire
					NC_010087	919806	823	circulaire
Burkholderia phenoliruptrix BR3459a	NC_018695	4152217	3491	circulaire	NC_018672	2713495	2289	circulaire
Burkholderia phymatum STM815	NC_010622	3479187	3072	circulaire	NC_010623	2697374	2349	circulaire
Burkholderia phytofirmans PsJN	NC_010681	4467537	3922	circulaire	NC_010676	3625999	3152	circulaire
Burkholderia pseudomallei 1026b	NC_017831	4092668	3608	circulaire	NC_017832	3138747	2462	circulaire
Burkholderia pseudomallei 1106a	NC_009076	3988455	4015	circulaire	NC_009078	3100794	3159	circulaire
Burkholderia pseudomallei 1106b	NZ_CM000774	ND	ND	ND	NZ_CM000775	ND	ND	ND
Burkholderia pseudomallei 1710a	NZ_CM000832	ND	ND	ND	NZ_CM000833	ND	ND	ND

Espèce bactérienne	Réplicon essentiel principal				Réplicon essentiel secondaire			
	RefSeq	**taille**	**ng**	**forme**	**RefSeq**	**taille**	**ng**	**forme**
Burkholderia pseudomallei 1710b	NC_007434	4126292	3733	circulaire	NC_007435	3181762	2611	circulaire
Burkholderia pseudomallei 668	NC_009074	3912947	3939	circulaire	NC_009075	3127456	3177	circulaire
Burkholderia pseudomallei BPC006	NC_018527	4001777	4050	circulaire	NC_018529	3153284	3108	circulaire
Burkholderia pseudomallei K96243	NC_006350	4074542	3399	circulaire	NC_006351	3173005	2329	circulaire
Burkholderia pseudomallei MSHR305	NC_021884	4054155	3461	circulaire	NC_021877	3373917	2644	circulaire
Burkholderia sp. CCGE1001	NC_015136	4063449	3545	circulaire	NC_015137	2770302	2420	circulaire
Burkholderia sp. CCGE1002	NC_014117	3518940	3116	circulaire	NC_014118	2593966	2258	circulaire
					NC_014119	1282816	1109	circulaire
Burkholderia sp. CCGE1003	NC_014539	4077097	3463	circulaire	NC_014540	2966498	2525	circulaire
Burkholderia sp. KJ006	NC_017920	3145156	2917	circulaire	NC_017921	2356985	2132	circulaire
					NC_017922	1082410	930	circulaire
Burkholderia sp. RPE64	NC_021287	3013410	2907	circulaire	NC_021288	900830	853	circulaire
					NC_021294	1465356	1422	circulaire
Burkholderia sp. YI23	NC_016589	3131280	2769	circulaire	NC_016590	1569570	1364	circulaire
					NC_016625	1773019	1539	circulaire
Burkholderia thailandensis E264	NC_007651	3809201	3276	circulaire	NC_007650	2914771	2356	circulaire
Burkholderia thailandensis E264	NZ_CM000438	ND	ND	ND	NZ_CM000439	ND	ND	ND
Burkholderia thailandensis MSMB121	NC_021173	3967794	3527	circulaire	NC_021174	2763585	2231	circulaire
Burkholderia vietnamiensis G4	NC_009256	3652814	3274	circulaire	NC_009254	1241007	1114	circulaire
					NC_009255	2411759	2096	circulaire
Burkholderia xenovorans LB400	NC_007951	4895836	4430	circulaire	NC_007952	3363523	2960	circulaire
					NC_007953	1471779	1312	circulaire
Cupriavidus necator N-1	NC_015726	3872936	3622	circulaire	NC_015723	2684606	2443	circulaire
Cupriavidus taiwanensis LMG 19424	NC_010528	3416911	3135	circulaire	NC_010530	2502411	2242	circulaire
Ralstonia eutropha H16	NC_008313	4052032	3651	circulaire	NC_008314	2912490	2555	circulaire

	Réplicon essentiel principal				Réplicon essentiel secondaire			
Espèce bactérienne	**RefSeq**	**taille**	**ng**	**forme**	**RefSeq**	**taille**	**ng**	**forme**
Ralstonia eutropha JMP134	NC_007347	3806533	3439	circulaire	NC_007348	2726152	2407	circulaire
Ralstonia pickettii 12D	NC_012856	3647724	3411	circulaire	NC_012857	1323321	1180	circulaire
Ralstonia pickettii 12J	NC_010682	3942557	3709	circulaire	NC_010678	1302238	1153	circulaire
Variovorax paradoxus B4	NC_022247	5795261	5434	circulaire	NC_022234	1353255	1319	circulaire
Variovorax paradoxus S110	NC_012791	5626353	5241	circulaire	NC_012792	1128644	1038	circulaire
Gammaproteobacteria								
Aliivibrio salmonicida LFI1238	NC_011312	3325165	2820	circulaire	NC_011313	1206461	984	circulaire
Listonella anguillarum M3	NC_022223	3063587	2719	circulaire	NC_022224	988134	900	circulaire
Photobacterium profundum SS9	NC_006370	4085304	3416	circulaire	NC_006371	2237943	2006	circulaire
Pseudoalteromonas haloplanktis TAC125	NC_007481	3214944	2939	circulaire	NC_007482	635328	545	circulaire
Pseudoalteromonas sp. SM9913	NC_014803	3332787	3078	circulaire	NC_014800	704884	634	circulaire
Vibrio alginolyticus NBRC 15630 = ATCC 17749	NC_022349	3334467	3054	circulaire	NC_022359	1812170	1644	circulaire
Vibrio anguillarum 775	NC_015633	3063912	2812	circulaire	NC_015637	988135	920	circulaire
Vibrio campbellii ATCC BAA-1116	NC_009783	3765351	3548	circulaire	NC_009784	2204018	2373	circulaire
Vibrio campbellii ATCC BAA-1116	NC_022269	3746887	3327	circulaire	NC_022270	2195939	2001	circulaire
Vibrio cholerae IEC224	NC_016944	3007450	2635	circulaire	NC_016945	1072136	1029	circulaire
Vibrio cholerae LMA3984-4	NC_017270	2791729	2328	circulaire	NC_017269	946986	825	circulaire
Vibrio cholerae M66-2	NC_012578	2892523	2650	circulaire	NC_012580	1046382	964	circulaire
Vibrio cholerae MJ-1236	NC_012668	3149584	2768	circulaire	NC_012667	1086784	1004	circulaire
Vibrio cholerae O1 biovar El Tor str. N16961	NC_002505	2961149	2534	circulaire	NC_002506	1072315	970	circulaire
Vibrio cholerae O1 str. 2010EL-1786	NC_016445	3031375	2805	circulaire	NC_016446	1046365	1040	circulaire
Vibrio cholerae O1 str. Inaba G4222	NZ_CM001785	ND	ND	ND	NZ_CM001786	ND	ND	ND
Vibrio cholerae O395	NC_009457	3024069	2742	circulaire	NC_009456	1108250	1133	circulaire
Vibrio cholerae O395	NC_012582	3024078	2817	circulaire	NC_012583	1111222	1117	circulaire

Espèce bactérienne	Réplicon essentiel principal				Réplicon essentiel secondaire			
	RefSeq	**taille**	**ng**	**forme**	**RefSeq**	**taille**	**ng**	**forme**
Vibrio fischeri ES114	NC_006840	2897536	2584	circulaire	NC_006841	1330333	1174	circulaire
Vibrio fischeri MJ11	NC_011184	2905029	2590	circulaire	NC_011186	1418848	1254	circulaire
Vibrio fischeri SR5	NZ_CM001400	ND	ND	ND	NZ_CM001401	ND	ND	ND
Vibrio furnissii NCTC 11218	NC_016602	3294546	3006	circulaire	NC_016628	1621862	1449	circulaire
Vibrio nigripulchritudo SnF1	NC_022528	4109740	3570	circulaire	NC_022543	2212415	2004	circulaire
Vibrio parahaemolyticus BB22OP	NC_019955	3297305	2847	circulaire	NC_019971	1806219	1600	circulaire
Vibrio parahaemolyticus RIMD 2210633	NC_004603	3288558	3079	circulaire	NC_004605	1877212	1752	circulaire
Vibrio sp. EJY3	NC_016613	3478307	3075	circulaire	NC_016614	1974339	1711	circulaire
Vibrio sp. Ex25	NC_013456	3259580	2915	circulaire	NC_013457	1829445	1603	circulaire
Vibrio splendidus LGP32	NC_011753	3299303	2947	circulaire	NC_011744	1675515	1485	circulaire
Vibrio vulnificus CMCP6	NC_004459	3281866	2896	circulaire	NC_004460	1844830	1537	circulaire
Vibrio vulnificus MO6-24/O	NC_014965	3194232	2980	circulaire	NC_014966	1813536	1582	circulaire
Vibrio vulnificus VVyb1(BT3)	NZ_CM001799	ND	ND	ND	NZ_CM001800	ND	ND	ND
Vibrio vulnificus YJ016	NC_005139	3354505	3259	circulaire	NC_005140	1857073	1695	circulaire
Spirochaetae								
Spirochaetes								
Leptospira biflexa serovar Patoc strain 'Patoc 1 (Ames)'	NC_010842	3603977	3277	circulaire	NC_010845	277995	266	circulaire
Leptospira biflexa serovar Patoc strain 'Patoc 1 (Paris)'	NC_010602	3599677	3390	circulaire	NC_010843	277655	276	circulaire
Leptospira borgpetersenii serovar Hardjo-bovis str. JB197	NC_008510	3576473	2645	circulaire	NC_008511	299762	235	circulaire
Leptospira borgpetersenii serovar Hardjo-bovis str. L550	NC_008508	3614446	2703	circulaire	NC_008509	317336	242	circulaire
Leptospira interrogans serovar Copenhageni str. Fiocruz L1-130	NC_005823	4277185	3399	circulaire	NC_005824	350181	268	circulaire
Leptospira interrogans serovar Lai str. 56601	NC_004342	4338762	3409	circulaire	NC_004343	359372	293	circulaire
Leptospira interrogans serovar Lai str. IPAV	NC_017551	4349158	3418	circulaire	NC_017552	359372	293	circulaire

Annexe B

Groupes d'orthologie KEGG sélectionnés

TABLE B.1: Groupes d'orthologie sélectionnés à partir de la hiérarchie KEGG-BRITE.

Colonne 1 : identifiant KEGG de la famille d'orthologie, Colonne 2 : gène(s) représentatif(s) (*cf.* Chapitre 1), Colonne 3 : description succincte de la fonction.

HNS (histone-like nucleoid structuring protein)		
K03746	*hns*	DNA-binding protein H-NS
K11685	*stpA*	DNA-binding protein StpA
HU (heat unstable protein)		
K05787	*hupA*	DNA-binding protein HU-alpha
K03530	*hupB*	DNA-binding protein HU-beta
IHF (integration host factor)		
K04764	*ihfA, himA*	integration host factor subunit alpha
K05788	*ihfB, himD*	integration host factor subunit beta
Other nucleoid associated proteins		
K05516	*cbpA*	curved DNA-binding protein
K05804	*rob*	right origin-binding protein
K02313	*dnaA*	chromosomal replication initiator protein
K12961	*diaA*	DnaA initiator-associating protein
K04047	*dps*	starvation-inducible DNA-binding protein
K03557	*fis*	Fis family transcriptional regulator, factor for inversion stimulation protein
K03666	*hfq*	host factor-I protein
K05596	*iciA*	LysR family transcriptional regulator, chromosome initiation inhibitor
K03719	*lrp*	Lrp/AsnC family transcriptional regulator, leucine-responsive regulatory protein

Chromosome partitioning proteins

MukBEF complex

K03632	*mukB*	chromosome partition protein MukB
K03804	*mukE*	chromosome partition protein MukE
K03633	*mukF*	chromosome partition protein MukF

Condensin-like complex

K03529	*smc*	chromosome segregation protein
K05896	*scpA*	segregation and condensation protein A
K06024	*scpB*	segregation and condensation protein B

Divisome proteins

K03590	*ftsA*	cell division protein FtsA
K05589	*ftsB*	cell division protein FtsB
K13052	*divIC, divA*	cell division protein DivIC
K09812	*ftsE*	cell division transport system ATP-binding protein
K03587	*ftsI*	cell division protein FtsI (penicillin-binding protein 3) [EC :2.4.1.129]
K03466	*ftsK, spoIIIE*	DNA segregation ATPase FtsK/SpoIIIE, S-DNA-T family
K03586	*ftsL*	cell division protein FtsL
K03591	*ftsN*	cell division protein FtsN
K03589	*ftsQ*	cell division protein FtsQ
K03588	*ftsW, spoVE*	cell division protein FtsW
K09811	*ftsX*	cell division transport system permease protein
K03531	*ftsZ*	cell division protein FtsZ
K03528	*zipA*	cell division protein ZipA
K09888	*zapA*	cell division protein ZapA
K01448	*amiA, amiB, amiC*	N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase [EC :3.5.1.28]
K03585	*acrA*	membrane fusion protein

Inhibitors of FtsZ assembly

K06286	*ezrA*	septation ring formation regulator
K03610	*minC*	septum site-determining protein MinC
K03609	*minD*	septum site-determining protein MinD
K03608	*minE*	cell division topological specificity factor
K04074	*divIVA*	cell division initiation protein
K13053	*sulA*	cell division inhibitor SulA
K09772	*sepF*	cell division inhibitor SepF
K05501	*slmA, ttk*	TetR/AcrR family transcriptional regulator

Other chromosome partitioning proteins

K03645	*seqA*	negative modulator of initiation of replication
K03569	*mreB*	rod shape-determining protein MreB and related proteins
K03570	*mreC*	rod shape-determining protein MreC
K03571	*mreD*	rod shape-determining protein MreD
K05837	*rodA, mrdB*	rod shape determining protein RodA

K03496	*parA, soj*	chromosome partitioning protein
K03497	*parB, spo0J*	chromosome partitioning protein, ParB family
K02621	*parC*	topoisomerase IV subunit A [EC :5.99.1.-]
K02622	*parE*	topoisomerase IV subunit B [EC :5.99.1.-]
K03495	*gidA, mnmG, MTO1*	tRNA uridine 5-carboxymethylaminomethyl modification enzyme
K03501	*gidB, rsmG*	16S rRNA (guanine527-N7)-methyltransferase [EC :2.1.1.170]
K04094	*trmFO, gid*	methylenetetrahydrofolate–tRNA-(uracil-5-)-methyltransferase [EC :2.1.1.74]
K03733	*xerC*	integrase/recombinase XerC
K04763	*xerD*	integrase/recombinase XerD
K11686	*racA*	chromosome-anchoring protein RacA
K03593	*mrp*	ATP-binding protein involved in chromosome partitioning
K04095	*fic*	cell filamentation protein

Initiation factors (bacterial)

K05787	*hupA*	DNA-binding protein HU-alpha
K03530	*hupB*	DNA-binding protein HU-beta
K04764	*ihfA, himA*	integration host factor subunit alpha
K05788	*ihfB, himD*	integration host factor subunit beta
K02313	*dnaA*	chromosomal replication initiator protein
K02314	*dnaB*	replicative DNA helicase [EC :3.6.4.12]
K02315	*dnaC*	DNA replication protein DnaC
K02316	*dnaG*	DNA primase [EC :2.7.7.-]
K03346	*dnaB2, dnaB*	replication initiation and membrane attachment protein
K11144	*dnaI*	primosomal protein DnaI
K03111	*ssb*	single-strand DNA-binding protein

Terminus site-binding protein

K10748	*tus, tau*	DNA replication terminus site-binding protein

DNA methylation enzyme

K06223	*dam*	DNA adenine methylase [EC :2.1.1.72]

Prevention of re-replication factors

K03645	*seqA*	negative modulator of initiation of replication
K10763	*hda*	DnaA-homolog protein

Annexe C

Familles protéiques ACLAME sélectionnées

Présentation des familles de protéines sélectionnées dans ACLAME (v0.4) pour les analyses du Chapitre 3.

Table C.1: Familles ACLAME liées à la réplication.

Famille	Nombre	Description	Annotation
32	*185*	RepB, pi, initiator protein, RepE, RepA	RepA,E,B
76	*89*	Rep, RepB, Rep of rolling circle initiator, RepA, RepU, OrfB, Rep2	RepB
107	*61*	RepC, RepCa1, RepCa2, RepCd	RepC
114	*59*	Helicase, UrvD rep helicase, helicase superfamily1, Yga2F, helicase II	Helicase
118	*59*	CdsE, CdsJ	Cds (*Borrelia*)
133	*51*	RepA, W0005, RepA1/A2	RepA
171	*44*	RepA, RepB, putative theta replicative protein	RepA
207	*39*	replicative DNA helicase, DnaB, pGP1	DnaB
208	*39*	RepA, W0013, W0041, RepFIB	RepA
224	*37*	long form TrfA, TrfA1, TrfA2, S-TrfA	TrfA
237	*36*	RepA, putative RepA, truncated RepA	RepA
244	*34*	RepA, RepB, CopB, repA1/A2, w0004	RepA,B CopB
294	*29*	plasmid copy number control, Rop protein, RNAI modulator, RNA modulator	Rop
297	*29*	primase activity/DNA initiation, LtrC/LtrC-like hypothetical protein, PcfD	primase, LtrC
330	*26*	DNA repair/ DNA helicase, type III restriction enzyme, res subunit, DEAD/DEAH box helicase	DNA helicase
377	*23*	replicase, replication initiation, RepC, RepJ, RepE, RepL	RepC,J,E
383	*23*	RepA, Rb100	RepA
404	*22*	RepA,RepB,RepW	RepA
412	*22*	Rep, RepA	Rep

Famille	Nombre	Description	Annotation
423	*21*	truncated RCR replication, RepRC, RepB, OrfA	Rep
426	*21*	cell division control protein 6 homolog	cdc6 archee
440	*20*	Rep 14-4, rm protein, RepA hypothetical protein	RepA
451	*20*	RepA, host type : *Corynebacterium*	RepA
477	*19*	Rep, RepS, RepE, host type : *Bacillus*, RepS, RepR	RepR,S,E
612	*15*	RepL, replication initiation	RepA
775	*12*	DNA helicase activity, RepA, putative helicase	RepC
854	*11*	DNA helicase activity, RepC, putative initiator protein	RepC
921	*11*	RepA	RepA
931	*11*	DNA replication initiation, putative protein, CdsD	cdsD
1005	*10*	helicase activity, putative protein, hypothetical helicase	helicase
1055	*10*	RNA polymerase sigma factor, sigma 70 family, bacteriocin uviA, sigF/V/G, tetR transcriptional activator, host type : *Clostridium*	RNA polymerase
1095	*9*	DNA repair/ helicase, holliday junction helicase RuvB, DNA pol III gamma and tau subunits, DNA pol delta subunit	RuvB
1099	*9*	putative theta replicase, RepB, Rep2	RepB
1187	*9*	DNA replication, RepH, RepI	RepH
1288	*8*	RepA	RepA
1345	*8*	DNA primase activity, DNA primase, primase CHC2 family	DNA primase
1398	*7*	helicase activity, GcrE, GcrC	helicase
1652	*7*	DNA repair/exonuclease activity, DNA exonuclease protein, SbcCD related protein	DNA repair
1837	*5*	putative replication protein	Rep
2881		RepC-like, Pif	RepC

Table C.2: Familles ACLAME liées à la ségrégation.

Famille	Nombre	Description	Annotation
4	*585*	plasmid partition protein, ParA, ParA IncC protein, ParA InC1/ IncC2, SopA, virC1	ParA/ParM
14	*265*	RepB, RepB partitionning, KorB repressor and partitionning, ParB-like domain, YefA, YdeB, ParB, ParB-like	ParB
102	*64*	DNA binding, partitionning protein, control protein, ParB, VirB, patrition protein B	ParB
128	*54*	DNA segregation/DNA translocase activity, cell division FtsK/ SpoIIIE, SpoI, TraB	FtsK/SpoIIIE

Famille	Nombre	Description	Annotation
289	*29*	ParM family, go : translocase, hypothetical protein, rode shape protein, putative ATPase of class HSP70	ParA/ParM
316	*27*	microfilament motor activity, ParM family, StbA protein, stable inheritance protein, ParA	ParA/ParM
318	*27*	ATPase/regulation of cell division, ATPase involved in chromosome partition, GumC, ExoP related protein, EpsB, MPA1 family	ATPase/tyrK/exoP
427	*21*	ATPase family, ParR family, ParB, StbB, mediator of plasmid stability	ParR,ParB
875	*11*	DNA binding, partitionning protein family ParB/Spo0J, YPMT1.28c	ParB
876	*11*	DNA binding, partitionning protein family ParB/Spo0J, YPMT1.29c	ParB
983	*10*	DNA binding, ParB, CopG	ParB
1227	*8*	DNA plasmid copy number control, CopG	CopG
2158	*5*	RepC	RepC
2894	*4*	DNA binding protein	DNA binding

Table C.3: Familles ACLAME liées à la résolution de dimères.

Famille	Nombre	Description	Annotation
5	*493*	serine based recombinase activity, ylb, resolvase, second invertase, TniR, ParA	serine recombinase
10	*355*	tyrosine-based recombinase, integrase, putative integrase, Xer, recombinase-like SAM	Xer Tyrosine
101	*64*	plasmid dimer resolution, tyrosine-based recombinase, yld, SAM—-like protein	PL dimer resolution
170	*45*	tyrosine-based recombinase, OrfA	Tyrosine rec OrfA
589	*15*	tyrosine based protein, Fis protein	Fis
688	*15*	tyrosine based protein, SAM like protein, XerD	XerD

Table C.4: Familles ACLAME liés à la maintenance.

Famille	Nombre	Description	Annotation
100	*64*	Postsegregational killing system vapBC/vag	PSK_vapBC/vag
136	*50*	Postsegregational killing system parDE	PSK_parDE
156	*46*	Postsegregational killing system epsilon-zeta	PSK_epsilon-zeta
201	*39*	Postsegregational killing system higBA	PSK_higBA
212	*38*	Postsegregational killing system parDE	PSK_parDE
293	*29*	Postsegregational killing system mazEF	PSK_mazEF
319	*26*	Postsegregational killing system relBE	PSK_relBE
326	*26*	Postsegregational killing system mazEF	PSK_mazEF
335	*26*	Postsegregational killing system HOK/SOK	PSK_HOK/SOK

Famille	**Nombre**	**Description**	**Annotation**
338	*25*	Postsegregational killing system parDE	PSK_parDE
356	*24*	Postsegregational killing system parDE	PSK_parDE
366	*24*	Postsegregational killing system vapBC/vag	PSK_vapBC/vag
380	*23*	Postsegregational killing system phD-doc	PSK_phD-doc
428	*21*	Postsegregational killing system ccd	PSK_ccd
470	*19*	Postsegregational killing system yacA	PSK_yacA
474	*19*	Postsegregational killing system relBE	PSK_relBE
515	*17*	Postsegregational killing system relBE	PSK_relBE
556	*16*	Postsegregational killing system higBA	PSK_higBA
563	*16*	Postsegregational killing system ccd	PSK_ccd
588	*15*	Postsegregational killing system higBA	PSK_higBA
677	*14*	Postsegregational killing system higBA	PSK_higBA
798	*12*	Postsegregational killing system mazEF	PSK_mazEF
916	*11*	Postsegregational killing system relBE	PSK_relBE
1031	*10*	Postsegregational killing system HOK/SOK	PSK_HOK/SOK
1180	*9*	Postsegregational killing system vapXD	PSK_vapXD
1308	*8*	Postsegregational killing system HicAB	PSK_HicAB
1559	*7*	Postsegregational killing system epsilon-zeta	PSK_epsilon-zeta
1927	*5*	Postsegregational killing system mazEF	PSK_mazEF
3357	*3*	plasmid maintenance, Postsegregational killing system	plasmid maintenance, PSK
4776	*2*	Postsegregational killing system, parC	PSK, parC
4777	*2*	Postsegregational killing system parDE, parD	PSK_parDE
16584	*1*	Postsegregational killing system vapXD	PSK_vapXD

Annexe D

Résultats du clustering de V^R par INFOMAP

Résultats du clustering de V^R par l'algorithme INFOMAP avec une granularité *gr* de 4 et les données décrites dans le Chapitre 5.
Les réplicons sont groupés par clusters. La valeur de l'indice de stabilité, $\triangle^C$ (eq. 5.14), est donnée pour chaque cluster. Une valeur de $\triangle^C$ inférieure à 0.5 signale un cluster "dissous" et non interprétable, et une valeur supérieure à 0.75 indique un cluster stable [Hennig, 2007, 2008].

Pour chaque réplicon, sont donnés le type (plasmide (**PL**), chromososome (**CHR**) ou RECE avec **RECE*** indiquant les RECE secondaires de *Burkholderia* et *Sinorhizsobium*), le numéro d'accession RefSeq, l'espèce et la classe de la bactérie correspondante et la valeur de l'indice $\triangle^e$ (eq. 5.16) de sa stabilité au sein de son cluster. Pour un réplicon donné, une valeur de $\triangle^e$ égale à "nan" (*not a number*) indique que ce réplicon n'est apparu dans aucune des trente réplication de *bootstrap* de V^R utilisées dans la procédure.

Les RECE sont surlignés en bleu.

cluster : 1 stability measure : 0.947381

CHR	NC_016024	*Cand.* Chloracidobacterium	Acidobacteria	0.73
RECE	NC_016025	*Cand.* Chloracidobacterium	Acidobacteria	1.00
CHR	NC_011567	*A. flavithermus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015278	*A. urinae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018704	*A. xylanus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009725	*B. amyloliquefaciens*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014551	*B. amyloliquefaciens*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016784	*B. amyloliquefaciens*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017061	*B. amyloliquefaciens*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017188	*B. amyloliquefaciens*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017190	*B. amyloliquefaciens*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017191	*B. amyloliquefaciens*	Bacilli	nan
CHR	NC_017912	*B. amyloliquefaciens*	Bacilli	1.00
CHR	NC_003997	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_005945	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_007530	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012581	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012659	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017729	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014639	*B. atrophaeus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012491	*B. brevis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014829	*B. cellulosilyticus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_003909	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_004722	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_006274	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_007107	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_011341	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_011658	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_011725	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_011772	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_011773	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_011969	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012472	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014335	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016771	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016779	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_016794	*B. cereus*	Bacilli	0.06
CHR	NC_018491	*B. cereus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_006582	*B. clausii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015634	*B. coagulans*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016023	*B. coagulans*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009674	*B. cytotoxicus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_002570	*B. halodurans*	Bacilli	1.00
CHR	NC_006270	*B. licheniformis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_006322	*B. licheniformis*	Bacilli	1.00
PL	NC_010010	*B. megaterium*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014019	*B. megaterium*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014103	*B. megaterium*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017138	*B. megaterium*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013791	*B. pseudofirmus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013792	*B. pseudofirmus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009848	*B. pumilus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014219	*B. selenitireducens*	Bacilli	1.00
CHR	NC_000964	*B. subtilis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014479	*B. subtilis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014976	*B. subtilis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015149	*B. subtilis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016047	*B. subtilis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017195	*B. subtilis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018520	*B. subtilis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_005957	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_007203	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008600	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_010281	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.86
CHR	NC_014171	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017200	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017208	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018500	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018693	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018877	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_010184	*B. weihenstephanensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017743	*Bacillus* sp.	Bacilli	1.00
CHR	NC_019425	*C. maltaromaticum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015391	*Carnobacterium* sp.	Bacilli	1.00
CHR	NC_018665	*E. antarcticum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_004668	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004671	*E. faecalis*	Bacilli	0.86
CHR	NC_017316	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018221	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017022	*E. faecium*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017960	*E. faecium*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018081	*E. hirae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_010556	*E. sibiricum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012673	*Exiguobacterium* sp.	Bacilli	1.00
CHR	NC_006510	*G. kaustophilus*	Bacilli	nan
PL	NC_012790	*Geobacillus* sp.	Bacilli	1.00
CHR	NC_012793	*Geobacillus* sp.	Bacilli	1.00
CHR	NC_013411	*Geobacillus* sp.	Bacilli	1.00
CHR	NC_014206	*Geobacillus* sp.	Bacilli	1.00
CHR	NC_014650	*Geobacillus* sp.	Bacilli	1.00
CHR	NC_014915	*Geobacillus* sp.	Bacilli	1.00
CHR	NC_009328	*G. thermodenitrificans*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015660	*G. thermoglucosidasius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016593	*G. thermoleovorans*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017668	*H. halophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_017669	*H. halophilus*	Bacilli	0.90
CHR	NC_014098	*K. tusciae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_006814	*L. acidophilus*	Bacilli	nan
CHR	NC_015214	*L. acidophilus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014724	*L. amylovorus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017470	*L. amylovorus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008497	*L. brevis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015428	*L. buchneri*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018610	*L. buchneri*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018673	*L. carnosum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008526	*L. casei*	Bacilli	1.00
CHR	NC_010999	*L. casei*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014334	*L. casei*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017473	*L. casei*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017474	*L. casei*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018641	*L. casei*	Bacilli	1.00
CHR	NC_010471	*L. citreum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014106	*L. crispatus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008054	*L. delbrueckii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008529	*L. delbrueckii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014727	*L. delbrueckii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017469	*L. delbrueckii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_010610	*L. fermentum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017465	*L. fermentum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015930	*L. garvieae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017490	*L. garvieae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014319	*L. gasicomitatum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008530	*L. gasseri*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018631	*L. gelidum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_010080	*L. helveticus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017467	*L. helveticus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018528	*L. helveticus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_003212	*L. innocua*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016011	*L. ivanovii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_005362	*L. johnsonii*	Bacilli	nan
CHR	NC_013504	*L. johnsonii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017477	*L. johnsonii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015602	*L. kefiranofaciens*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014136	*L. kimchii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_002662	*L. lactis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008527	*L. lactis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009004	*L. lactis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013656	*L. lactis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017486	*L. lactis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017492	*L. lactis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017949	*L. lactis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008531	*L. mesenteroides*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016805	*L. mesenteroides*	Bacilli	1.00
CHR	NC_002973	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_003210	*L. monocytogenes*	Bacilli	nan
CHR	NC_011660	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012488	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013766	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013768	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017529	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017537	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017544	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017545	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017546	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017547	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017728	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018584	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018585	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018586	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018587	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018588	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018589	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018590	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018591	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018592	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018593	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018642	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_004567	*L. plantarum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012984	*L. plantarum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014554	*L. plantarum*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009513	*L. reuteri*	Bacilli	1.00
CHR	NC_010609	*L. reuteri*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015697	*L. reuteri*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013198	*L. rhamnosus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013199	*L. rhamnosus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017482	*L. rhamnosus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017491	*L. rhamnosus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015975	*L. ruminis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_007576	*L. sakei*	Bacilli	1.00
CHR	NC_007929	*L. salivarius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017481	*L. salivarius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015978	*L. sanfranciscensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013891	*L. seeligeri*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015734	*Leuconostoc sp.*	Bacilli	1.00

CHR	NC_010382	*L. sphaericus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008555	*L. welshimeri*	Bacilli	1.00
CHR	NC_011999	*M. caseolyticus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015516	*M. plutonius*	Bacilli	nan
CHR	NC_016938	*M. plutonius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_004193	*O. iheyensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008528	*O. oeni*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016605	*P. claussenii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008525	*P. pentosaceus*	Bacilli	1.00
PL	NC_014628	*P. polymyxa*	Bacilli	0.17
CHR	NC_004116	*S. agalactiae*	Bacilli	nan
CHR	NC_004368	*S. agalactiae*	Bacilli	nan
CHR	NC_007432	*S. agalactiae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018646	*S. agalactiae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_019048	*S. agalactiae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_002745	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_002758	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_002951	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_002952	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_002953	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_003923	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_007622	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_007793	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_007795	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009487	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009632	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009641	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009782	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_010079	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013329	*S. aureus*	Bacilli	0.73
PL	NC_013341	*S. aureus*	Bacilli	0.53
CHR	NC_013450	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016912	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016928	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016941	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017331	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017333	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017337	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017338	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017340	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017341	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017342	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017343	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017347	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017349	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017351	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017673	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017763	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018608	*S. aureus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012121	*S. carnosus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012891	*S. dysgalactiae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017567	*S. dysgalactiae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018712	*S. dysgalactiae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_019042	*S. dysgalactiae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_002976	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_004461	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_011134	*S. equi*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012470	*S. equi*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012471	*S. equi*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017582	*S. equi*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013798	*S. gallolyticus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015215	*S. gallolyticus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017576	*S. gallolyticus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009785	*S. gordonii*	Bacilli	1.00
CHR	NC_007168	*S. haemolyticus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016826	*S. infantarius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018073	*S. intermedius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013893	*S. lugdunensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017353	*S. lugdunensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016749	*S. macedonicus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013853	*S. mitis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_004350	*S. mutans*	Bacilli	1.00
CHR	NC_013928	*S. mutans*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017768	*S. mutans*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018089	*S. mutans*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015291	*S. oralis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015678	*S. parasanguinis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017905	*S. parasanguinis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015558	*S. parauberis*	Bacilli	1.00
PL	NC_007167	*S. pasteuri*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015600	*S. pasteurianus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_003028	*S. pneumoniae*	Bacilli	nan
CHR	NC_003098	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008533	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_010380	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_010582	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_011072	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_011900	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012466	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012467	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012468	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012469	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014251	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014494	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014498	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017591	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017592	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017593	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017769	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018594	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018630	*S. pneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014925	*S. pseudintermedius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017568	*S. pseudintermedius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015875	*S. pseudopneumoniae*	Bacilli	1.00
CHR	NC_002737	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_003485	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_004070	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_004606	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_006086	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_007296	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_007297	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008021	*S. pyogenes*	Bacilli	nan
CHR	NC_008022	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008023	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008024	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009332	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_011375	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017040	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017053	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017596	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018936	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015760	*S. salivarius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017595	*S. salivarius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009009	*S. sanguinis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_007350	*S. saprophyticus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018065	*S. silvestris*	Bacilli	1.00
PL	NC_018069	*S. silvestris*	Bacilli	0.86
CHR	NC_009442	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_009443	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012924	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012925	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012926	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015433	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017617	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017618	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017619	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017620	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017621	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017622	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017950	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_018526	*S. suis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_006448	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_006449	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_008532	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017563	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017581	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017927	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012004	*S. uberis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016052	*T. halophilus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_015759	*W. koreensis*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014378	*A. arabaticum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_013385	*A. degensii*	Clostridia	1.00
PL	NC_013386	*A. degensii*	Clostridia	0.91
CHR	NC_009633	*A. metalliredigens*	Clostridia	1.00
CHR	NC_009922	*A. oremlandii*	Clostridia	1.00
PL	NC_013164	*A. prevotii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_013171	*A. prevotii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_016894	*A. woodii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014387	*B. proteoclasticus*	Clostridia	1.00
CHR	NC_003030	*C. acetobutylicum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015687	*C. acetobutylicum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_017295	*C. acetobutylicum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_018664	*C. acidurici*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015913	*Cand.* Arthromitus	Clostridia	1.00
CHR	NC_016012	*Cand.* Arthromitus	Clostridia	1.00
CHR	NC_017294	*Cand.* Arthromitus	Clostridia	1.00
CHR	NC_009617	*C. beijerinckii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_009495	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
PL	NC_009496	*C. botulinum*	Clostridia	0.79
CHR	NC_009697	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_009698	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_009699	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_010516	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_010520	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_010674	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_010723	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_012563	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_012658	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
PL	NC_012945	*C. botulinum*	Clostridia	0.81
PL	NC_015417	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
PL	NC_015418	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015425	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
PL	NC_015426	*C. botulinum*	Clostridia	0.71
CHR	NC_017297	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_017299	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_011898	*C. cellulolyticum*	Clostridia	1.00

CHR	NC_014393	*C. cellulovorans*	Clostridia	1.00
CHR	NC_016627	*C. clariflavum*	Clostridia	0.88
CHR	NC_010424	*Cand.* Desulforudis	Clostridia	1.00
CHR	NC_009089	*C. difficile*	Clostridia	nan
CHR	NC_013315	*C. difficile*	Clostridia	0.50
CHR	NC_013316	*C. difficile*	Clostridia	0.43
CHR	NC_017179	*C. difficile*	Clostridia	0.47
CHR	NC_013895	Clostridiales sp.	Clostridia	1.00
CHR	NC_007503	*C. hydrogenoformans*	Clostridia	1.00
CHR	NC_009706	*C. kluyveri*	Clostridia	1.00
CHR	NC_011837	*C. kluyveri*	Clostridia	1.00
PL	NC_014719	*C. kristjanssonii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015275	*C. lentocellum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014328	*C. ljungdahlii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_008593	*C. novyi*	Clostridia	1.00
CHR	NC_003366	*C. perfringens*	Clostridia	1.00
CHR	NC_008261	*C. perfringens*	Clostridia	1.00
CHR	NC_008262	*C. perfringens*	Clostridia	1.00
CHR	NC_010001	*C. phytofermentans*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014376	*C. saccharolyticum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015737	*Clostridium* sp.	Clostridia	1.00
CHR	NC_016791	*Clostridium* sp.	Clostridia	0.00
CHR	NC_014614	*C. sticklandii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_004557	*C. tetani*	Clostridia	1.00
PL	NC_004565	*C. tetani*	Clostridia	0.00
CHR	NC_013216	*D. acetoxidans*	Clostridia	1.00
CHR	NC_018068	*D. acidiphilus*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015565	*D. carboxydivorans*	Clostridia	1.00
CHR	NC_018017	*D. dehalogenans*	Clostridia	1.00
CHR	NC_007907	*D. hafniense*	Clostridia	0.73
CHR	NC_011830	*D. hafniense*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015573	*D. kuznetsovii*	Clostridia	nan
CHR	NC_018515	*D. meridiei*	Clostridia	1.00
CHR	NC_016584	*D. orientis*	Clostridia	1.00
CHR	NC_009253	*D. reducens*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015589	*D. ruminis*	Clostridia	1.00
CHR	NC_018866	*Dehalobacter* sp.	Clostridia	1.00
CHR	NC_018867	*Dehalobacter* sp.	Clostridia	1.00
CHR	NC_012778	*E. eligens*	Clostridia	1.00
PL	NC_012780	*E. eligens*	Clostridia	1.00
PL	NC_012782	*E. eligens*	Clostridia	0.58
CHR	NC_014828	*E. harbinense*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014624	*E. limosum*	Clostridia	nan
CHR	NC_012781	*E. rectale*	Clostridia	1.00
CHR	NC_016630	*F. alocis*	Clostridia	1.00
PL	NC_010371	*F. magna*	Clostridia	1.00
CHR	NC_010376	*F. magna*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014654	*H. hydrogeniformans*	Clostridia	1.00
CHR	NC_010337	*H. modesticaldum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_011899	*H. orenii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_017455	*H. praevalens*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015520	*M. australiensis*	Clostridia	1.00
CHR	NC_007644	*M. thermoacetica*	Clostridia	1.00
CHR	NC_010718	*N. thermophilus*	Clostridia	1.00
PL	NC_010724	*N. thermophilus*	Clostridia	0.86
PL	NC_016046	*O. valericigenes*	Clostridia	0.62
CHR	NC_016048	*O. valericigenes*	Clostridia	1.00
CHR	NC_009454	*P. thermopropionicum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014833	*R. albus*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015977	*R. hominis*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015172	*S. glycolicus*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014220	*S. lipocalidus*	Clostridia	1.00
PL	NC_016040	*S. thermotolerans*	Clostridia	0.21
CHR	NC_008346	*S. wolfei*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015519	*T. acetatoxydans*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014964	*T. brockii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_013921	*T. italicus*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014831	*T. marianensis*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014209	*T. mathranii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015499	*T. narugense*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014377	*T. oceani*	Clostridia	1.00
CHR	NC_018870	*T. phaeum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_017992	*T. phage*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014152	*T. potens*	Clostridia	1.00
CHR	NC_010321	*T. pseudethanolicus*	Clostridia	1.00
CHR	NC_010320	*Thermoanaerobacter* sp.	Clostridia	1.00
CHR	NC_014538	*Thermoanaerobacter* sp.	Clostridia	1.00
CHR	NC_003869	*T. tengcongensis*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014410	*T.thermosaccharolyticum*	Clostridia	0.86
CHR	NC_015958	*T. wiegelii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_015555	*T. xylanolyticum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_013740	*A. fermentans*	Negativicutes	1.00
CHR	NC_016077	*A. intestini*	Negativicutes	1.00
CHR	NC_015873	*M. elsdenii*	Negativicutes	1.00
CHR	NC_017068	*S. ruminantium*	Negativicutes	1.00
PL	NC_017069	*S. ruminantium*	Negativicutes	0.50
PL	NC_017073	*S. ruminantium*	Negativicutes	0.88
CHR	NC_015437	*S. sputigena*	Negativicutes	1.00
CHR	NC_013520	*V. parvula*	Negativicutes	1.00
CHR	NC_013525	*T. terrenum*	Chloroflexi	1.00
RECE	NC_013526	*T. terrenum*	Chloroflexi	1.00
PL	NC_010477	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_014836	*D. indicum*	Chrysiogenes	1.00
CHR	NC_013203	*A. parvulum*	Coriobacteridae	0.67
CHR	NC_013170	*C. curtum*	Coriobacteridae	1.00
CHR	NC_015389	*C. glomerans*	Coriobacteridae	1.00
CHR	NC_013204	*E. lenta*	Coriobacteridae	1.00
CHR	NC_015738	*Eggerthella* sp.	Coriobacteridae	1.00
CHR	NC_014363	*O. uli*	Coriobacteridae	1.00
CHR	NC_013165	*S. heliotrinireducens*	Coriobacteridae	1.00
PL	NC_013940	*D. desulfuricans*	Deferribacteres	0.50
CHR	NS_000195	*C. Cloacamonas*	Division WWE1	1.00
CHR	NC_010644	*E. minutum*	Elusimicrobia	1.00
CHR	NS_000191	Termite group 1	Elusimicrobia	0.68
CHR	NC_015601	*E. rhusiopathiae*	Erysipelotrichia	1.00
CHR	NC_003454	*F. nucleatum*	Fusobacteriia	1.00
CHR	NC_014632	*I. polytropus*	Fusobacteriia	1.00
RECE	NC_014633	*I. polytropus*	Fusobacteriia	1.00
CHR	NC_013192	*L. buccalis*	Fusobacteriia	1.00
CHR	NC_013515	*S. moniliformis*	Fusobacteriia	0.86
CHR	NC_013517	*S. termitidis*	Fusobacteriia	0.67
CHR	NC_010163	*A. laidlawii*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_011047	*Cand.* Phytoplasma	Mollicutes	1.00
CHR	NC_011025	*M. arthritidis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_014014	*M. crocodyli*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_006055	*M. florum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_013511	*M. hominis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_006908	*M. mobile*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_002771	*M. pulmonis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_007294	*M. synoviae*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_017080	*P. mikurensis*	Phycisphaerae	0.96
PL	NC_014149	*P. limnophilus*	Planctomycetacia	1.00
CHR	NC_014962	*I. pallida*	Planctomycetacia	0.14
PL	NZ_CM000773	*Rickettsia* endosymbiont	αproteobacteria	0.86
CHR	NC_016620	*B. marinus*	δproteobacteria	nan
CHR	NC_009943	*D. oleovorans*	δproteobacteria	0.71
PL	NC_012797	*D. magneticus*	δproteobacteria	0.64
PL	NC_008014	*L. intracellularis*	δproteobacteria	0.79
PL	NC_005915	*C. taeniospiralis*	γproteobacteria	0.77
CHR	NC_002967	*T. denticola*	Spirochaetes	0.12
CHR	NC_014011	*A. colombiense*	Synergistia	1.00
CHR	NC_018024	*A. mobile*	Synergistia	1.00
CHR	NC_013522	*T. acidaminovorans*	Synergistia	1.00
CHR	NC_016148	*T. lienii*	Synergistia	1.00
CHR	NC_012785	*K. olearia*	Thermotogae	0.23
CHR	NC_017934	*M. prima*	Thermotogae	1.00

cluster : 2 stability measure : 0.817155

CHR	NC_014497	*Cand.* Zinderia	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_016513	*A.actinomycetemcomitans*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017846	*A.actinomycetemcomitans*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009053	*A. pleuropneumoniae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010278	*A. pleuropneumoniae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010939	*A. pleuropneumoniae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009655	*A. succinogenes*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008570	*A. hydrophila*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009348	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011312	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018690	*A. suis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015424	*A. veronii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012913	*A. aphrophilus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016853	*A. fischeri*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011138	*A. macleodii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018632	*A. macleodii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018678	*A. macleodii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018679	*A. macleodii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018692	*A. macleodii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_019393	*A. macleodii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015554	*Alteromonas* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_002528	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004061	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004545	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008513	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011833	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011834	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015662	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017252	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017253	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017254	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017255	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017256	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017259	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007984	*B. cicadellinicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_005061	*Cand.* Blochmannia	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007292	*Cand.* Blochmannia	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014909	*Cand.* Blochmannia	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008512	*Cand.* Carsonella	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012751	*Cand.* Hamiltonella	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009792	*C. koseri*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015735	*Cand.* Moranella	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_003910	*C. psychrerythraea*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014109	*Cand.* Riesia	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013716	*C. rodentium*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009778	*C. sakazakii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017933	*C. sakazakii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013282	*C. turicensis*	γproteobacteria	1.00

CHR	NC_012880	*D. dadantii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013592	*D. dadantii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014500	*D. dadantii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009446	*D. nodosus*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012912	*D. zeae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015663	*E. aerogenes*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005247	*E. amylovora*	γproteobacteria	0.73
CHR	NC_013961	*E. amylovora*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013971	*E. amylovora*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015968	*E. asburiae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015969	*E. asburiae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014306	*E. billingiae*	γproteobacteria	nan
CHR	NC_017910	*E. blattae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014121	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014618	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016514	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018079	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018405	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_000913	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_002655	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_002695	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004431	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007779	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007946	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008253	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008563	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009800	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009801	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010468	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010473	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010498	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011353	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011415	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011601	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011741	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011742	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011745	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011748	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011750	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011751	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011993	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012759	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012892	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012947	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012967	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012971	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013008	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013353	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013361	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013364	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013654	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013941	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016902	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017625	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017626	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017628	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017631	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017632	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017633	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017634	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017635	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017638	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017641	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017644	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017646	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017651	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017652	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017656	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017660	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017663	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017664	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017906	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018650	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018658	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018661	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011740	*E. fergusonii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012779	*E. ictaluri*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012214	*E. pyrifoliae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017390	*E. pyrifoliae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009436	*Enterobacter* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017445	*Erwinia* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013508	*E. tarda*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017309	*E. tarda*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010694	*E. tasmaniensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014541	*F. balearica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015460	*G. anatis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016041	*G. nitratireducens*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015497	*Glacieola* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_002940	*H. ducreyi*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_000907	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007146	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009566	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009567	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011409	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014920	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014922	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016809	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017451	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017452	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015964	*H. parainfluenzae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011852	*H. parasuis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008309	*H. somnus*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010519	*H. somnus*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_006512	*I. loihiensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013166	*K. koreensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016612	*K. oxytoca*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018106	*K. oxytoca*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009648	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011283	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012731	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016845	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017540	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018522	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013850	*K. variicola*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014147	*M. catarrhalis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009341	*M. gilvum*	Actinobacteridae	0.12
CHR	NC_017856	*Methylophaga* sp.	γproteobacteria	0.97
CHR	NC_006300	*M. succiniciproducens*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016745	*Oceanimonas* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_002663	*P. multocida*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016808	*P. multocida*	γproteobacteria	nan
CHR	NC_017027	*P. multocida*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017764	*P. multocida*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013956	*P. ananatis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016816	*P. ananatis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017531	*P. ananatis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017554	*P. ananatis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014837	*Pantoea* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004547	*P. atrosepticum*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012917	*P. carotovorum*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018525	*P. carotovorum*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_006370	*P. profundum*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012962	*P. asymbiotica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_005126	*P. luminescens*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010554	*P. mirabilis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008228	*P. atlantica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007969	*P. cryohalolentis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007481	*P. haloplanktis*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_007482	*P. haloplanktis*	γproteobacteria	0.95
RECE	NC_014800	*Pseudoalteromonas* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014803	*Pseudoalteromonas* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007204	*P. arcticus*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009524	*Psychrobacter* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008709	*P. ingrahamii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017731	*P. stuartii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014562	*P. vagans*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013421	*P. wasabiae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016818	*R. aquatilis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017047	*R. aquatilis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015061	*Rahnella* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008700	*S. amazonensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009665	*S. baltica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009997	*S. baltica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011663	*S. baltica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016901	*S. baltica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017571	*S. baltica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015761	*S. bongori*	γproteobacteria	nan
CHR	NC_007613	*S. boydii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010658	*S. boydii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007954	*S. denitrificans*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007606	*S. dysenteriae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018419	*s. endosymbiont*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018420	*s. endosymbiont*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_003197	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_003198	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004631	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_006511	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_006905	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010067	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010102	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011080	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011083	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011094	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011147	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011149	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011205	*S. enterica*	γproteobacteria	nan
CHR	NC_011274	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011294	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012125	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016810	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016831	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016832	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016854	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016856	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016857	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016860	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00

CHR	NC_016863	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017046	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017623	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004337	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004741	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008258	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017328	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016632	*S. symbiotica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015566	*Serratia* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017573	*Serratia* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007384	*S. sonnei*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016822	*S. sonnei*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008345	*S. frigidimarina*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007712	*S. glossinidius*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010334	*S. halifaxensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009092	*S. loihica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004347	*S. oneidensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009901	*S. pealeana*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011566	*S. piezotolerans*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015567	*S. plymuthica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009832	*S. proteamaculans*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009438	*S. putrefaciens*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017566	*S. putrefaciens*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009831	*S. sediminis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008321	*Shewanella* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008322	*Shewanella* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008577	*Shewanella* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008750	*Shewanella* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014012	*S. violacea*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010506	*S. woodyi*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012691	*T. auensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007520	*T. crunogena*	γproteobacteria	0.69
CHR	NC_015581	*T. cyclicum*	γproteobacteria	nan
CHR	NC_015633	*V. anguillarum*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_002505	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009457	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012578	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012582	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_012668	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016445	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016944	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017270	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_006840	*V. fischeri*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011184	*V. fischeri*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016602	*V. furnissii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009783	*V. harveyi*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004603	*V. parahaemolyticus*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013456	*Vibrio* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016613	*Vibrio* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011753	*V. splendidus*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004459	*V. vulnificus*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_005139	*V. vulnificus*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014965	*V. vulnificus*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004344	*W. glossinidia*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016893	*W. glossinidia*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_013892	*X. bovienii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014228	*X. nematophila*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008800	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_015224	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017564	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_003143	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_004088	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_005810	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008149	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008150	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009381	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010159	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014029	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017154	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017156	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017159	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017160	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017168	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017170	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017265	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_006155	*Y. pseudotuberculosis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009708	*Y. pseudotuberculosis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010465	*Y. pseudotuberculosis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010634	*Y. pseudotuberculosis*	γproteobacteria	1.00

cluster : 3 stability measure : 0.594261

PL	NC_007927	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	0.43
PL	NC_016595	*A. brasilense*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_014818	*A. excentricus*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_016585	*A. lipoferum*	αproteobacteria	0.00
RECE	NC_011983	*A. radiobacter*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_011887	*M. nodulans*	αproteobacteria	0.03
PL	NC_010510	*M. radiotolerans*	αproteobacteria	0.36
PL	NC_011368	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_006569	*R. pomeroyi*	αproteobacteria	0.17
PL	NC_012586	*S. fredii*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_016815	*S. fredii*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_017957	*T. mobilis*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_017958	*T. mobilis*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_017966	*T. mobilis*	αproteobacteria	0.57
CHR	NC_006513	*A. aromaticum*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_015138	*A. avenae*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_008752	*A. citrulli*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_014908	*A. denitrificans*	βproteobacteria	0.00
CHR	NC_014910	*A. denitrificans*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_015422	*A. denitrificans*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_011992	*A. ebreus*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017964	*A. kashmirensis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_008702	*Azoarcus* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_008782	*Acidovorax* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_018708	*Acidovorax* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_014640	*A. xylosoxidans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_014642	*A. xylosoxidans*	βproteobacteria	0.47
CHR	NC_008390	*B. ambifaria*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_008391	*B. ambifaria*	βproteobacteria	0.64
RECE*	NC_008392	*B. ambifaria*	βproteobacteria	0.27
CHR	NC_010551	*B. ambifaria*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_010552	*B. ambifaria*	βproteobacteria	0.47
RECE*	NC_010557	*B. ambifaria*	βproteobacteria	0.47
CHR	NC_010645	*B. avium*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_002927	*B. bronchiseptica*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_018829	*B. bronchiseptica*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_019382	*B. bronchiseptica*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_008060	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_008061	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	0.47
RECE*	NC_008062	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	0.43
CHR	NC_008542	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	nan
RECE	NC_008543	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	0.64
RECE*	NC_008544	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	0.00
CHR	NC_010508	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	1.00
RECE*	NC_010512	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	0.00
RECE	NC_010515	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	0.33
CHR	NC_011000	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	nan
RECE	NC_011001	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	0.43
RECE*	NC_011002	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	0.47
CHR	NC_018513	*B. cepacia*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_018514	*B. cepacia*	βproteobacteria	0.47
RECE	NC_015376	*B. gladioli*	βproteobacteria	0.64
CHR	NC_015381	*B. gladioli*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_015382	*B. gladioli*	βproteobacteria	0.00
RECE	NC_012721	*B. glumae*	βproteobacteria	0.27
CHR	NC_012724	*B. glumae*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_006348	*B. mallei*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_006349	*B. mallei*	βproteobacteria	0.47
RECE	NC_008784	*B. mallei*	βproteobacteria	0.27
CHR	NC_008785	*B. mallei*	βproteobacteria	nan
RECE	NC_008835	*B. mallei*	βproteobacteria	0.00
CHR	NC_008836	*B. mallei*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_009079	*B. mallei*	βproteobacteria	0.47
CHR	NC_009080	*B. mallei*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_010084	*B. multivorans*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_010086	*B. multivorans*	βproteobacteria	0.50
CHR	NC_010804	*B. multivorans*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_010805	*B. multivorans*	βproteobacteria	0.43
CHR	NC_002928	*B. parapertussis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_018518	*B. parapertussis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_018828	*B. parapertussis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_002929	*B. pertussis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017223	*B. pertussis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_010170	*B. petrii*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_018672	*B. phenoliruptrix*	βproteobacteria	0.00
CHR	NC_018695	*B. phenoliruptrix*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_018696	*B. phenoliruptrix*	βproteobacteria	0.00
CHR	NC_010622	*B. phymatum*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_010623	*B. phymatum*	βproteobacteria	0.47
PL	NC_010625	*B. phymatum*	βproteobacteria	0.43
RECE	NC_010676	*B. phytofirmans*	βproteobacteria	0.50
PL	NC_010679	*B. phytofirmans*	βproteobacteria	0.00
CHR	NC_010681	*B. phytofirmans*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_006350	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_006351	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_007434	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_007435	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_009074	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_009075	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	0.00
CHR	NC_009076	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_009078	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	0.00
CHR	NC_012695	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017831	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_017832	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	0.47
CHR	NC_018527	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_018529	*B. pseudomallei*	βproteobacteria	0.64
CHR	NC_014722	*B. rhizoxinica*	βproteobacteria	1.00
RECE*	NC_007509	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.27
CHR	NC_007510	*B.* sp.	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_007511	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.43
CHR	NC_014117	*B.* sp.	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_014118	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.27
RECE*	NC_014119	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.55
CHR	NC_014539	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_014540	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.47

CHR	NC_015136	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_015137	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.47
CHR	NC_016589	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	1.00
RECE*	NC_016590	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_016625	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.27
PL	NC_016626	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.00
CHR	NC_017920	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_017921	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.64
RECE*	NC_017922	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.43
RECE	NC_007650	*B. thailandensis*	βproteobacteria	0.43
CHR	NC_007651	*B. thailandensis*	βproteobacteria	1.00
RECE*	NC_009254	*B. vietnamiensis*	βproteobacteria	0.88
RECE	NC_009255	*B. vietnamiensis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_009256	*B. vietnamiensis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_007951	*B. xenovorans*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_007952	*B. xenovorans*	βproteobacteria	0.64
RECE*	NC_007953	*B. xenovorans*	βproteobacteria	0.36
CHR	NC_013194	*Cand.* Accumulibacter	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_015856	*C. fungivorans*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_007973	*C. metallidurans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_007974	*C. metallidurans*	βproteobacteria	0.64
RECE	NC_015723	*C. necator*	βproteobacteria	0.64
CHR	NC_015726	*C. necator*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_010528	*C. taiwanensis*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_010530	*C. taiwanensis*	βproteobacteria	0.64
CHR	NC_013446	*C. testosteroni*	βproteobacteria	nan
CHR	NC_005085	*C. violaceum*	βproteobacteria	0.95
CHR	NC_010002	*D. acidovorans*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_007298	*D. aromatica*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_015563	*Deftia* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_016616	*D. suillum*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_014394	*G. capsiferriformans*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_009138	*H. arsenicoxydans*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_014323	*H. seropedicae*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_009659	*Janthinobacterium* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_010524	*L. cholodnii*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_012559	*L. hongkongensis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_007947	*M. flagellatus*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_012969	*M. glucosetrophus*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_012968	*M. mobilis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_008825	*M. petroleiphilum*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_008826	*M. petroleiphilum*	βproteobacteria	0.73
CHR	NC_014733	*Methylovorus* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_014207	*M. versatilis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_004757	*N. europaea*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_008344	*N. eutropha*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_007614	*N. multiformis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_015222	*Nitrosomonas* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_015731	*Nitrosomonas* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_008781	*P. naphthalenivorans*	βproteobacteria	nan
CHR	NC_009379	*P. necessarius*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_010531	*P. necessarius*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_007948	*Polaromonas* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_015458	*Pusillomonas* sp.	βproteobacteria	1.00
PL	NC_015459	*Pusillomonas* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_016002	*Pseudogulbenkiania* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_007347	*R. eutropha*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_007348	*R. eutropha*	βproteobacteria	0.47
CHR	NC_008313	*R. eutropha*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_008314	*R. eutropha*	βproteobacteria	0.43
CHR	NC_007908	*R. ferrireducens*	βproteobacteria	nan
CHR	NC_017075	*R. gelatinosus*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_010678	*R. pickettii*	βproteobacteria	0.64
CHR	NC_010682	*R. pickettii*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_012856	*R. pickettii*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_012857	*R. pickettii*	βproteobacteria	0.64
CHR	NC_003295	*R. solanacearum*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_003296	*R. solanacearum*	βproteobacteria	0.43
CHR	NC_014307	*R. solanacearum*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_014310	*R. solanacearum*	βproteobacteria	0.50
CHR	NC_014311	*R. solanacearum*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017574	*R. solanacearum*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_017575	*R. solanacearum*	βproteobacteria	0.33
CHR	NC_015677	*R. tataouinensis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_013959	*S. lithotrophicus*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_016043	*T. asinigenitalis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_007404	*T. denitrificans*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_014914	*T. equigenitalis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_018108	*T. equigenitalis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_014153	*T. intermedia*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_011662	*T.* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_014145	*T.* sp.	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_008786	*V. eiseniae*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_012791	*V. paradoxus*	βproteobacteria	1.00
RECE	NC_012792	*V. paradoxus*	βproteobacteria	0.27
CHR	NC_014931	*V. paradoxus*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_008260	*A. borkumensis*	γproteobacteria	0.33
CHR	NC_015850	*A. caldus*	γproteobacteria	0.86
PL	NC_015851	*A. caldus*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_018691	*A. dieselolei*	γproteobacteria	0.93
CHR	NC_008340	*A. ehrlichii*	γproteobacteria	0.44
CHR	NC_015942	*A. ferrivorans*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_012560	*A. vinelandii*	γproteobacteria	0.27
CHR	NC_013851	*A. vinosum*	γproteobacteria	0.29
CHR	NC_002971	*C. burnetii*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_009727	*C. burnetii*	γproteobacteria	0.36
CHR	NC_010117	*C. burnetii*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_011527	*C. burnetii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011528	*C. burnetii*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_010995	*C. japonicus*	γproteobacteria	0.14
CHR	NC_007963	*C. salexigens*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_018697	*Cycloclasticus* sp.	γproteobacteria	0.18
PL	NC_018985	*E. amylovora*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_019081	*E. coli*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_017033	*F. aurantia*	γproteobacteria	0.33
CHR	NC_014366	γproteobacteriaacterium	γproteobacteria	0.10
CHR	NC_007645	*H. chejuensis*	γproteobacteria	0.23
CHR	NC_014532	*H. elongata*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_008789	*H. halophila*	γproteobacteria	0.45
CHR	NC_013422	*H. neapolitanus*	γproteobacteria	0.18
CHR	NC_017506	*M. adhaerens*	γproteobacteria	0.33
CHR	NC_016112	*M. alcaliphilum*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_008740	*M. aquaeolei*	γproteobacteria	0.20
CHR	NC_002977	*M. capsulatus*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_017067	*M. hydrocarbonoclasticus*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_015276	*M. mediterranea*	γproteobacteria	0.12
CHR	NC_015572	*M. methanica*	γproteobacteria	0.33
CHR	NC_015559	*M. posidonica*	γproteobacteria	0.07
CHR	NC_018268	*Marinobacter* sp.	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_009654	*Marinomonas* sp.	γproteobacteria	0.05
CHR	NC_017857	*Methylophaga* sp.	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_013960	*N. halophilus*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_007484	*N. oceani*	γproteobacteria	0.40
CHR	NC_014315	*N. watsonii*	γproteobacteria	0.18
CHR	NC_002516	*P. aeruginosa*	γproteobacteria	0.47
CHR	NC_008463	*P. aeruginosa*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_009656	*P. aeruginosa*	γproteobacteria	0.33
CHR	NC_011770	*P. aeruginosa*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_017548	*P. aeruginosa*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_017549	*P. aeruginosa*	γproteobacteria	0.43
CHR	NC_018080	*P. aeruginosa*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_015379	*P. brassicacearum*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_008027	*P. entomophila*	γproteobacteria	0.47
CHR	NC_007492	*P. fluorescens*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_012660	*P. fluorescens*	γproteobacteria	0.27
CHR	NC_016830	*P. fluorescens*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_017911	*P. fluorescens*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_015556	*P. fulva*	γproteobacteria	0.27
CHR	NC_009439	*P. mendocina*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_015410	*P. mendocina*	γproteobacteria	0.50
RECE	NC_006371	*P. profundum*	γproteobacteria	0.04
CHR	NC_004129	*P. protegens*	γproteobacteria	0.47
CHR	NC_002947	*P. putida*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_009512	*P. putida*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_010322	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010501	*P. putida*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_015733	*P. putida*	γproteobacteria	0.27
CHR	NC_017530	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017986	*P. putida*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_018220	*P. putida*	γproteobacteria	0.27
PL	NC_003892	*P.* sp.	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016147	*P. spadix*	γproteobacteria	0.55
CHR	NC_009434	*P. stutzeri*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_015740	*P. stutzeri*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_017532	*P. stutzeri*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_018028	*P. stutzeri*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_018177	*P. stutzeri*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014924	*P. suwonensis*	γproteobacteria	0.40
CHR	NC_004578	*P. syringae*	γproteobacteria	0.47
CHR	NC_005773	*P. syringae*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_007005	*P. syringae*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_014258	*P. vagans*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_018868	*S. agarivorans*	γproteobacteria	0.38
CHR	NC_007912	*S. degradans*	γproteobacteria	0.50
PL	NC_010500	*S. enterica*	γproteobacteria	0.00
CHR	NC_010943	*S. maltophilia*	γproteobacteria	0.40
CHR	NC_011071	*S. maltophilia*	γproteobacteria	0.67
CHR	NC_015947	*S. maltophilia*	γproteobacteria	0.55
CHR	NC_017671	*S. maltophilia*	γproteobacteria	0.40
CHR	NC_013889	*T.* sp.	γproteobacteria	0.21
CHR	NC_011901	*T. sulfidophilus*	γproteobacteria	0.40
CHR	NC_012997	*T. turnerae*	γproteobacteria	0.44
CHR	NC_013722	*X. albilineans*	γproteobacteria	0.86
CHR	NC_003919	*X. axonopodis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016010	*X. axonopodis*	γproteobacteria	0.40
CHR	NC_003902	*X. campestris*	γproteobacteria	nan
CHR	NC_007086	*X. campestris*	γproteobacteria	0.55
CHR	NC_007508	*X. campestris*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010688	*X. campestris*	γproteobacteria	0.40
CHR	NC_017271	*X. campestris*	γproteobacteria	0.55
CHR	NC_002488	*X. fastidiosa*	γproteobacteria	0.18
CHR	NC_004556	*X. fastidiosa*	γproteobacteria	0.50
CHR	NC_010513	*X. fastidiosa*	γproteobacteria	0.33
CHR	NC_010577	*X. fastidiosa*	γproteobacteria	0.40
CHR	NC_017562	*X. fastidiosa*	γproteobacteria	0.29
CHR	NC_006834	*X. oryzae*	γproteobacteria	0.55

CHR	NC_007705	*X. oryzae*	γproteobacteria	0.18
CHR	NC_010717	*X. oryzae*	γproteobacteria	0.55
CHR	NC_017267	*X. oryzae*	γproteobacteria	0.18
PL	NC_017074	*S. ruminantium*	Negativicutes	0.95

cluster : 4 stability measure : 0.959958

CHR	NC_013124	*A. ferrooxidans*	Acidimicrobidae	0.73
CHR	NC_014550	*A. arilaitensis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_008711	*A. aurescens*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_008713	*A. aurescens*	Actinobacteridae	0.50
CHR	NC_008578	*A. cellulolyticus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_011886	*A. chlorophenolicus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014218	*A. haemolyticum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010852	*A. mediterranei*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014318	*A. mediterranei*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017186	*A. mediterranei*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018266	*A. mediterranei*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013093	*A. mirum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017093	*A. missouriensis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015145	*A. phenanthrenivorans*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_015146	*A. phenanthrenivorans*	Actinobacteridae	0.00
CHR	NC_017803	*Actinoplanes* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_008539	*Arthrobacter* sp.	Actinobacteridae	0.57
CHR	NC_008541	*Arthrobacter* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018531	*Arthrobacter* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015564	*A. subflavus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_008618	*B. adolescentis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_011835	*B. animalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_012814	*B. animalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_012815	*B. animalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017214	*B. animalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017215	*B. animalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017216	*B. animalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017217	*B. animalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017834	*B. animalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017866	*B. animalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017867	*B. animalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018720	*B. asteroides*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014616	*B. bifidum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014638	*B. bifidum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017999	*B. bifidum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017218	*B. breve*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_012669	*B. cavernae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013714	*B. dentium*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013172	*B. faecium*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_004307	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_010816	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_011593	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014169	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014656	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015052	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015067	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017219	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017221	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_003527	*B. pseudocatenulatum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016943	*B. saxobsidens*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013131	*C. acidiphila*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_012590	*C. aurimucosum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_002935	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016782	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016783	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016785	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016786	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016787	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016788	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016789	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016790	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016799	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016800	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016801	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016802	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_004369	*C. efficiens*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015514	*C. fimi*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014151	*C. flavigena*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015671	*C. gilvus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_003450	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_006958	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	nan
CHR	NC_009342	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_009343	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_007164	*C. jeikeium*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_012704	*C. kroppenstedtii*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_009480	*C. michiganensis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_010407	*C. michiganensis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014329	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016781	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016932	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	nan
CHR	NC_017031	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017300	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017301	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017303	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017305	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017306	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017307	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017308	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017462	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017730	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017945	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018019	*C. pseudotuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015673	*C. resistens*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015683	*C. ulcerans*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017317	*C. ulcerans*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018101	*C. ulcerans*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_010545	*C. urealyticum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015859	*C. variabile*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_008278	*F. alni*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_007777	*Frankia* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_009921	*Frankia* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014666	*Frankia* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015656	*Frankia* symbiont	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013441	*G. bronchialis*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_013442	*G. bronchialis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013757	*G. obscurus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016906	*G. polyisoprenivorans*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018581	*Gordonia* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013721	*G. vaginalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014644	*G. vaginalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017456	*G. vaginalis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014830	*I. calvum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_014957	*I. pallida*	Planctomycetacia	0.90
CHR	NC_015588	*I. variabilis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013174	*J. denitrificans*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013729	*K. flavida*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_009664	*K. radiotolerans*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_010617	*K. rhizophila*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013169	*K. sedentarius*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016109	*K. setae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_006087	*L. xyli*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014391	*M. aurantiaca*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_006910	*M. rosaria*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014815	*Micromonospora* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_010397	*M. abscessus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015758	*M. africanum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_002944	*M. avium*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_008595	*M. avium*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_002945	*M. bovis*	Actinobacteridae	nan
CHR	NC_008769	*M. bovis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_012207	*M. bovis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016804	*M. bovis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015848	*M. canettii*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018027	*M. chubuense*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014246	*M. curtisii*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_009338	*M. gilvum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_014811	*M. gilvum*	Actinobacteridae	0.05
CHR	NC_014814	*M. gilvum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018612	*M. indicus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016946	*M. intracellulare*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016947	*M. intracellulare*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016948	*M. intracellulare*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_002569	*M. leachii*	Mollicutes	0.27
CHR	NC_002677	*M. leprae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_011896	*M. leprae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_012803	*M. luteus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_010612	*M. marinum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017955	*M. marinus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018150	*M. massiliense*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015635	*M. phosphovorus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016604	*M. rhodesiae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_008596	*M. smegmatis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018289	*M. smegmatis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015125	*M. testaceum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_000962	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_002755	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_009525	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_009565	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_012943	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016768	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016934	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017026	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017522	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017523	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017524	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017528	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018078	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018143	*M. tuberculosis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_008611	*M. ulcerans*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_008726	*M. vanbaalenii*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_008146	*Mycobacterium* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_008705	*Mycobacterium* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_009077	*Mycobacterium* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015576	*Mycobacterium* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017904	*Mycobacterium* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018524	*N. alba*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018681	*N. brasiliensis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016887	*N. cyriacigeorgica*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014210	*N. dassonvillei*	Actinobacteridae	1.00
RECE	NC_014211	*N. dassonvillei*	Actinobacteridae	1.00

CHR	NC_006361	*N. farcinica*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013235	*N. multipartita*	Actinobacteridae	nan
PL	NC_008697	*Nocardioides* sp.	Actinobacteridae	0.53
CHR	NC_008699	*Nocardioides* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_019395	*P. acidipropionici*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_006085	*P. acnes*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014039	*P. acnes*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016511	*P. acnes*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016512	*P. acnes*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016516	*P. acnes*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017534	*P. acnes*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017535	*P. acnes*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017550	*P. acnes*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018707	*P. acnes*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015312	*P. dioxanivorans*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014215	*P. freudenreichii*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018142	*P. propionicum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014643	*R. dentocariosa*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014659	*R. equi*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_005073	*R. erythropolis*	Actinobacteridae	0.14
PL	NC_007491	*R. erythropolis*	Actinobacteridae	0.71
CHR	NC_012490	*R. erythropolis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_008268	*R. jostii*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013715	*R. mucilaginosa*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_012522	*R. opacus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_010168	*R. salmoninarum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_006571	*S. albulus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_009953	*S. arenicola*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_003155	*S. avermitilis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016582	*S. bingchenggensis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016111	*S. cattleya*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_016113	*S. cattleya*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_017585	*S. cattleya*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017586	*S. cattleya*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_007392	*S. citri*	Mollicutes	1.00
PL	NZ_CM001018	*S. clavuligerus*	Actinobacteridae	0.27
CHR	NC_003888	*S. coelicolor*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_002112	*S. cyaneus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_009142	*S. erythraea*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_016114	*S. flavogriseus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NZ_CM001485	*S. glauca*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_010572	*S. griseus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_017765	*S. hygroscopicus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013521	*S. keddieii*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_006400	*S. kunkelii*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_013947	*S. nassauensis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013595	*S. roseum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014168	*S. rotundus*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013929	*S. scabiei*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_006911	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	0.14
CHR	NC_015953	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_009380	*S. tropica*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_018750	*S. venezuelae*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015957	*S. violaceusniger*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013159	*S. viridis*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014165	*T. bispora*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013510	*T. curvata*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_007333	*T. fusca*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_014158	*T. paurometabola*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_004551	*T. whipplei*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_004572	*T. whipplei*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_015434	*V. maris*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013530	*X. cellulosilytica*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013739	*C. woesei*	Rubrobacridae	1.00

cluster : 5 stability measure : 0.960160

CHR	NC_013209	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017100	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017108	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017111	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017121	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017125	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017146	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017150	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009484	*A. cryptum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015186	*A. multivorum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_013532	*A. centrale*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_004842	*A. marginale*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_012026	*A. marginale*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007797	*A. phagocytophilum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009937	*A. caulinodans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_003062	*A. fabrum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011985	*A. radiobacter*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011989	*A. vitis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015183	*Agrobacterium* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014816	*A. excentricus*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_014817	*A. excentricus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_016594	*A. brasilense*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016617	*A. brasilense*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_016587	*A. lipoferum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016622	*A. lipoferum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_013854	*Azospirillum* sp.	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013858	*Azospirillum* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_018643	αproteobacteriaacterium	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_018644	αproteobacteriaacterium	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009445	*Bradyrhizobium* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009485	*Bradyrhizobium* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017082	*Bradyrhizobium* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_006932	*B. abortus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010742	*B. abortus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016795	*B. abortus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_008783	*B. bacilliformis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010103	*B. canis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016778	*B. canis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014932	*B. clarridgeiae*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_012846	*B. grahamii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_005956	*B. henselae*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010581	*B. indica*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_004463	*B. japonicum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017249	*B. japonicum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_003317	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007618	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_012441	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017244	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017246	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017248	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_013119	*B. microti*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009505	*B. ovis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015857	*B. pinnipedialis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_005955	*B. quintana*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_018533	*B. quintana*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014375	*B. subvibrioides*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_004310	*B. suis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010169	*B. suis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016797	*B. suis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017251	*B. suis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010161	*B. tribocorum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_002696	*C. crescentus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011916	*C. crescentus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010338	*Caulobacter* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_008254	*Chelativorans* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_012985	*Cand.* Liberibacter	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014774	*Cand.* Liberibacter	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015722	*Cand.* Midichloria	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007205	*Cand.* Pelagibacter	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015380	*Cand.* Pelagibacter	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014010	*Cand.* Puniceispirillum	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014100	*C. segnis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009952	*D. shibae*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007354	*E. canis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007799	*E. chaffeensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007722	*E. litoralis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_005295	*E. ruminantium*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_006831	*E. ruminantium*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_006832	*E. ruminantium*	αproteobacteria	nan
CHR	NC_008343	*G. bethesdensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010125	*G. diazotrophicus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011365	*G. diazotrophicus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_006677	*G. oxydans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_019396	*G. oxydans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016027	*G. xylinus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015717	*Hyphomicrobium* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_012982	*H. baltica*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014313	*H. denitrificans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_008358	*H. neptunium*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007802	*Jannaschia* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014625	*K. vulgare*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017384	*K. vulgare*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010511	*Methylobacterium* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_018485	*Methylocystis* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016026	*M. aeruginosavorus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011757	*M. chloromethanicum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014923	*M. ciceri*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010172	*M. extorquens*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_012808	*M. extorquens*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_012809	*M. extorquens*	αproteobacteria	nan
PL	NC_012811	*M. extorquens*	αproteobacteria	0.50
CHR	NC_012988	*M. extorquens*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_002678	*M. loti*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007626	*M. magneticum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_008347	*M. maris*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011894	*M. nodulans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015675	*M. opportunistum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010725	*M. populi*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010505	*M. radiotolerans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011666	*M. silvestris*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015580	*Novosphingobium* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007794	*N. aromaticivorans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007964	*N. hamburgensis*	αproteobacteria	nan
CHR	NC_007406	*N. winogradskyi*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009667	*O. anthropi*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011386	*O. carboxidovorans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015684	*O. carboxidovorans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017538	*O. carboxidovorans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016642	*Pseudovibrio* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014414	*P. bermudensis*	αproteobacteria	1.00

CHR	NC_008686	*P. denitrificans*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_008687	*P. denitrificans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_018286	*P. gallaeciensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_018290	*P. gallaeciensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015259	*P. gilvum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016078	*P. halotolerans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009719	*P. lavamentivorans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011144	*P. zucineum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_008044	*Ruegeria* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_012633	*R. africae*	αproteobacteria	0.93
CHR	NC_009881	*R. akari*	αproteobacteria	0.67
CHR	NC_017058	*R. australis*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_007940	*R. bellii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009883	*R. bellii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009879	*R. canadensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016929	*R. canadensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014034	*R. capsulatus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011420	*R. centenum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_003103	*R. conorii*	αproteobacteria	0.86
CHR	NC_008209	*R. denitrificans*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007761	*R. etli*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010994	*R. etli*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007109	*R. felis*	αproteobacteria	0.93
CHR	NC_015866	*R. heilongjiangensis*	αproteobacteria	0.93
CHR	NC_016050	*R. japonica*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_008380	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	nan
CHR	NC_011369	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_012850	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015730	*R. litoralis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009900	*R. massiliae*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016931	*R. massiliae*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017043	*R. montanensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_005296	*R. palustris*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007778	*R. palustris*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007925	*R. palustris*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007958	*R. palustris*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_008435	*R. palustris*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011004	*R. palustris*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014834	*R. palustris*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017044	*R. parkeri*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_012730	*R. peacockii*	αproteobacteria	0.93
CHR	NC_016930	*R. philipii*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_017059	*R. photometricum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_003911	*R. pomeroyi*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_000963	*R. prowazekii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017048	*R. prowazekii*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_017049	*R. prowazekii*	αproteobacteria	0.93
CHR	NC_017050	*R. prowazekii*	αproteobacteria	0.86
CHR	NC_017051	*R. prowazekii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017056	*R. prowazekii*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_017057	*R. prowazekii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017560	*R. prowazekii*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_017042	*R. rhipicephali*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_009882	*R. rickettsii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010263	*R. rickettsii*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_016908	*R. rickettsii*	αproteobacteria	0.93
CHR	NC_016909	*R. rickettsii*	αproteobacteria	0.67
CHR	NC_016911	*R. rickettsii*	αproteobacteria	0.86
CHR	NC_016913	*R. rickettsii*	αproteobacteria	0.86
CHR	NC_016914	*R. rickettsii*	αproteobacteria	0.93
CHR	NC_016915	*R. rickettsii*	αproteobacteria	0.93
CHR	NC_007643	*R. rubrum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017584	*R. rubrum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016639	*R. slovaca*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_017065	*R. slovaca*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007493	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009049	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009428	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_011963	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_006142	*R. typhi*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_017062	*R. typhi*	αproteobacteria	0.86
CHR	NC_017066	*R. typhi*	αproteobacteria	0.91
CHR	NC_014664	*R. vannielii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015976	*Sphingobium* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_008048	*S. alaskensis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015593	*S. chlorophenolicum*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_015594	*S. chlorophenolicum*	αproteobacteria	0.41
CHR	NC_012587	*S. fredii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_016812	*S. fredii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_018000	*S. fredii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014006	*S. japonicum*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009636	*S. medicae*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_003047	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015590	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017322	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017325	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_018700	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_014217	*S. novella*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009511	*S. wittichii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017956	*T. mobilis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_012416	*Wolbachia* sp.	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_002978	*Wolbachia* endosymbiont	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_006833	*Wolbachia* endosymbiont	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010981	*Wolbachia* endosymbiont	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_018267	*Wolbachia* endosymbiont	αproteobacteria	1.00
PL	NC_003425	*W. glossinidia*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_009720	*X. autotrophicus*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_006526	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_013355	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_015709	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_017262	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_018145	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00

cluster : 6 stability measure : 0.962091

CHR	NC_018011	*A. finegoldii*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_003228	*B. fragilis*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_006347	*B. fragilis*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_016776	*B. fragilis*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_014933	*B. helcogenes*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_015164	*B. salanitronis*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_004663	*B. thetaiotaomicron*	Bacteroidia	1.00
PL	NC_004703	*B. thetaiotaomicron*	Bacteroidia	0.53
CHR	NC_009614	*B. vulgatus*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_011565	*Cand.* Azobacteroides	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_015160	*O. splanchnicus*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_015501	*P. asaccharolytica*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_015311	*P. denticola*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_009615	*P. distasonis*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_002950	*P. gingivalis*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_010729	*P. gingivalis*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_015571	*P. gingivalis*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_017860	*P. intermedia*	Bacteroidia	1.00
RECE	NC_017861	*P. intermedia*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_014370	*P. melaninogenica*	Bacteroidia	1.00
RECE	NC_014371	*P. melaninogenica*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_014734	*P. propionicigenes*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_014033	*P. ruminicola*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_016610	*T. forsythia*	Bacteroidia	1.00
CHR	NC_011026	*C. thalassium*	Chlorobia	1.00
CHR	NC_018010	*B. baltica*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_008255	*C. hutchinsonii*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_015914	*C. marinum*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_013037	*D. fermentans*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_018748	*E. oligotrophica*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_018018	*F. litoralis*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_014655	*L. byssophila*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_014759	*M. tractuosa*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_015703	*R. slithyformis*	Cytophagia	1.00
PL	NC_015704	*R. slithyformis*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_013730	*S. linguale*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_018013	*A. sublithincola*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_013418	*Blattabacterium* sp.	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_013454	*Blattabacterium* sp.	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_016146	*Blattabacterium* sp.	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_016621	*Blattabacterium* sp.	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_017924	*Blattabacterium* sp.	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_014934	*C. algicola*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_014230	*C. atlanticus*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_015846	*C. canimorsus*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_015167	*C. lytica*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_013162	*C. ochracea*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_010118	*C. Sulcia*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_013123	*C. Sulcia*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_014004	*C. Sulcia*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_014499	*C. Sulcia*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_013062	Flavobacteriaceae sp.	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_016001	*F. branchiophilum*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_016510	*F. columnare*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_017025	*F. indicum*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_009441	*F. johnsoniae*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_009613	*F. psychrophilum*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_015321	*F. taffensis*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_008571	*G. forsetii*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_015496	*Krokinobacter* sp.	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_015638	*Lacinutrix* sp.	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_014472	*Maribacter* sp.	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_015945	*M. ruestringensis*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_016599	*O. hongkongensis*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_018016	*O. rhinotracheale*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_018721	*P. torquis*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_014738	*R. anatipestifer*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_017045	*R. anatipestifer*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_017569	*R. anatipestifer*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_018609	*R. anatipestifer*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_013222	*R. biformata*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_015144	*W. virosa*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_015844	*Z. galactanivorans*	Flavobacteriia	nan
CHR	NC_014041	*Z. profunda*	Flavobacteriia	1.00
CHR	NC_017464	*I. album*	Ignavibacteria	1.00
CHR	NC_013132	*C. pinensis*	Sphingobacteria	1.00
CHR	NC_015510	*H. hydrossis*	Sphingobacteria	1.00
CHR	NC_016609	*N. koreensis*	Sphingobacteria	1.00
CHR	NC_013061	*P. heparinus*	Sphingobacteria	1.00
CHR	NC_015177	*P. saltans*	Sphingobacteria	1.00
CHR	NC_017770	*S. canadensis*	Sphingobacteria	1.00
CHR	NC_015277	*Sphingobacterium* sp.	Sphingobacteria	1.00

CHR	NC_016940	*S. grandis*	Sphingobacteria	1.00
CHR	NC_010830	*Cand.* Amoebophilus	Bacteroidetes I.S.	1.00
CHR	NC_018605	*Cardinium* endosymbiont	Bacteroidetes I.S.	1.00

cluster : 7 stability measure : 0.960840

PL	NC_004963	*M. celatum*	Actinobacteridae	0.91
PL	NC_016900	*G. xylinus*	αproteobacteria	0.96
PL	NC_010374	*Methylobacterium* sp.	αproteobacteria	nan
PL	NC_012109	*D. autotrophicum*	δproteobacteria	0.77
PL	NC_004843	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004464	*C. freundii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013717	*C. rodentium*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009780	*C. sakazakii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013285	*C. turicensis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013283	*C. turicensis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013973	*E. amylovora*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005246	*E. amylovora*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015963	*E. asburiae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014305	*E. billingiae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014108	*E. cloacae*	γproteobacteria	0.12
PL	NC_014107	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016515	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009788	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009787	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009786	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019061	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019063	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013120	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017630	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002128	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012944	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009790	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019094	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019095	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019097	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019090	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019071	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010720	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017627	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NZ_DS999999	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013010	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011419	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011413	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011416	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014385	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019089	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014615	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019044	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019043	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011514	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017637	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017639	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012487	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008460	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004998	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011603	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013366	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014383	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009602	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018659	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018654	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010409	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010719	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014843	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017724	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017722	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007675	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016904	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006671	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013370	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005327	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019037	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013121	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017665	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018998	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013362	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010862	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018995	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007365	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019093	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014232	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013354	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019072	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019073	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005248	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018666	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018662	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013369	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002142	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009133	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017643	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017642	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017640	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017647	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011752	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019000	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013942	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007635	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017659	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013728	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013507	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017657	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017653	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014234	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011812	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009837	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014233	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010558	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007941	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010488	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013175	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017907	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011754	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011964	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014382	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011980	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013122	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016039	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014477	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011747	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011749	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007414	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011350	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019057	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014384	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013655	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011743	*E. fergusonii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009425	*Enterobacter* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014725	*E. tarda*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010699	*E. tasmaniensis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010693	*E. tasmaniensis*	γproteobacteria	nan
PL	NC_018107	*K. oxytoca*	γproteobacteria	0.12
PL	NC_017541	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019390	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015154	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019165	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013950	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011281	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011282	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019154	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010886	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009650	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016966	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010726	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	0.41
PL	NC_019389	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005249	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013951	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016846	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013542	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009649	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014016	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019155	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014312	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003486	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011641	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009651	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	nan
PL	NC_006625	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	0.67
PL	NC_017533	*P. ananatis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016817	*P. ananatis*	γproteobacteria	0.95
PL	NC_017553	*P. ananatis*	γproteobacteria	0.92
PL	NC_014842	*Pantoea* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014839	*Pantoea* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014563	*P. vagans*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014561	*P. vagans*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015063	*Rahnella* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017577	*S. baltica*	γproteobacteria	0.73
PL	NC_010660	*S. boydii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007608	*S. boydii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007607	*S. dysenteriae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003277	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011081	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014476	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006816	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011092	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007208	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017718	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019117	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012124	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010422	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002638	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015965	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005014	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019106	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019104	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011077	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011078	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00

PL	NC_019105	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010896	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019115	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017720	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017054	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019108	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019109	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006855	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019099	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019137	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019002	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019001	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017675	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016855	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019120	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019125	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019126	*S. enterica*	γproteobacteria	0.57
PL	NC_019122	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019123	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019131	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010119	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016858	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013437	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016861	*S. enterica*	γproteobacteria	nan
PL	NC_019111	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019112	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011076	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011204	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016864	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NZ_CM001063	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NZ_CM001154	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NZ_CM001152	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002523	*S. entomophila*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002698	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017319	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004851	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013727	*S. sonnei*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016833	*S. sonnei*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007385	*S. sonnei*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010733	*V. nigripulchritudo*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015156	*V. nigripulchritudo*	γproteobacteria	0.38
PL	NC_010734	*V. shilonii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010114	*Vibrio* sp.	γproteobacteria	0.56
PL	NC_002120	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004564	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005017	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015475	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010377	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	0.95
PL	NC_017565	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008791	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008122	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017153	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015056	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017263	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014017	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010157	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004836	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004839	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003131	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017157	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005813	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009595	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009377	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010635	*Y. pseudotuberculosis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011759	*Y. pseudotuberculosis*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_006153	*Y. pseudotuberculosis*	γproteobacteria	1.00

cluster : 8 stability measure : 0.985116

PL	NC_008273	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_008274	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_008564	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011647	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011648	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011650	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011651	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011786	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011790	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011791	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017224	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017225	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017226	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017227	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017228	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017229	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017230	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017231	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017234	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017236	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017241	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015903	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015905	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015906	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015907	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015908	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015909	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015910	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015911	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015917	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015919	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015922	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_000948	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_000949	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_000951	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_000952	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_000953	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_000954	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_001850	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_001854	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_001857	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_001903	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_004971	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011720	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011722	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011724	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011731	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011735	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011783	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011784	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011841	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011843	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011845	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011846	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011847	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011850	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011851	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011853	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011862	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011863	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	nan
PL	NC_011866	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011876	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011966	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011967	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011968	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011970	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011974	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011975	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012104	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012106	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012107	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012110	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012111	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012112	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012113	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012114	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012148	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012149	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012150	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012151	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012152	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012153	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012154	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012157	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012158	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012159	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012160	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012161	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012165	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012172	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012174	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012175	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012178	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012187	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012193	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012194	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012199	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012229	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012235	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	nan
PL	NC_012238	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012240	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	0.50
PL	NC_012241	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012244	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012248	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012250	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012251	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012253	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012254	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012255	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012257	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012258	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012259	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012261	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012262	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012263	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012266	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012499	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	0.64
PL	NC_012501	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00

PL	NC_012503	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	0.64
PL	NC_012504	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012505	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012509	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012510	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012512	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012513	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012514	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012515	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012516	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012517	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012518	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_013128	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_013129	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_013130	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017393	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017394	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017395	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017396	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017397	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017398	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017401	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017402	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017406	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017407	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017409	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017415	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017416	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	0.73
PL	NC_017420	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017422	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017423	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017424	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017425	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017426	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017427	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017428	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018979	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018980	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018981	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018982	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018983	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018989	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018993	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	0.64
PL	NC_019003	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_019004	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_019005	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_019006	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017778	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017780	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017782	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017783	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017786	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017787	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017788	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017789	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017794	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017796	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017797	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017801	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017802	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017811	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017812	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017815	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017817	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017818	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017819	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017821	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011226	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011245	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011247	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011248	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011249	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011250	*B. duttonii*	Spirochaetes	nan
PL	NC_011251	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011256	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011257	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011259	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011261	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011262	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011264	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011265	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_006128	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_006129	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011840	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011842	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011844	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011848	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011856	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011859	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011860	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011869	*B. garinii*	Spirochaetes	nan
PL	NC_011875	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011877	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017725	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017804	*B. garinii*	Spirochaetes	0.64
PL	NC_011246	*B. recurrentis*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011252	*B. recurrentis*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011253	*B. recurrentis*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011255	*B. recurrentis*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011260	*B. recurrentis*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012132	*B. spielmanii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012164	*B. spielmanii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012173	*B. spielmanii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012181	*B. spielmanii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012128	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012129	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012130	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012131	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012133	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012166	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012169	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012177	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012185	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012230	*Borrelia* sp.	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012234	*Borrelia* sp.	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012252	*Borrelia* sp.	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012265	*Borrelia* sp.	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012267	*Borrelia* sp.	Spirochaetes	1.00
PL	NC_010844	*L. biflexa*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_010846	*L. biflexa*	Spirochaetes	1.00

cluster : 9 stability measure : 0.973547

CHR	NC_009850	*A. butzleri*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017187	*A. butzleri*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_014166	*A. nitrofigilis*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017192	*Arcobacter* sp.	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_009795	*C. concisus*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_009802	*C. concisus*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_009715	*C. curvus*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_008599	*C. fetus*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_009714	*C. hominis*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_002163	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_003912	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_005012	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_008787	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_009707	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_009839	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_014802	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017279	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017280	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017281	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_018521	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_018709	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	nan
CHR	NC_012039	*C. lari*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_008229	*H. acinonychis*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_015670	*H. bizzozeronii*	ϵproteobacteria	0.95
CHR	NC_015674	*H. bizzozeronii*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017735	*H. cetorum*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017737	*H. cetorum*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017761	*H. cinaedi*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_014810	*H. felis*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_004917	*H. hepaticus*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_013949	*H. mustelae*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_000915	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_000921	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_008086	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_010698	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_011333	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_011498	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_012973	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_014256	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_014555	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_014560	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017063	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017354	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017355	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017357	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017358	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017359	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017360	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017361	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017362	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017365	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017366	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017367	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017368	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017371	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017372	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017374	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017375	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017376	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017378	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017379	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017381	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017382	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_017383	*H. pylori*	ϵproteobacteria	0.77

CHR	NC_017733	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017739	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017740	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017741	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_017742	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_017919	*H. pylori*	ϵproteobacteria	0.68
CHR	NC_017926	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_018937	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_018938	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_018939	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_012115	*N. profundicola*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_014935	*N. salsuginis*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_009662	*Nitratiruptor* sp.	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_014506	*S. autotrophica*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_018002	*S. barnesii*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_013512	*S. deleyianum*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_007575	*S. denitrificans*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_014762	*S. kujiense*	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_009663	*Sulfurovorum* sp.	ϵproteobacteria	1.00
CHR	NC_005090	*W. succinogenes*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_013280	*Bacterium* sp.	Human gut	0.12

cluster : 10 stability measure : 0.986952

CHR	NC_009925	*A. marina*	Chroobacteria	nan
CHR	NC_013771	*Cyanothece* UCYN-A	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_010546	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_011726	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_011729	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_011884	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_013161	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_014501	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_010296	*M. aeruginosa*	Chroobacteria	nan
CHR	NC_006576	*S. elongatus*	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_007604	*S. elongatus*	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_005070	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_007513	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_007516	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_007775	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_007776	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_008319	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_009481	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_009482	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_010475	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_000911	*Synechocystis* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_017038	*Synechocystis* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_017039	*Synechocystis* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_017052	*Synechocystis* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_017277	*Synechocystis* sp.	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_004113	*T. elongatus*	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_008312	*T. erythraeum*	Chroobacteria	1.00
CHR	NC_005125	*G. violaceus*	Gloeobacteria	1.00
CHR	NC_007413	*A. variabilis*	Homogonae	1.00
CHR	NC_019427	*Anabaena* sp.	Homogonae	1.00
RECE	NC_019439	*Anabaena* sp.	Homogonae	1.00
CHR	NC_014248	*N. azollae*	Homogonae	1.00
CHR	NC_010628	*N. punctiforme*	Homogonae	1.00
CHR	NC_014248	*N. azollae*	Homogonae	1.00
CHR	NC_003272	*Nostoc* sp.	Homogonae	1.00
CHR	NC_005042	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_005071	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_005072	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_007335	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_007577	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_008816	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_008817	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_008819	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_008820	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_009091	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_009840	*P. marinus*	Prochlorales	1.00
CHR	NC_009976	*P. marinus*	Prochlorales	1.00

cluster : 11 stability measure : 0.928523

PL	NC_011332	*B. bifidum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_015053	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010857	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_017222	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004978	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004770	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010164	*Bifidobacterium* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010394	*M. abscessus*	Actinobacteridae	0.54
PL	NC_010604	*M. marinum*	Actinobacteridae	0.63
PL	NC_013793	*B. pseudofirmus*	Bacilli	0.79
PL	NC_005013	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
PL	NC_011642	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
PL	NC_005000	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_008259	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_010290	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_017962	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_003458	*L. acidophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_015213	*L. acidophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_014620	*L. casei*	Bacilli	1.00
PL	NC_016969	*L. garvieae*	Bacilli	nan
PL	NC_013505	*L. johnsonii*	Bacilli	1.00
PL	NC_012001	*M. caseolyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_012002	*M. caseolyticus*	Bacilli	1.00
PL	NZ_CM001399	*O. kitaharae*	Bacilli	1.00
PL	NC_002517	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_002774	*S. aureus*	Bacilli	0.77
PL	NC_003140	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_003265	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005011	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005024	*S. aureus*	Bacilli	0.06
PL	NC_005054	*S. aureus*	Bacilli	0.50
PL	NC_005127	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005951	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_007792	*S. aureus*	Bacilli	0.56
PL	NC_007931	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_009477	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_009619	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010063	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010066	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010077	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010279	*S. aureus*	Bacilli	0.38
PL	NC_010419	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_011522	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_012547	*S. aureus*	Bacilli	0.50
PL	NC_013034	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013289	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013290	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013292	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013293	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013294	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013296	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013298	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013299	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013301	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013303	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013304	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013313	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013318	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013319	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013320	*S. aureus*	Bacilli	0.68
PL	NC_013321	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013322	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013323	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013324	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013326	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013330	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013331	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013332	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013333	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013334	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013335	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013337	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013338	*S. aureus*	Bacilli	0.50
PL	NC_013339	*S. aureus*	Bacilli	0.32
PL	NC_013340	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013342	*S. aureus*	Bacilli	0.50
PL	NC_013343	*S. aureus*	Bacilli	0.56
PL	NC_013344	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013347	*S. aureus*	Bacilli	nan
PL	NC_013348	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013349	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013351	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013352	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013371	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013372	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013374	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013377	*S. aureus*	Bacilli	0.64
PL	NC_013378	*S. aureus*	Bacilli	0.43
PL	NC_013379	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013380	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013381	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013382	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013383	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013384	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013387	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013388	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013389	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013390	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013393	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013550	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013653	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_014369	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_016942	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_017339	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_017344	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_017345	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_017350	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_017352	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018952	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018956	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018957	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018959	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018961	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018963	*S. aureus*	Bacilli	1.00

PL	NC_018965	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018967	*S. aureus*	Bacilli	0.68
PL	NC_018968	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018972	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018974	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018976	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019007	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019008	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019009	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019010	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019148	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019150	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005003	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
PL	NC_005004	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
PL	NC_005005	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
PL	NC_005006	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
PL	NC_005566	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
PL	NC_006663	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015219	*S. gallolyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_007171	*S. haemolyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_016837	*S. infantarius*	Bacilli	1.00
PL	NC_007352	*S. saprophyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_015432	*S. saprophyticus*	Bacilli	0.50
PL	NC_016643	*S. saprophyticus*	Bacilli	0.56
PL	NC_013945	*S. simulans*	Bacilli	1.00
PL	NC_005207	*S. warneri*	Bacilli	1.00
PL	NC_009130	*Staphylococcus* sp.	Bacilli	1.00
PL	NC_010938	*T. halophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_002148	*E. rhusiopathiae*	Erysipelotrichia	1.00
PL	NC_014634	*I. polytropus*	Fusobacteriia	1.00
PL	NC_007142	*C. coli*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_010858	*C. fetus*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_009713	*C. hominis*	ϵproteobacteria	1.00

cluster : 12 stability measure : 0.961221

PL	NC_008565	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_008566	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_008567	*B. afzelii*	Spirochaetes	0.43
PL	NC_008569	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011649	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011787	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011788	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011792	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011793	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011794	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017233	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017235	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017237	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017239	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017240	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015904	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015916	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015918	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015920	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_000950	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_000955	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_000956	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	0.73
PL	NC_000957	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_001851	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_001852	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_001853	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_001855	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_001856	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011736	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011778	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011779	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011780	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011781	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011782	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	0.57
PL	NC_011785	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	0.36
PL	NC_011849	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011864	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011868	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011870	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011872	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011874	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011965	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011972	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012105	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012156	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	nan
PL	NC_012162	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012163	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012167	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012168	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012170	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012171	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012182	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012184	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	0.67
PL	NC_012186	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012189	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012192	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012195	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012196	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012197	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012198	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012201	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012202	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012203	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012228	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012231	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012232	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012233	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012236	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012245	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012246	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012249	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012264	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012268	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012494	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012495	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012496	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012497	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012498	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012500	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012502	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012506	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012507	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012508	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012511	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017400	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017404	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017405	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017408	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017411	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017412	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017413	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017414	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017419	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017421	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018984	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018986	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018987	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018988	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018990	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018991	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017775	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017798	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017820	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017822	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011254	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011854	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011855	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011857	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011858	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011867	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011873	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011258	*B. recurrentis*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011263	*B. recurrentis*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012239	*Borrelia* sp.	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012247	*Borrelia* sp.	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012260	*Borrelia* sp.	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012176	*B. spielmanii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012183	*B. spielmanii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012190	*B. spielmanii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012204	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00

cluster : 13 stability measure : 0.837212

CHR	NC_015690	*P. mucilaginosus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016935	*P. mucilaginosus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017672	*P. mucilaginosus*	Bacilli	1.00
CHR	NC_012914	*Paenibacillus* sp.	Bacilli	0.77
CHR	NC_013406	*Paenibacillus* sp.	Bacilli	1.00

cluster : 14 stability measure : 0.668528

PL	NC_003904	*S. coelicolor*	Actinobacteridae	0.87
PL	NC_015952	*S. violaceusniger*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_009467	*A. cryptum*	αproteobacteria	0.37
PL	NC_009469	*A. cryptum*	αproteobacteria	0.37
PL	NC_015178	*A. multivorum*	αproteobacteria	0.29
PL	NC_003064	*A. fabrum*	αproteobacteria	0.81
PL	NC_003065	*A. fabrum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011987	*A. radiobacter*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011990	*A. radiobacter*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_002575	*A. rhizogenes*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010841	*A. rhizogenes*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_002147	*A. tumefaciens*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_002377	*A. tumefaciens*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010929	*A. tumefaciens*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011981	*A. vitis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011982	*A. vitis*	αproteobacteria	nan
PL	NC_011984	*A. vitis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011986	*A. vitis*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_011991	*A. vitis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_015184	*Agrobacterium* sp.	αproteobacteria	1.00
PL	NC_016619	*A. brasilense*	αproteobacteria	0.95
PL	NC_012847	*B. grahamii*	αproteobacteria	0.00

PL	NC_010580	*B. indica*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_009475	*Bradyrhizobium* sp.	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010333	*Caulobacter* sp.	αproteobacteria	0.32
PL	NC_008242	*Chelativorans* sp.	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008243	*Chelativorans* sp.	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008244	*Chelativorans* sp.	αproteobacteria	1.00
PL	NC_009955	*D. shibae*	αproteobacteria	0.50
PL	NC_009957	*D. shibae*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_009958	*D. shibae*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_016021	*G. xylinus*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_016029	*G. xylinus*	αproteobacteria	0.62
PL	NC_014918	*M. ciceri*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_002679	*M. loti*	αproteobacteria	0.21
PL	NC_002682	*M. loti*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_007959	*N. hamburgensis*	αproteobacteria	0.73
PL	NC_007960	*N. hamburgensis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_007961	*N. hamburgensis*	αproteobacteria	1.00
PL	NZ_AGFM 01000122	*N. pentaromativorans*	αproteobacteria	0.44
PL	NC_009669	*O. anthropi*	αproteobacteria	0.50
PL	NC_009670	*O. anthropi*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_009671	*O. anthropi*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_015685	*O. carboxidovorans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_015689	*O. carboxidovorans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017536	*O. carboxidovorans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017539	*O. carboxidovorans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_015258	*P. gilvum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_014035	*R. capsulatus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008386	*R. denitrificans*	αproteobacteria	0.62
PL	NC_004041	*R. etli*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_007762	*R. etli*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_007763	*R. etli*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_007764	*R. etli*	αproteobacteria	nan
PL	NC_007765	*R. etli*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_007766	*R. etli*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010996	*R. etli*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010997	*R. etli*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010998	*R. etli*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008378	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	0.71
PL	NC_008381	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	0.91
PL	NC_008382	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008383	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008384	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011366	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011370	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_012848	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	0.68
PL	NC_012853	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	0.77
PL	NC_012854	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_012858	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	0.77
PL	NC_015728	*R. litoralis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_004574	*Ruegeria* sp.	αproteobacteria	0.75
PL	NC_007488	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011962	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
PL	NZ_CM001164	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	0.94
PL	NC_000914	*S. fredii*	αproteobacteria	0.44
PL	NC_015742	*S. fredii*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_016814	*S. fredii*	αproteobacteria	0.43
PL	NC_009621	*S. medicae*	αproteobacteria	0.87
PL	NC_009622	*S. medicae*	αproteobacteria	0.67
PL	NC_003037	*S. meliloti*	αproteobacteria	nan
PL	NC_010865	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013545	*S. meliloti*	αproteobacteria	0.00
RECE*	NC_015591	*S. meliloti*	αproteobacteria	0.33
PL	NC_015597	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017324	*S. meliloti*	αproteobacteria	0.36
PL	NC_017327	*S. meliloti*	αproteobacteria	0.33
PL	NC_018682	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_018683	*S. meliloti*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_009717	*X. autotrophicus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_006824	*A. aromaticum*	βproteobacteria	0.23
PL	NC_008760	*P. naphthalenivorans*	βproteobacteria	0.33
PL	NC_005241	*R. eutropha*	βproteobacteria	0.32
PL	NC_008739	*M. aquaeolei*	γproteobacteria	0.25

cluster : 15 stability measure : 0.754515

PL	NC_014333	*B. cereus*	Bacilli	0.73
PL	NC_010853	*B. coagulans*	Bacilli	1.00
PL	NC_005010	*E. faecalis*	Bacilli	0.36
PL	NC_013533	*E. faecalis*	Bacilli	0.00
PL	NC_014508	*E. faecalis*	Bacilli	0.00
PL	NC_015319	*L. amylovorus*	Bacilli	nan
PL	NC_008498	*L. brevis*	Bacilli	0.27
PL	NC_008499	*L. brevis*	Bacilli	0.00
PL	NC_012550	*L. brevis*	Bacilli	0.57
PL	NC_015421	*L. buchneri*	Bacilli	nan
PL	NC_015429	*L. buchneri*	Bacilli	0.47
PL	NC_018611	*L. buchneri*	Bacilli	0.43
PL	NC_018698	*L. carnosum*	Bacilli	1.00
PL	NC_018699	*L. carnosum*	Bacilli	1.00
PL	NC_011352	*L. casei*	Bacilli	0.27
PL	NC_014619	*L. casei*	Bacilli	0.36
PL	NC_004528	*L. citreum*	Bacilli	1.00
PL	NC_010467	*L. citreum*	Bacilli	1.00
PL	NC_010469	*L. citreum*	Bacilli	1.00
PL	NC_003320	*L. curvatus*	Bacilli	0.00
PL	NC_016970	*L. garvieae*	Bacilli	1.00
PL	NC_016971	*L. garvieae*	Bacilli	1.00
PL	NC_011839	*L. gasseri*	Bacilli	0.64
PL	NC_001379	*L. helveticus*	Bacilli	0.27
PL	NC_002102	*L. helveticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_014386	*L. helveticus*	Bacilli	0.64
PL	NC_017468	*L. helveticus*	Bacilli	0.43
PL	NC_015603	*L. kefiranofaciens*	Bacilli	1.00
PL	NC_014131	*L. kimchii*	Bacilli	1.00
PL	NC_014132	*L. kimchii*	Bacilli	1.00
PL	NC_014133	*L. kimchii*	Bacilli	1.00
PL	NC_014134	*L. kimchii*	Bacilli	1.00
PL	NC_000906	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_001949	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_002137	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_002138	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_002150	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_002193	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_002502	*L. lactis*	Bacilli	nan
PL	NC_002798	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_003101	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004163	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004164	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004652	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004653	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004847	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004955	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004959	*L. lactis*	Bacilli	nan
PL	NC_004960	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004966	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_007191	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_008436	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_008503	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_008504	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_008505	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_008506	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_008507	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_008594	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_009137	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_009751	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_010901	*L. lactis*	Bacilli	0.43
PL	NC_015860	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015861	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015862	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015863	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015900	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015901	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015912	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_016042	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017478	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017483	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017484	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017485	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017487	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017489	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017493	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017498	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017500	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_008496	*L. mesenteroides*	Bacilli	0.73
PL	NC_016820	*L. mesenteroides*	Bacilli	1.00
PL	NC_016821	*L. mesenteroides*	Bacilli	0.73
PL	NC_016828	*L. mesenteroides*	Bacilli	1.00
PL	NC_003894	*L. plantarum*	Bacilli	1.00
PL	NC_004944	*L. plantarum*	Bacilli	0.36
PL	NC_006278	*L. plantarum*	Bacilli	1.00
PL	NC_006377	*L. plantarum*	Bacilli	0.43
PL	NC_011101	*L. plantarum*	Bacilli	0.43
PL	NC_014558	*L. plantarum*	Bacilli	1.00
PL	NC_010621	*L. reuteri*	Bacilli	0.36
PL	NC_015698	*L. reuteri*	Bacilli	0.50
PL	NC_015701	*L. reuteri*	Bacilli	1.00
PL	NC_013200	*L. rhamnosus*	Bacilli	0.33
PL	NC_004942	*L. sakei*	Bacilli	0.80
PL	NC_006529	*L. salivarius*	Bacilli	0.47
PL	NC_006530	*L. salivarius*	Bacilli	0.50
PL	NC_017479	*L. salivarius*	Bacilli	1.00
PL	NC_017480	*L. salivarius*	Bacilli	1.00
PL	NC_015979	*L. sanfranciscensis*	Bacilli	0.00
PL	NC_004832	*P. acidilactici*	Bacilli	0.70
PL	NC_016608	*P. claussenii*	Bacilli	0.47
PL	NC_016636	*P. claussenii*	Bacilli	1.00
PL	NC_017017	*P. claussenii*	Bacilli	0.67
PL	NC_017018	*P. claussenii*	Bacilli	0.50
PL	NC_001277	*P. pentosaceus*	Bacilli	1.00
PL	NC_012031	*P. pentosaceus*	Bacilli	0.50
PL	NC_013373	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_016750	*S. macedonicus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010523	*T. halophilus*	Bacilli	0.73
PL	NC_015255	*T. halophilus*	Bacilli	0.00
PL	NC_015257	*T. halophilus*	Bacilli	0.64
PL	NC_015260	*T. halophilus*	Bacilli	0.50
PL	NC_015261	*T. halophilus*	Bacilli	0.50

PL	NC_015256	*T. muriaticus*	Bacilli	0.50
PL	NC_015756	*W. koreensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_010404	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00

cluster : 16 stability measure : 0.983268

CHR	NC_004552	*C. abortus*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_003361	*C. caviae*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_007899	*C. felis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_002620	*C. muridarum*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_015408	*C. pecorum*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_000922	*C. pneumoniae*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_002179	*C. pneumoniae*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_002491	*C. pneumoniae*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_005043	*C. pneumoniae*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017285	*C. pneumoniae*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_005861	*Cand.* Protochlamydia	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_014796	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_015470	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017287	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017289	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017290	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017291	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017292	*C. psittaci*	Chlamydiia	nan
CHR	NC_018619	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_018620	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_018621	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_018622	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_018623	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_018624	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_018625	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_018626	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_018627	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_019391	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_000117	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_007429	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_010280	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_010287	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_012686	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_012687	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_015744	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_016798	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017429	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017430	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017431	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017432	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017434	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017436	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017437	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017439	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017440	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017441	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017951	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017952	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_017953	*C. trachomatis*	Chlamydiia	nan
CHR	NC_015702	*P. acanthamoebae*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_015713	*S. negevensis*	Chlamydiia	1.00
CHR	NC_014225	*W. chondrophila*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_014749	*C. nitroreducens*	Deferribacteres	0.27

cluster : 17 stability measure : 0.778260

CHR	NC_011146	*G. bemidjiensis*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_011979	*G. daltonii*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_010814	*G. lovleyi*	δproteobacteria	1.00
PL	NC_010815	*G. lovleyi*	δproteobacteria	0.50
CHR	NC_007517	*G. metallireducens*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_002939	*G. sulfurreducens*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_017454	*G. sulfurreducens*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_009483	*G. uraniireducens*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_012918	*Geobacter* sp.	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_014973	*Geobacter* sp.	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_007498	*P. carbinolicus*	δproteobacteria	1.00
PL	NC_008607	*P. propionicus*	δproteobacteria	0.12
PL	NC_008608	*P. propionicus*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_008609	*P. propionicus*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_007759	*S. aciditrophicus*	δproteobacteria	0.59

cluster : 18 stability measure : 0.780123

CHR	NC_014844	*D. aespoeensis*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_016629	*D. africanus*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_007519	*D. alaskensis*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_013173	*D. baculatum*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_011883	*D. desulfuricans*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_016803	*D. desulfuricans*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_012796	*D. magneticus*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_013223	*D. retbaense*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_002937	*D. vulgaris*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_008751	*D. vulgaris*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_011769	*D. vulgaris*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_017310	*D. vulgaris*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_012881	*D. salexigens*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_008011	*L. intracellularis*	δproteobacteria	1.00
PL	NC_008012	*L. intracellularis*	δproteobacteria	0.62
PL	NC_003241	*Nostoc* sp.	Homogonae	1.00

cluster : 19 stability measure : 0.832028

CHR	NC_017098	*S. africana*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_015732	*S. caldaria*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_015436	*S. coccoides*	Spirochaetes	0.00
CHR	NC_015152	*S. globus*	Spirochaetes	0.50
CHR	NC_016633	*S. pleomorpha*	Spirochaetes	0.00
CHR	NC_014364	*S. smaragdinae*	Spirochaetes	0.64
CHR	NC_015577	*T. azotonutricium*	Spirochaetes	0.12
CHR	NC_015500	*T. brennaborense*	Spirochaetes	0.77
CHR	NC_015714	*T. paraluiscuniculi*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_015578	*T. primitia*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_015385	*T. succinifaciens*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_000919	*T. pallidum*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_010741	*T. pallidum*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_016844	*T. pallidum*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_016842	*T. pallidum*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_016843	*T. pallidum*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_016848	*T. pallidum*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_017268	*T. pallidum*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_018722	*T. pallidum*	Spirochaetes	1.00

cluster : 20 stability measure : 0.806525

PL	NC_002146	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_003981	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_007323	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_012577	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_012655	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017727	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_014332	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018499	*B. cereus*	Bacilli	0.86
PL	NC_015148	*B. subtilis*	Bacilli	1.00
PL	NC_006578	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_008598	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.36
PL	NC_010283	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_010599	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_018502	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.57
PL	NC_018688	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.53
PL	NC_018686	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_018687	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_010181	*B. weihenstephanensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_010183	*B. weihenstephanensis*	Bacilli	0.00
PL	NC_015390	*Carnobacterium* sp.	Bacilli	0.81
PL	NC_010608	*E. arabatum*	Bacilli	1.00
PL	NC_002630	*E. faecalis*	Bacilli	0.29
PL	NC_004669	*E. faecalis*	Bacilli	0.50
PL	NC_004670	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
PL	NC_006827	*E. faecalis*	Bacilli	0.59
PL	NC_008445	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
PL	NC_013514	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
PL	NC_014475	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
PL	NC_014726	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
PL	NC_018222	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
PL	NC_018223	*E. faecalis*	Bacilli	1.00
PL	NC_007594	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_008768	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_008821	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_016009	*E. faecium*	Bacilli	0.97
PL	NC_016967	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_017961	*E. faecium*	Bacilli	0.94
PL	NC_017963	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_010880	*E. faecium*	Bacilli	0.95
PL	NC_010980	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_011140	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_011364	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_017032	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_015845	*E. hirae*	Bacilli	1.00
PL	NC_012551	*L. brevis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015420	*L. buchneri*	Bacilli	1.00
PL	NC_008502	*L. casei*	Bacilli	0.43
PL	NC_017475	*L. casei*	Bacilli	0.55
PL	NC_017476	*L. casei*	Bacilli	0.55
PL	NC_018674	*L. carnosum*	Bacilli	0.50
PL	NC_018675	*L. carnosum*	Bacilli	0.55
PL	NC_010466	*L. citreum*	Bacilli	0.36
PL	NC_010470	*L. citreum*	Bacilli	0.50
PL	NC_010540	*L. garvieae*	Bacilli	1.00
PL	NC_014496	*L. grayi*	Bacilli	1.00
PL	NC_003383	*L. innocua*	Bacilli	1.00
PL	NC_016827	*L. mesenteroides*	Bacilli	0.67
PL	NC_013767	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
PL	NC_014255	*L. monocytogenes*	Bacilli	0.67
PL	NC_014495	*L. monocytogenes*	Bacilli	0.50
PL	NC_018888	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
PL	NC_018889	*L. monocytogenes*	Bacilli	1.00
PL	NC_011225	*L. rhamnosus*	Bacilli	1.00
PL	NC_015980	*L. sanfranciscensis*	Bacilli	0.36
PL	NC_011995	*M. caseolyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_011996	*M. caseolyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_015517	*M. plutonius*	Bacilli	0.67
PL	NC_018265	*M. plutonius*	Bacilli	1.00
PL	NC_010715	*N. thermophilus*	Clostridia	0.14
PL	NC_010864	*P. acidilactici*	Bacilli	1.00

PL	NC_016607	*P. claussenii*	Bacilli	1.00
PL	NC_017019	*P. claussenii*	Bacilli	0.96
PL	NC_002136	*S. agalactiae*	Bacilli	1.00
PL	NC_013453	*S. aureus*	Bacilli	0.93
PL	NC_006979	*S. pyogenes*	Bacilli	1.00
PL	NC_015173	*S. simulans*	Bacilli	1.00
PL	NC_013944	*S. simulans*	Bacilli	1.00
PL	NC_012923	*S. suis*	Bacilli	1.00

cluster : 21 stability measure : 0.989927

PL	NC_013548	*R. palustris*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_009793	*C. koseri*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003114	*C. rodentium*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004940	*E. amylovora*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019079	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019078	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019077	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019076	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019056	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018997	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018996	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017721	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017662	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017661	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017655	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017654	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017636	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016903	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014543	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014235	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013368	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013363	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011799	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011408	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011407	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010485	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008488	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005970	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005019	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002487	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_001371	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002497	*E. ictaluri*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017391	*E. pyrifoliae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017388	*E. pyrifoliae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013954	*E. pyrifoliae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013264	*E. pyrifoliae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015515	*E. sp.*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009716	*E. sp.*	γproteobacteria	0.88
PL	NC_004936	*E. sp.*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019159	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019156	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018953	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	nan
PL	NC_016847	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011640	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011382	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009653	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009652	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005015	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002610	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011767	*P. atrosepticum*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002632	*P. vulgaris*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019136	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019102	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015575	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015570	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014003	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011214	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011082	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006815	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003457	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003079	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017330	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002773	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016823	*S. sonnei*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009346	*S. sonnei*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017264	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015055	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008121	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008119	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005816	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004837	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003132	*Y. pestis*	γproteobacteria	nan

cluster : 22 stability measure : 0.863599

CHR	NC_009085	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010400	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010410	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010611	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011586	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011595	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017162	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017171	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017387	*A. baumannii*	γproteobacteria	nan
CHR	NC_017847	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018706	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016603	*A. calcoaceticus*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014259	*A. oleivorans*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_005966	*Acinetobacter* sp.	γproteobacteria	1.00

cluster : 23 stability measure : 0.804747

PL	NC_017908	*M. abscessus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_016030	*G. xylinus*	αproteobacteria	0.43
PL	NZ_AGFM 01000123	*N. pentaromativorans*	αproteobacteria	0.13
PL	NC_009432	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	0.38
RECE	NC_014013	*S. japonicum*	αproteobacteria	0.18
PL	NC_007353	*Sphingomonas* sp.	αproteobacteria	1.00
PL	NC_005793	*A. denitrificans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_014911	*A. denitrificans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_006830	*A. xylosoxidans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_014641	*A. xylosoxidans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_008766	*Acidovorax* sp.	βproteobacteria	1.00
PL	NC_008385	*B. ambifaria*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_013666	*B. cepacia*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_008459	*B. pertussis*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_013191	*Cand.* Accumulibacter	βproteobacteria	0.57
PL	NC_013193	*Cand.* Accumulibacter	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010935	*C. testosteroni*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_016968	*C. testosteroni*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_016978	*C. testosteroni*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_005088	*D. acidovorans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_012970	*M. glucosetrophus*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_014105	*N. gonorrhoeae*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_017510	*N. gonorrhoeae*	βproteobacteria	nan
PL	NC_005912	*R. eutropha*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_007337	*R. eutropha*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010606	*A. baumannii*	γproteobacteria	0.80
PL	NC_017163	*A. baumannii*	γproteobacteria	0.75
PL	NC_017166	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017848	*A. baumannii*	γproteobacteria	0.80
PL	NC_006143	*A. caviae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010919	*A. hydrophila*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_001735	*E. aerogenes*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013509	*E. tarda*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017508	*M. adhaerens*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017858	*Methylophaga* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008357	*P. aeruginosa*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012919	*P. damselae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013176	*P. putida*	γproteobacteria	0.73
PL	NC_004956	*Pseudomonas* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017555	*X. albilineans*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017556	*X. albilineans*	γproteobacteria	0.71
PL	NC_002490	*X. fastidiosa*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010579	*X. fastidiosa*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003430	uncultured	Environment	1.00
PL	NC_004840	uncultured	Environment	1.00
PL	NC_006352	uncultured	Environment	1.00
PL	NC_007680	uncultured	Environment	1.00
PL	NC_019020	uncultured	Environment	1.00
PL	NC_019021	uncultured	Environment	1.00
PL	NC_019022	uncultured	Environment	1.00

cluster : 24 stability measure : 0.818590

CHR	NC_004829	*M. gallisepticum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_017502	*M. gallisepticum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_017503	*M. gallisepticum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018406	*M. gallisepticum*	Mollicutes	nan
CHR	NC_018407	*M. gallisepticum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018408	*M. gallisepticum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018409	*M. gallisepticum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018413	*M. gallisepticum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018410	*M. gallisepticum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018411	*M. gallisepticum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018412	*M. gallisepticum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_000908	*M. genitalium*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018497	*M. genitalium*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018495	*M. genitalium*	Mollicutes	0.64
CHR	NC_018496	*M. genitalium*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018498	*M. genitalium*	Mollicutes	0.50
CHR	NC_000912	*M. pneumoniae*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_016807	*M. pneumoniae*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_017504	*M. pneumoniae*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_004432	*M. penetrans*	Mollicutes	0.73

cluster : 25 stability measure : 0.795510

PL	NC_001496	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_003980	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_007322	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_012656	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_012579	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017726	*B. anthracis*	Bacilli	1.00
PL	NC_005707	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_007103	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_007105	*B. cereus*	Bacilli	0.36
PL	NC_010916	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010921	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010924	*B. cereus*	Bacilli	1.00

PL	NC_010933	*B. cereus*	Bacilli	0.94
PL	NC_010934	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_011337	*B. cereus*	Bacilli	0.94
PL	NC_011342	*B. cereus*	Bacilli	0.00
PL	NC_011339	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_011656	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_011655	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_011775	*B. cereus*	Bacilli	0.32
PL	NC_011777	*B. cereus*	Bacilli	1.00
LP	NC_011973	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_012473	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_014331	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_014757	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_016792	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018492	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018493	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_004604	*B. megaterium*	Bacilli	0.00
PL	NC_014023	*B. megaterium*	Bacilli	0.00
PL	NC_014025	*B. megaterium*	Bacilli	0.00
PL	NC_017139	*B. megaterium*	Bacilli	0.97
PL	NC_014937	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_009841	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.63
PL	NC_018879	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.50
PL	NC_018501	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_014172	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017199	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.70
PL	NC_018880	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.19
PL	NC_010076	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.95
PL	NC_018685	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.94
PL	NC_018488	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.62
PL	NC_018489	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.46
PL	NC_018486	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017203	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017202	*B. thuringiensis*	Bacilli	nan
PL	NC_017201	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.36
PL	NC_017206	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.43
PL	NC_017205	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.75
PL	NC_017212	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.62
PL	NC_013963	*Bacillus* sp.	Bacilli	1.00
PL	NC_015661	*G. thermoglucosidasius*	Bacilli	0.37
PL	NC_013317	*S. aureus*	Bacilli	0.83

cluster : 26 stability measure : 0.942302

RECE	NC_006841	*A. fischeri*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_011186	*A. fischeri*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_011313	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_015637	*V. anguillarum*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_012667	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_016945	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_009456	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_012580	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_017269	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_012583	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_002506	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_016446	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_016628	*V. furnissii*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_009784	*V. harveyi*	γproteobacteria	nan
RECE	NC_004605	*V. parahaemolyticus*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_011744	*V. splendidus*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_004460	*V. vulnificus*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_005140	*V. vulnificus*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_014966	*V. vulnificus*	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_013457	*Vibrio* sp.	γproteobacteria	1.00
RECE	NC_016614	*Vibrio* sp.	γproteobacteria	0.36

cluster : 27 stability measure : 0.769526

PL	NC_006823	*A. aromaticum*	βproteobacteria	0.57
PL	NC_010553	*B. ambifaria*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_008545	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_011003	*B. cenocepacia*	βproteobacteria	0.25
PL	NC_015377	*B. gladioli*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_015378	*B. gladioli*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_015383	*B. gladioli*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_012723	*B. glumae*	βproteobacteria	0.67
PL	NC_012725	*B. glumae*	βproteobacteria	0.67
PL	NC_012718	*B. glumae*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_012720	*B. glumae*	βproteobacteria	0.73
PL	NC_010070	*B. multivorans*	βproteobacteria	0.45
RECE*	NC_010801	*B. multivorans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010802	*B. multivorans*	βproteobacteria	1.00
RECE*	NC_010087	*B. multivorans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010627	*B. phymatum*	βproteobacteria	0.27
PL	NC_014718	*B. rhizoxinica*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_009227	*B. vietnamiensis*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_009230	*B. vietnamiensis*	βproteobacteria	0.64
PL	NC_014120	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	1.00
PL	NC_016591	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	0.12
PL	NC_006525	*C. metallidurans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_007971	*C. metallidurans*	βproteobacteria	0.83
PL	NC_007972	*C. metallidurans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_006466	*C. metallidurans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_007336	*C. necator*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_015724	*C. necator*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_015727	*C. necator*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010529	*C. taiwanensis*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_008757	*P. naphthalenivorans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_008759	*P. naphthalenivorans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_007949	*Polaromonas* sp.	βproteobacteria	0.73
PL	NC_007950	*Polaromonas* sp.	βproteobacteria	1.00
PL	NC_007901	*R. ferrireducens*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_012849	*R. pickettii*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_012855	*R. pickettii*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_019151	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00

cluster : 28 stability measure : 0.742857

CHR	NC_012483	*A. capsulatum*	Acidobacteria	1.00
CHR	NC_008536	*C. Solibacter*	Solibacteres	0.04
CHR	NC_008009	*Cand.* Koribacter	Unidentified	1.00
CHR	NC_016631	*G. mallensis*	Acidobacteria	1.00
CHR	NC_015064	*G. tundricola*	Acidobacteria	1.00
PL	NC_015065	*G. tundricola*	Acidobacteria	1.00
PL	NC_015057	*G. tundricola*	Acidobacteria	0.43
CHR	NC_014963	*T. saanensis*	Acidobacteria	1.00
CHR	NC_018014	*T. roseus*	Acidobacteria	1.00

cluster : 29 stability measure : 0.968056

CHR	NC_014761	*O. profundus*	Deinococci	1.00
CHR	NC_015387	*M. hydrothermalis*	Deinococci	1.00
CHR	NC_013946	*M. ruber*	Deinococci	1.00
CHR	NC_014212	*M. silvanus*	Deinococci	1.00
CHR	NC_019386	*T. oshimai*	Deinococci	1.00
CHR	NC_014221	*T. radiovictrix*	Deinococci	0.43
CHR	NC_014974	*T. scotoductus*	Deinococci	1.00
CHR	NC_005835	*T. thermophilus*	Deinococci	1.00
CHR	NC_006461	*T. thermophilus*	Deinococci	1.00
CHR	NC_017272	*T. thermophilus*	Deinococci	1.00
CHR	NC_017587	*T. thermophilus*	Deinococci	1.00
CHR	NC_017278	*Thermus* sp.	Deinococci	1.00

cluster : 30 stability measure : 0.838174

RECE	NC_006933	*B. abortus*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_010740	*B. abortus*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_016777	*B. abortus*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_010104	*B. canis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_016796	*B. canis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_003318	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_007624	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_012442	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_017245	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_017247	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_017283	*B. melitensis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_013118	*B. microti*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_009504	*B. ovis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_015858	*B. pinnipedialis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_004311	*B. suis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_010167	*B. suis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_016775	*B. suis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_017250	*B. suis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_009668	*O. anthropi*	αproteobacteria	0.95
PL	NC_007506	*X. campestris*	γproteobacteria	0.00

cluster : 31 stability measure : 0.869474

CHR	NC_012034	*C. bescii*	Clostridia	0.82
CHR	NC_014652	*C. hydrothermalis*	Clostridia	0.82
CHR	NC_015949	*C. lactoaceticus*	Clostridia	0.82
CHR	NC_014721	*C. kristjanssonii*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014720	*C. kronotskyensis*	Clostridia	0.83
CHR	NC_014392	*C. obsidiansis*	Clostridia	1.00
CHR	NC_014657	*C. owensensis*	Clostridia	0.50
CHR	NC_009437	*C. saccharolyticus*	Clostridia	0.50
phage	NC_018264	*Termoanaerobacterium* phage	Clostridia	1.00

cluster : 32 stability measure : 0.824444

CHR	NC_014622	*P. polymyxa*	Bacilli	1.00
CHR	NC_014483	*P. polymyxa*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017542	*P. polymyxa*	Bacilli	1.00
PL	NC_017543	*P. polymyxa*	Bacilli	1.00
CHR	NC_016641	*P. terrae*	Bacilli	1.00
PL	NC_000959	*D. radiodurans*	Deinococci	0.21

cluster : 33 stability measure : 0.540825

CHR	NC_002946	*N. gonorrhoeae*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_011035	*N. gonorrhoeae*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017511	*N. gonorrhoeae*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_014752	*N. lactamica*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_003112	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_003116	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_008767	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_010120	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_013016	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017501	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017505	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017512	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017513	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017514	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017515	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00

CHR	NC_017516	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017517	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017518	*N. meningitidis*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_013518	*S. termitidis*	Fusobacteriia	0.27

cluster : 34 stability measure : 0.985000

CHR	NC_012960	*Cand.* Hodgkinia	αproteobacteria	0.97
CHR	NC_010842	*L. biflexa*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_010602	*L. biflexa*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_008508	*L. borgpetersenii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_008510	*L. borgpetersenii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_004342	*L. interrogans*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_005823	*L. interrogans*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_017551	*L. interrogans*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_018020	*T. parva*	Spirochaetes	1.00

cluster : 35 stability measure : 1.000000

CHR	NC_008277	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_017238	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_018887	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_015921	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_001318	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_011728	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_017403	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_017418	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_017808	*B. crocidurae*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_011229	*B. duttonii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_006156	*B. garinii*	Spirochaetes	nan
CHR	NC_017717	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_018747	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_010673	*B. hermsii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_011244	*B. recurrentis*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_008710	*B. turicatae*	Spirochaetes	1.00

cluster : 36 stability measure : 0.859439

PL	NC_012439	*P. marina*	Aquificae	0.50
PL	NC_014031	*B. megaterium*	Bacilli	1.00
PL	NC_013540	*Planococcus sp.*	Bacilli	1.00
PL	NC_011376	*B. fibrisolvens*	Clostridia	1.00
PL	NC_011377	*B. fibrisolvens*	Clostridia	1.00
PL	NC_017998	*Thermoanaerobacterium* phage	Clostridia	0.00
PL	NC_018745	*E. oligotrophica*	Cytophagia	1.00
PL	NC_018744	*E. oligotrophica*	Cytophagia	1.00
PL	NC_019017	*F. limi*	Cytophagia	0.41
PL	NC_015693	*R. slithyformis*	Cytophagia	1.00
PL	NC_015694	*R. slithyformis*	Cytophagia	1.00
PL	NC_013732	*S. linguale*	Cytophagia	0.83
PL	NC_013734	*S. linguale*	Cytophagia	1.00
PL	NC_013735	*S. linguale*	Cytophagia	1.00
PL	NC_013736	*S. linguale*	Cytophagia	1.00
PL	NC_014157	*S. ruber*	Cytophagia	1.00
PL	NC_018751	*F. branchiophilum*	Flavobacteriia	1.00
PL	NC_015513	*H. hydrossis*	Sphingobacteriia	0.73
PL	NC_012033	*Pedobacter* sp.	Sphingobacteriia	1.00
PL	NC_017071	*S. ruminantium*	Negativicutes	1.00
PL	NC_017923	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010881	*N. gonorrhoeae*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010855	*N. lactamica*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010871	*N. lactamica*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010888	*N. lactamica*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010906	*N. lactamica*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010928	*N. lactamica*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010683	*R. pickettii*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_012851	*R. pickettii*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_019100	*B. marinus*	δproteobacteria	1.00
PL	NC_009796	*C. concisus*	εproteobacteria	0.70
PL	NC_006877	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009083	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009084	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010395	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010396	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010398	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010401	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010402	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010481	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010605	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011585	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012813	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013506	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017165	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017172	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013056	*A. calcoaceticus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005245	*A. paragallinarum*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011316	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010309	*A. venetianus*	γproteobacteria	0.79
PL	NC_010310	*A. venetianus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008487	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010486	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010885	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011411	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015461	*G. anatis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006298	*H. somnus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016108	*M. alcaliphilum*	γproteobacteria	0.73
PL	NC_010893	*M. bovis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010900	*M. bovis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013500	*M. bovis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011131	*M. catarrhalis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003411	*M. varigena*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004772	*P. multocida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005921	*P. syringae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019134	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008320	*Shewanella* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002144	*Y. pestis*	γproteobacteria	0.36

cluster : 37 stability measure : 0.734815

CHR	NC_017030	*C. coralloides*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_013440	*H. ochraceum*	δproteobacteria	0.82
CHR	NC_015711	*M. fulvus*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_008095	*M. xanthus*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_014623	*S. aurantiaca*	δproteobacteria	1.00

cluster : 38 stability measure : 0.858104

PL	NC_011732	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_013163	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.43
PL	NC_013167	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_019429	*Anabaena* sp.	Homogoneae	1.00
PL	NC_012885	*A. hydrophila*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009349	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012886	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012690	*E. coli*	γproteobacteria	nan
PL	NC_012692	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017645	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018994	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019045	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019065	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019066	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019069	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016839	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016976	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019153	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019158	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008612	*P. damselae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008613	*P. damselae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016983	*P. damselae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009444	*P. fluorescens*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016974	*P. stuartii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003905	*P. vulgaris*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009140	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012693	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019107	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019116	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019118	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019121	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005250	*V. anguillarum*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011185	*V. fischeri*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014170	*X. nematophila*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009141	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009139	*Y. ruckeri*	γproteobacteria	1.00

cluster : 39 stability measure : 0.624229

CHR	NC_013861	*L. longbeachae*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_002942	*L. pneumophila*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_006368	*L. pneumophila*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_006369	*L. pneumophila*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009494	*L. pneumophila*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016811	*L. pneumophila*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018139	*L. pneumophila*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_018140	*L. pneumophila*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_014125	*L. pneumophila*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006860	*V. cholerae*	γproteobacteria	0.04

cluster : 40 stability measure : 0.506151

PL	NC_011311	*A. salmonicida*	γproteobacteria	0.86
PL	NC_002525	*E. coli*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_005923	*E. coli*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_010257	*E. coli*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_013503	*E. coli*	γproteobacteria	0.73
PL	NC_015472	*E. coli*	γproteobacteria	0.50
PL	NC_019046	*E. coli*	γproteobacteria	0.38
PL	NC_019047	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019067	*E. coli*	γproteobacteria	0.67
PL	NC_019083	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019088	*E. coli*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_019013	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019039	*E. coli*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_019096	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010697	*E. tasmaniensis*	γproteobacteria	0.57
PL	NC_019162	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	0.57
PL	NC_019157	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019161	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019384	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	0.67
PL	NC_016036	*M. morganii*	γproteobacteria	0.64
PL	NC_007968	*P. cryohalolentis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014653	*P. damselae*	γproteobacteria	0.68
PL	NC_005871	*P. profundum*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010555	*P. mirabilis*	γproteobacteria	0.50

PL	NC_015708	*Pseudoalteromonas* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010860	*S. enterica*	γproteobacteria	0.88
PL	NC_010421	*S. enterica*	γproteobacteria	0.50
PL	NC_019129	*S. enterica*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_019138	*S. enterica*	γproteobacteria	0.50
PL	NC_009036	*S. baltica*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_009661	*S. baltica*	γproteobacteria	0.25
PL	NC_009998	*S. baltica*	γproteobacteria	0.88
PL	NC_011664	*S. baltica*	γproteobacteria	0.77
PL	NC_011668	*S. baltica*	γproteobacteria	0.50
PL	NC_016905	*S. baltica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017578	*S. baltica*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_017570	*S. baltica*	γproteobacteria	0.71
PL	NC_017572	*S. baltica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004349	*S. oneidensis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008573	*Shewanella* sp.	γproteobacteria	0.00
PL	NC_012035	*Shewanella* sp.	γproteobacteria	0.36
PL	NC_012209	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015054	*Y. pestis*	γproteobacteria	0.36

cluster : 41 stability measure : 0.960968

CHR	NC_007514	*C. chlorochromatii*	Chlorobia	1.00
CHR	NC_010803	*C. limicola*	Chlorobia	1.00
CHR	NC_007512	*C. luteolum*	Chlorobia	1.00
CHR	NC_011027	*C. parvum*	Chlorobia	1.00
CHR	NC_010831	*C. phaeobacteroides*	Chlorobia	1.00
CHR	NC_008639	*C. phaeobacteroides*	Chlorobia	1.00
CHR	NC_009337	*C. phaeovibrioides*	Chlorobia	1.00
CHR	NC_002932	*C. tepidum*	Chlorobia	1.00
CHR	NC_011059	*P. aestuarii*	Chlorobia	1.00
CHR	NC_011060	*P. phaeoclathratiforme*	Chlorobia	1.00

cluster : 42 stability measure : 0.949217

PL	NC_016615	*A. rhombi*	Actinobacteridae	0.50
PL	NC_007068	*B. catenulatum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_002522	*B. linens*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004253	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_011139	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_011030	*C. casei*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_001791	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_002099	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_002611	*P. acidipropionici*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_002580	*P. freudenreichii*	Actinobacteridae	nan
PL	NC_005705	*P. jensenii*	Actinobacteridae	0.93
PL	NC_003846	*R. erythropolis*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_007487	*R. erythropolis*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_006969	*R. opacus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_008823	*R. rhodochrous*	Actinobacteridae	0.43
PL	NC_004900	*Rhodococcus* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_002143	*C. testosteroni*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010931	*N. lactamica*	βproteobacteria	0.64
PL	NC_006968	*N. lactamica*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010867	*N. lactamica*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010926	*N. lactamica*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_016852	*A. hydrophila*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004923	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004339	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004924	*A. salmonicida*	γproteobacteria	0.95
PL	NC_004338	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013719	*C. rodentium*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008489	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009781	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010883	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011977	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012882	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013367	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017648	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017723	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019062	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002498	*E. ictaluri*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019160	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016840	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003789	*Klebsiella* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016746	*Oceanimonas* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005325	*M. catarrhalis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006868	*P. multocida*	γproteobacteria	0.64
PL	NC_010675	*Pseudoalteromonas* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009516	*Psychrobacter* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010659	*S. boydii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014354	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011093	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003455	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010464	*S. maltophilia*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011797	*V. fluvialis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012208	*Y. enterocolitica*	γproteobacteria	1.00

cluster : 43 stability measure : 0.973591

PL	NC_004720	*C. caviae*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_007900	*C. felis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_017286	*C. pneumoniae*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_014797	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_015217	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_017288	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_018633	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_018634	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_018635	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_018636	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_018637	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_018638	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_018639	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_018640	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_019392	*C. psittaci*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_002182	*C. muridarum*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_001372	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_007430	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_010029	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_010285	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_010286	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_012625	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_012626	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_012627	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_012629	*C. trachomatis*	Chlamydiia	nan
PL	NC_012630	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_012631	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_017433	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_017435	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_017438	*C. trachomatis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_015710	*S. negevensis*	Chlamydiia	1.00
PL	NC_014226	*W. chondrophila*	Chlamydiia	1.00

cluster : 44 stability measure : 0.602222

CHR	NC_011831	*C. aggregans*	Chloroflexi	1.00
CHR	NC_010175	*C. aurantiacus*	Chloroflexi	1.00
CHR	NC_012032	*Chloroflexus* sp.	Chloroflexi	1.00
CHR	NC_009767	*R. castenholzii*	Chloroflexi	nan
CHR	NC_009523	*Roseiflexus* sp.	Chloroflexi	1.00

cluster : 45 stability measure : 0.536399

PL	NC_015060	*G. tundricola*	Acidobacteria	0.64
PL	NC_015560	*A. subflavus*	Actinobacteridae	0.67
PL	NC_014030	*S. ruber*	Cytophagia	0.71
PL	NC_013212	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017110	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017114	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017119	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017127	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017135	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017147	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017151	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_006674	*G. oxydans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_015059	*G. tundricola*	Acidobacteria	0.33
PL	NC_015058	*G. tundricola*	Acidobacteria	0.30
PL	NC_012807	*M. extorquens*	αproteobacteria	0.77
PL	NC_010517	*M. radiotolerans*	αproteobacteria	0.63
PL	NC_010373	*Methylobacterium* sp.	αproteobacteria	0.21
PL	NC_003374	*G. oxydans*	αproteobacteria	0.54
PL	NC_010847	*P. aminophilus*	αproteobacteria	0.60
PL	NC_013788	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.21
PL	NC_017183	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_018147	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.21
PL	NC_016851	*A. fischeri*	γproteobacteria	0.41
PL	NC_006366	*L. pneumophila*	γproteobacteria	0.31
PL	NC_007186	*S. glossinidius*	γproteobacteria	0.54

cluster : 46 stability measure : 0.878571

PL	NC_016748	*M. piezophila*	Thermotogae	1.00
CHR	NC_009828	*T. lettingae*	Thermotogae	1.00
CHR	NC_000853	*T. maritima*	Thermotogae	1.00
CHR	NC_013642	*T. naphthophila*	Thermotogae	1.00
CHR	NC_011978	*T. neapolitana*	Thermotogae	1.00
CHR	NC_009486	*T. petrophila*	Thermotogae	1.00
CHR	NC_015707	*T. thermarum*	Thermotogae	1.00
CHR	NC_010483	*Thermotoga* sp.	Thermotogae	1.00

cluster : 47 stability measure : 0.877045

PL	NC_016597	*A. brasilense*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_009468	*A. cryptum*	αproteobacteria	0.10
PL	NC_016624	*A. lipoferum*	αproteobacteria	0.73
PL	NC_013210	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013211	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017101	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017104	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017105	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017113	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017117	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017118	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017122	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017126	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017130	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	nan
PL	NC_017131	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017134	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017136	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017143	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017149	*A. pasteurianus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013859	*Azospirillum* sp.	αproteobacteria	0.67
PL	NC_006672	*G. oxydans*	αproteobacteria	0.93

PL	NC_006673	*G. oxydans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_016037	*G. xylinus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_014466	*S. macrogoltabida*	αproteobacteria	0.71

cluster : 48 stability measure : 0.969602

PL	NC_012552	*L. johnsonii*	Bacilli	1.00
PL	NC_011998	*M. caseolyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_012000	*M. caseolyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_003201	*O. oeni*	Bacilli	1.00
PL	NC_001763	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_001767	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_001797	*S. agalactiae*	Bacilli	0.00
PL	NC_002096	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_002129	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005243	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005564	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_006629	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_006977	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_007791	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010111	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010262	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010284	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_011605	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013306	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013307	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013308	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013309	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013311	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013312	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013328	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013336	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013391	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013394	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013452	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_017335	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_017334	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019141	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005007	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
PL	NC_005008	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
PL	NC_002093	*S. lugdunensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_006974	*S. sciuri*	Bacilli	1.00
PL	NC_013033	*S. simulans*	Bacilli	1.00

cluster : 49 stability measure : 0.855776

PL	NC_008050	*C. coli*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017736	*H. cetorum*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017738	*H. cetorum*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_008438	*C. jejuni*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_006975	*C. lari*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_007962	*C. lari*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_008230	*H. acinonychis*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_005917	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017380	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_014161	*H. pylori*	εproteobacteria	0.36
PL	NC_010932	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017734	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017064	*H. pylori*	εproteobacteria	0.50
PL	NC_011334	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_004767	*H. pylori*	εproteobacteria	0.53
PL	NC_013547	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_011499	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_004949	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_004950	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017356	*H. pylori*	εproteobacteria	0.64
PL	NC_014257	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_001476	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_004845	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_010884	*H. pylori*	εproteobacteria	0.73
PL	NC_002110	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017373	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017370	*H. pylori*	εproteobacteria	0.50
PL	NC_017377	*H. pylori*	εproteobacteria	0.67
PL	NC_004997	*C. jejuni*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017369	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017364	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_017363	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_008087	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_001756	*H. pylori*	εproteobacteria	1.00
PL	NC_010113	*Vibrio* sp.	γproteobacteria	0.67

cluster : 50 stability measure : 0.675132

CHR	NC_012526	*D. deserti*	Deinococci	1.00
CHR	NC_008025	*D. geothermalis*	Deinococci	1.00
PL	NC_009939	*D. geothermalis*	Deinococci	0.36
PL	NC_017771	*D. gobiensis*	Deinococci	0.57
CHR	NC_017790	*D. gobiensis*	Deinococci	0.67
PL	NC_017791	*D. gobiensis*	Deinococci	0.53
CHR	NC_014958	*D. maricopensis*	Deinococci	1.00
CHR	NC_015161	*D. proteolyticus*	Deinococci	1.00
PL	NC_015162	*D. proteolyticus*	Deinococci	0.53
CHR	NC_001263	*D. radiodurans*	Deinococci	nan

cluster : 51 stability measure : 0.680832

PL	NC_015313	*P. dioxanivorans*	Actinobacteridae	0.00
PL	NC_001880	*A. aeolicus*	Aquificae	1.00
PL	NC_002095	*C. limicola*	Chlorobia	0.83
PL	NC_010479	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_010629	*N. punctiforme*	Homogonae	1.00
PL	NC_013733	*S. linguale*	Cytophagia	0.86
PL	NC_014026	*S. ruber*	Cytophagia	1.00
PL	NC_006907	*L. ferrooxidans*	Nitrospira	0.86
PL	NC_015181	*A. multivorum*	αproteobacteria	0.43
PL	NC_015188	*A. multivorum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010123	*G. diazotrophicus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010518	*M. radiotolerans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_012634	*R. africae*	αproteobacteria	0.81
PL	NC_007110	*R. felis*	αproteobacteria	0.00
PL	NC_007111	*R. felis*	αproteobacteria	0.31
PL	NZ_CM001468	*R. helvetica*	αproteobacteria	0.73
PL	NC_009897	*R. massiliae*	αproteobacteria	0.50
PL	NC_016939	*R. massiliae*	αproteobacteria	0.59
PL	NC_017055	*R. rhipicephali*	αproteobacteria	1.00
PL	NZ_CM000771	*Rickettsia* endosymbiont	αproteobacteria	0.31
PL	NC_013937	*C.* Rickettsia	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013938	*C.* Rickettsia	αproteobacteria	0.36
PL	NC_010982	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013786	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013784	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.43
PL	NC_004457	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008763	*P. naphthalenivorans*	βproteobacteria	0.95
PL	NC_013224	*D. retbaense*	δproteobacteria	0.59
PL	NC_002579	*A.actinomycetemcomitans*	γproteobacteria	0.86
PL	NC_009476	*A. bestiarum*	γproteobacteria	0.50
PL	NC_007100	*P. aeruginosa*	γproteobacteria	0.86
PL	NC_005909	*P. alcaligenes*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011604	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015972	*S. marcescens*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016053	*X. arboricola*	γproteobacteria	0.88
PL	NC_006154	*Y. pseudotuberculosis*	γproteobacteria	0.95

cluster : 52 stability measure : 0.811239

CHR	NC_017909	*F. noatunensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008601	*F. novicida*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017449	*F. cf. novicida*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017450	*F. cf. novicida*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010336	*F. philomiragia*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_006570	*F. tularensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_007880	*F. tularensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008245	*F. tularensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_008369	*F. tularensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009257	*F. tularensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009749	*F. tularensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_010677	*F. tularensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016933	*F. tularensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_016937	*F. tularensis*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_017453	*F. tularensis*	γproteobacteria	nan
CHR	NC_015696	*Francisella* sp.	γproteobacteria	1.00

cluster : 53 stability measure : 0.963636

CHR	NC_010544	*Cand.* P. australiense	Mollicutes	1.00
PL	NC_003353	*P.* aster yellows	Mollicutes	1.00
CHR	NC_007716	*P.* aster yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_007717	*P.* aster yellows	Mollicutes	nan
PL	NC_007718	*P.* aster yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_007719	*P.* aster yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_007720	*P.* aster yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_005913	*P.* beet	Mollicutes	1.00
PL	NC_016583	*P.* Brassica	Mollicutes	1.00
CHR	NC_005303	*P.* onion yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_006903	*P.* onion yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_012089	*P.* onion yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_019167	*P.* onion yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_019168	*P.* onion yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_019169	*P.* onion yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_019170	*P.* onion yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_019171	*P.* onion yellows	Mollicutes	1.00
PL	NC_010405	*P.* Paulownia	Mollicutes	1.00
PL	NC_010406	*P.* Paulownia	Mollicutes	1.00
PL	NC_004822	*P.* Peanut	Mollicutes	0.00
PL	NC_014123	*P.* Rehmannia	Mollicutes	1.00
PL	NC_010920	*P.* tomato	Mollicutes	0.80

cluster : 54 stability measure : 1.000000

PL	NC_011340	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018494	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_001994	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_001995	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005565	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_007209	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010685	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010686	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013305	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013310	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013291	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013376	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_018969	*S. aureus*	Bacilli	1.00

PL	NC_019139	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019143	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019145	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019147	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_007170	*S. haemolyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_006871	*S. lentus*	Bacilli	1.00
PL	NC_002059	*B. fibrisolvens*	Clostridia	1.00
PL	NC_004977	*S. ruminantium*	Negativicutes	1.00
PL	NC_006857	*S. ruminantium*	Negativicutes	1.00
PL	NC_016045	*S. ruminantium*	Negativicutes	1.00
PL	NC_008049	*C. coli*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_008153	uncultured	Human gut	1.00

cluster : 55 stability measure : 0.488088

CHR	NC_007760	*A. dehalogenans*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_011891	*A. dehalogenans*	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_009675	*Anaeromyxobacter* sp.	δproteobacteria	1.00
CHR	NC_011145	*Anaeromyxobacter* sp.	δproteobacteria	1.00

cluster : 56 stability measure : 0.979487

PL	NC_015509	*B. cecembensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015849	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_017023	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_001272	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_002091	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004335	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_011796	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017207	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017209	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017211	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_018882	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_018886	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_005242	*L. sphaericus*	Bacilli	1.00
PL	NC_012003	*M. caseolyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_002094	*M. halophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_002013	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010426	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010427	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010616	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013314	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013346	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019011	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019140	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_007768	*S. chromogenes*	Bacilli	1.00
PL	NC_008354	*S. chromogenes*	Bacilli	1.00
PL	NC_003969	*S. epidermidis*	Bacilli	1.00
PL	NC_007351	*S. saprophyticus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010626	*S. sciuri*	Bacilli	1.00
PL	NC_015176	*S. simulans*	Bacilli	1.00
PL	NC_004968	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005208	*S. warneri*	Bacilli	1.00
PL	NC_007165	*S. warneri*	Bacilli	1.00
PL	NC_007166	*S. warneri*	Bacilli	1.00
PL	NC_011073	*B. fragilis*	Bacteroidia	1.00

cluster : 57 stability measure : 0.476968

PL	NC_010905	*A. benzoatilytica*	Actinobacteridae	0.69
PL	NC_018580	*Gordonia* sp.	Actinobacteridae	0.54
PL	NC_009660	*K. radiotolerans*	Actinobacteridae	0.54
PL	NC_018022	*M. chubuense*	Actinobacteridae	0.70
PL	NC_018023	*M. chubuense*	Actinobacteridae	0.86
PL	NC_008703	*Mycobacterium* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_006362	*N. farcinica*	Actinobacteridae	0.90
PL	NC_015314	*P. dioxanivorans*	Actinobacteridae	0.68
PL	NC_002576	*R. equi*	Actinobacteridae	0.57
PL	NC_004854	*R. equi*	Actinobacteridae	0.38
PL	NC_011150	*R. equi*	Actinobacteridae	0.64
PL	NC_011151	*R. equi*	Actinobacteridae	0.64
PL	NC_007486	*R. erythropolis*	Actinobacteridae	0.64
PL	NC_012523	*R. opacus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_013420	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	0.82
PL	NC_014159	*T. paurometabola*	Actinobacteridae	nan
PL	NC_014028	*S. ruber*	Cytophagia	0.18
PL	NC_010372	*M. fulvus*	δproteobacteria	nan
PL	NC_013775	*P. damselae*	γproteobacteria	0.69

cluster : 58 stability measure : 0.420319

PL	NC_009620	*S. medicae*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_003078	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_015596	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017323	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017326	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_018701	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00

cluster : 59 stability measure : 0.756468

PL	NC_019428	*Anabaena* sp.	Hormogoneae	0.95
PL	NC_003267	*Nostoc* sp.	Homogonae	0.93
PL	NC_014504	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.71
PL	NC_010480	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	0.00
PL	NC_012527	*D. deserti*	Deinococci	1.00
PL	NC_012528	*D. deserti*	Deinococci	1.00
PL	NC_012529	*D. deserti*	Deinococci	1.00
PL	NC_017805	*D. gobiensis*	Deinococci	0.64
PL	NC_017806	*D. gobiensis*	Deinococci	1.00
PL	NC_008010	*D. geothermalis*	Deinococci	1.00
PL	NC_015163	*D. proteolyticus*	Deinococci	0.88
PL	NC_015169	*D. proteolyticus*	Deinococci	1.00
PL	NC_015170	*D. proteolyticus*	Deinococci	1.00
PL	NC_000958	*D. radiodurans*	Deinococci	1.00
RECE	NC_001264	*D. radiodurans*	Deinococci	1.00
PL	NC_014213	*M. silvanus*	Deinococci	1.00
PL	NC_014214	*M. silvanus*	Deinococci	1.00
PL	NC_014753	*O. profundus*	Deinococci	1.00
PL	NC_019387	*T. oshimai*	Deinococci	0.97
PL	NC_019388	*T. oshimai*	Deinococci	0.95
PL	NC_005838	*T. thermophilus*	Deinococci	1.00
PL	NC_006462	*T. thermophilus*	Deinococci	0.95
PL	NC_017590	*T. thermophilus*	Deinococci	1.00
PL	NC_017273	*T. thermophilus*	Deinococci	0.95

cluster : 60 stability measure : 0.451109

PL	NC_010474	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	0.23
PL	NC_005230	*Synechocystis* sp.	Chroobacteria	0.14
PL	NC_015179	*A. multivorum*	αproteobacteria	0.92
PL	NC_001275	*A. aceti*	αproteobacteria	0.94
PL	NC_009470	*A. cryptum*	αproteobacteria	0.64
PL	NC_015462	*Cand.* Rickettsia	αproteobacteria	0.33
PL	NC_010514	*M. radiotolerans*	αproteobacteria	0.64
PL	NC_007641	*R. rubrum*	αproteobacteria	0.77
PL	NC_006675	*G. oxydans*	αproteobacteria	0.25
PL	NC_019397	*G. oxydans*	αproteobacteria	0.88
PL	NC_016028	*G. xylinus*	αproteobacteria	nan
PL	NC_012989	*M. extorquens*	αproteobacteria	0.30
PL	NC_011895	*M. nodulans*	αproteobacteria	0.12
PL	NC_017041	*R. australis*	αproteobacteria	0.73
PL	NC_010927	*R. monacensis*	αproteobacteria	0.88
PL	NC_005297	*R. palustris*	αproteobacteria	0.37
PL	NC_015715	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.12
PL	NC_013190	*C.* Accumulibacter	βproteobacteria	0.43
PL	NC_008341	*N. eutropha*	βproteobacteria	0.12
PL	NC_008342	*N. eutropha*	βproteobacteria	0.94
PL	NC_014154	*T. intermedia*	βproteobacteria	0.59
PL	NC_014755	*S. kujiense*	ϵproteobacteria	0.88
PL	NC_014756	*S. kujiense*	ϵproteobacteria	0.71
PL	NC_005023	*A. ferrooxidans*	γproteobacteria	0.57
PL	NC_012961	*P. asymbiotica*	γproteobacteria	0.64
PL	NC_010891	*Pseudomonas* sp.	γproteobacteria	0.92
PL	NC_019113	*S. enterica*	γproteobacteria	0.77
PL	NC_017557	*X. albilineans*	γproteobacteria	0.50

cluster : 61 stability measure : 0.627695

PL	NC_009926	*A. marina*	Chroobacteria	0.95
PL	NC_009928	*A. marina*	Chroobacteria	0.97
PL	NC_009929	*A. marina*	Chroobacteria	1.00
PL	NC_009930	*A. marina*	Chroobacteria	1.00
PL	NC_009933	*A. marina*	Chroobacteria	0.93
PL	NC_011885	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.96
CHR	NC_009052	*S. baltica*	γproteobacteria	0.79
CHR	NC_017579	*S. baltica*	γproteobacteria	0.21
PL	NC_017580	*S. baltica*	γproteobacteria	0.63

cluster : 62 stability measure : 0.919630

PL	NC_012555	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012556	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009838	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013365	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010870	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016980	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002305	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003384	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009981	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016825	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019114	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004989	*S. marcescens*	γproteobacteria	0.93
PL	NC_005211	*S. marcescens*	γproteobacteria	1.00

cluster : 63 stability measure : 0.668620

CHR	NC_009012	*C. thermocellum*	Clostridia	1.00
CHR	NC_017304	*C. thermocellum*	Clostridia	1.00

cluster : 64 stability measure : 0.706531

PL	NC_009956	*D. shibae*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_012983	*H. baltica*	αproteobacteria	0.10
PL	NC_007801	*Jannaschia* sp.	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013513	*P. aminophilus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_018288	*P. gallaeciensis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_018422	*P. gallaeciensis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_009753	*P. methylutens*	αproteobacteria	0.88
PL	NC_015729	*R. litoralis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_007490	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	0.23
PL	NC_007489	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	0.57
PL	NC_008387	*R. denitrificans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008389	*R. denitrificans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_009007	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	0.59
PL	NC_009430	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_009431	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	0.36

PL	NC_009040	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011960	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
PL	NZ_CM001163	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_004929	*Ruegeria* sp.	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008042	*Ruegeria* sp.	αproteobacteria	1.00
PL	NC_016000	*S. chungbukense*	αproteobacteria	0.73
PL	NC_017965	*A. kashmirensis*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_006628	*L. hongkongensis*	βproteobacteria	0.50
PL	NC_007616	*N. multiformis*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_008762	*P. naphthalenivorans*	βproteobacteria	0.88
PL	NC_013962	*Cand.* Riesia	γproteobacteria	1.00

cluster : 65 stability measure : 1.000000

PL	NC_011917	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018651	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019152	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016838	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003385	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003134	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004835	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004838	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005815	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006323	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009596	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009378	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008118	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008120	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010158	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014022	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017266	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017155	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017158	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017169	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00

cluster : 66 stability measure : 0.989474

PL	NC_008568	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011789	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017232	*B. afzelii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015915	*B. bissettii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_004988	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_001849	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011865	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012188	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012227	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012237	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012243	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012179	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012191	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017410	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_017417	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018992	*B. burgdorferi*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011861	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_011871	*B. garinii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012226	*B. hyodysenteriae*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012200	*B. spielmanii*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012180	*B. valaisiana*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_012242	*Borrelia* sp.	Spirochaetes	1.00
PL	NC_015386	*T. succinifaciens*	Spirochaetes	1.00

cluster : 67 stability measure : 0.322129

PL	NC_016907	*G. polyisoprenivorans*	Actinobacteridae	0.47
CHR	NC_014355	*C. Nitrospira*	Nitrospira	0.05
CHR	NC_018649	*L. ferriphilum*	Nitrospira	0.42
CHR	NC_017094	*L. ferrooxidans*	Nitrospira	0.36
CHR	NC_015318	*H. maritima*	δproteobacteria	1.00

cluster : 68 stability measure : 1.000000

CHR	NC_000918	*A. aeolicus*	Aquificae	1.00
CHR	NC_013799	*H. thermophilus*	Aquificae	1.00
CHR	NC_017161	*H. thermophilus*	Aquificae	1.00
CHR	NC_011126	*Hydrogenobaculum* sp.	Aquificae	1.00
CHR	NC_013894	*T. albus*	Aquificae	1.00

cluster : 69 stability measure : 0.920599

PL	NC_010813	*C. aurimucosum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_003239	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_005001	*C. diphtheriae*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004319	*C. efficiens*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004320	*C. efficiens*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_001456	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_003227	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004945	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_001415	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_013726	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_002775	*C. jeikeium*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_003080	*C. jeikeium*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_003442	*C. jeikeium*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_003490	*C. jeikeium*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004773	*C. jeikeium*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004774	*C. jeikeium*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004953	*C. jeikeium*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_014167	*C. resistens*	Actinobacteridae	0.00
PL	NC_004939	*C. striatum*	Actinobacteridae	0.33
PL	NC_009128	*Corynebacterium* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_009129	*Corynebacterium* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_005016	*M. avium*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_009340	*M. gilvum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_014812	*M. gilvum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_005206	*T. pyogenes*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_017792	*D. gobiensis*	Deinococci	0.88

cluster : 70 stability measure : 0.724444

CHR	NC_015185	*D. thermolithotrophum*	Aquificae	0.77
CHR	NC_012440	*P. marina*	Aquificae	0.88
CHR	NC_012438	*S. azorense*	Aquificae	0.70
CHR	NC_010730	*Sulfurihydrogenibium* sp.	Aquificae	0.88
CHR	NC_014926	*T. ammonificans*	Aquificae	0.57

cluster : 71 stability measure : 0.961905

CHR	NC_009497	*M. agalactiae*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_013948	*M. agalactiae*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_014921	*M. fermentans*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_014552	*M. fermentans*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_014760	*M. bovis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_015725	*M. bovis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018077	*M. bovis*	Mollicutes	1.00
PL	NC_007386	*S. citri*	Mollicutes	1.00

cluster : 72 stability measure : 0.470243

PL	NC_014917	*T. ammonificans*	Aquificae	0.43
CHR	NC_013943	*D. acetiphilus*	Deferribacteres	0.62
CHR	NC_014216	*D. alkaliphilus*	δproteobacteria	0.73
CHR	NC_014972	*D. propionicus*	δproteobacteria	0.86
CHR	NC_006138	*D. psychrophila*	δproteobacteria	0.86

cluster : 73 stability measure : 0.746389

CHR	NC_015174	*P. brasiliensis*	Planctomycetacia	1.00
CHR	NC_014148	*P. limnophilus*	Planctomycetacia	1.00
CHR	NC_013720	*P. staleyi*	Planctomycetacia	0.77
CHR	NC_005027	*R. baltica*	Planctomycetacia	0.73

cluster : 74 stability measure : 0.651140

PL	NC_013546	*A. pleuropneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013718	*C. rodentium*	γproteobacteria	0.07
PL	NC_005706	*E. amylovora*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013957	*E. amylovora*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013972	*E. amylovora*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018978	*E. amylovora*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011351	*E. coli*	γproteobacteria	0.30
PL	NC_011739	*E. coli*	γproteobacteria	0.41
PL	NC_017903	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004445	*E. pyrifoliae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013263	*E. pyrifoliae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017392	*E. pyrifoliae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010696	*E. tasmaniensis*	γproteobacteria	0.67
PL	NC_004834	*Erwinia* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017442	*Erwinia* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004771	*P. multocida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016835	*R. aquatilis*	γproteobacteria	0.42
PL	NC_017060	*R. aquatilis*	γproteobacteria	0.36
PL	NC_015062	*Rahnella* sp.	γproteobacteria	0.36
PL	NC_010657	*S. boydii*	γproteobacteria	0.05
PL	NC_011148	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019128	*S. enterica*	γproteobacteria	0.30
PL	NC_019130	*S. enterica*	γproteobacteria	0.12

cluster : 75 stability measure : 1.000000

CHR	NC_012225	*B. hyodysenteriae*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_017243	*B. intermedia*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_014150	*B. murdochii*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_014330	*B. pilosicoli*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_018607	*B. pilosicoli*	Spirochaetes	1.00

cluster : 76 stability measure : 0.650942

PL	NC_011561	*Cand.* Azobacteroides	Bacteroidia	0.62
PL	NC_011562	*Cand.* Azobacteroides	Bacteroidia	0.94
PL	NC_018742	*E. oligotrophica*	Cytophagia	1.00
PL	NZ_CM000772	*Rickettsia* endosymbiont	αproteobacteria	0.70
PL	NC_012795	*D. magneticus*	δproteobacteria	0.44
PL	NC_006134	*C. coli*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_006135	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_007141	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_008790	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_014801	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_017282	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_012040	*C. lari*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_014754	*S. kujiense*	ϵproteobacteria	0.00
PL	NC_009777	*V. harveyi*	γproteobacteria	0.70

cluster : 77 stability measure : 0.945657

PL	NC_010543	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_002145	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011266	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017629	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017650	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018652	*E. coli*	γproteobacteria	1.00

PL	NC_018660	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018663	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019059	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019075	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004345	*H. somni*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016841	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00

cluster : 78 stability measure : 0.728828

CHR	NC_013205	*A. acidocaldarius*	Bacilli	1.00
PL	NC_013206	*A. acidocaldarius*	Bacilli	0.93
PL	NC_013207	*A. acidocaldarius*	Bacilli	1.00
CHR	NC_017167	*A. acidocaldarius*	Bacilli	1.00

cluster : 79 stability measure : 0.812996

PL	NC_007682	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009132	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014231	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015599	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019033	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019082	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019087	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019098	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018999	*E. amylovora*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011383	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011385	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011617	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014368	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019166	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014208	*K. oxytoca*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009980	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019124	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00

cluster : 80 stability measure : 0.903056

PL	NC_009959	*D. shibae*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_014621	*K. vulgare*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017386	*K. vulgare*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_018423	*P. gallaeciensis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_018287	*P. gallaeciensis*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_007494	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_009050	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_009429	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
RECE	NC_011958	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008043	*Ruegeria* sp.	αproteobacteria	0.54

cluster : 81 stability measure : 0.842979

PL	NC_005328	*B. methanolicus*	Bacilli	1.00
PL	NC_006509	*G. kaustophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010420	*G. stearothermophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_015665	*G. thermoglucosidasius*	Bacilli	1.00
PL	NC_012794	*Geobacillus* sp.	Bacilli	1.00
PL	NC_013412	*Geobacillus* sp.	Bacilli	1.00
PL	NC_014651	*Geobacillus* sp.	Bacilli	1.00
PL	NC_014916	*Geobacillus* sp.	Bacilli	1.00
PL	NC_009700	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
PL	NC_017298	*C. botulinum*	Clostridia	nan
PL	NC_018743	*E. oligotrophica*	Cytophagia	1.00
PL	NC_018749	*E. oligotrophica*	Cytophagia	0.43
PL	NC_002806	*Microscilla* sp.	Cytophagia	1.00
PL	NC_015705	*R. slithyformis*	Cytophagia	1.00
PL	NC_013737	*S. linguale*	Cytophagia	1.00
PL	NC_013738	*S. linguale*	Cytophagia	1.00
PL	NC_007678	*S. ruber*	Cytophagia	1.00
PL	NC_016936	*S. grandis*	Sphingobacteria	1.00
PL	NC_006140	*D. psychrophila*	δproteobacteria	0.95
PL	NC_012733	*A. butzleri*	εproteobacteria	1.00

cluster : 82 stability measure : 0.418822

CHR	NC_009718	*F. nodosum*	Thermotogae	0.73
CHR	NC_017095	*F. pennivorans*	Thermotogae	0.73
CHR	NC_011653	*T. africanus*	Thermotogae	0.88
CHR	NC_009616	*T. melanesiensis*	Thermotogae	0.88

cluster : 83 stability measure : 0.635224

PL	NC_010541	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.77
RECE	NC_010547	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.50
PL	NC_011721	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.73
PL	NC_011723	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.77
PL	NC_011737	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.77
PL	NC_011738	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.53
PL	NC_011882	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.82
PL	NC_013160	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_014502	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_014533	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.50
PL	NC_004073	*S. elongatus*	Chroobacteria	0.50
PL	NC_007595	*S. elongatus*	Chroobacteria	0.50
PL	NC_019440	*Anabaena* sp.	Homogonae	0.00
PL	NC_010630	*N. punctiforme*	Homogonae	0.00
PL	NC_010633	*N. punctiforme*	Homogonae	0.90
PL	NC_003270	*Nostoc* sp.	Homogonae	0.50
PL	NC_003273	*Nostoc* sp.	Homogonae	0.63
PL	NC_018026	*D. tiedjei*	δproteobacteria	0.68

cluster : 84 stability measure : 0.976190

PL	NC_016022	*G. xylinus*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_004734	*A. caldus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015852	*A. caldus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011207	*A. hydrophila*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005312	*A. pleuropneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003123	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003124	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002636	*D. nodosus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_012006	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017097	*E. cloacae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014356	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019091	*E. coli*	γproteobacteria	0.86
PL	NC_006994	*P. multocida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011378	*P. multocida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008764	*P. naphthalenivorans*	βproteobacteria	nan
PL	NC_016859	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016862	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017719	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013104	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002524	uncultured	Environmental	1.00
PL	NC_004973	uncultured	Environmental	1.00

cluster : 85 stability measure : 1.000000

CHR	NC_007633	*M. capricolum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_014751	*M. leachii*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_017521	*M. leachii*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_005364	*M. mycoides*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_015431	*M. mycoides*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_015946	*M. putrefaciens*	Mollicutes	1.00

cluster : 86 stability measure : 0.991667

CHR	NC_002936	*D. ethenogenes*	Dehalococcoidetes	0.95
CHR	NC_009455	*Dehalococcoides* sp.	Dehalococcoidetes	1.00
CHR	NC_007356	*Dehalococcoides* sp.	Dehalococcoidetes	1.00
CHR	NC_013552	*Dehalococcoides* sp.	Dehalococcoidetes	1.00
CHR	NC_013890	*Dehalococcoides* sp.	Dehalococcoidetes	1.00

cluster : 87 stability measure : 0.672639

CHR	NC_007677	*S. ruber*	Unidentified	1.00
CHR	NC_014032	*S. ruber*	Unidentified	1.00

cluster : 88 stability measure : 0.770381

PL	NC_016601	*P. dioxanivorans*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004719	*S. avermitilis*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_003903	*S. coelicolor*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_016110	*S. flavogriseus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_016115	*S. flavogriseus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_016972	*S. hygroscopicus*	Actinobacteridae	0.43
PL	NC_017766	*S. hygroscopicus*	Actinobacteridae	0.73
PL	NC_004933	*S. lividans*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004808	*S. rochei*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004934	*S. violaceoruber*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_015951	*S. violaceusniger*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010311	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	0.73
PL	NC_010851	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	0.57
PL	NZ_CM001166	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_015409	*V. maris*	Actinobacteridae	1.00

cluster : 89 stability measure : 1.000000

PL	NC_004308	*B. grahamii*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_006374	*B. grahamii*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010615	*B. tribocorum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010021	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017185	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_004969	*Pseudoalteromonas* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007187	*S. glossinidius*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007188	*S. glossinidius*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007715	*S. glossinidius*	γproteobacteria	nan

cluster : 90 stability measure : 0.533057

PL	NC_011367	*G. diazotrophicus*	αproteobacteria	0.36
PL	NC_002033	*N. aromaticivorans*	αproteobacteria	0.93
PL	NC_009426	*N. aromaticivorans*	αproteobacteria	0.94
PL	NC_015579	*Novosphingobium* sp.	αproteobacteria	0.88
PL	NC_008688	*P. denitrificans*	αproteobacteria	0.23
PL	NC_011143	*P. zucineum*	αproteobacteria	0.40
PL	NC_015595	*S. chlorophenolicum*	αproteobacteria	0.64
PL	NC_014007	*S. japonicum*	αproteobacteria	0.91
PL	NC_009507	*S. wittichii*	αproteobacteria	0.77
PL	NC_009508	*S. wittichii*	αproteobacteria	0.86
PL	NC_015974	*Sphingobium* sp.	αproteobacteria	0.86
PL	NC_008308	*Sphingobium* sp.	αproteobacteria	0.73
PL	NC_013358	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.50

cluster : 91 stability measure : 1.000000

PL	NC_008597	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009789	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011602	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017658	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019060	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_019070	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005862	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011079	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00

PL	NC_017320	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017329	*S. flexneri*	γproteobacteria	1.00

cluster : 92 stability measure : 1.000000

PL	NC_002635	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004252	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004443	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004769	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004943	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_006843	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_006997	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010861	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_015066	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_017220	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00

cluster : 93 stability measure : 0.900000

PL	NC_001910	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_001911	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002253	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004555	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011878	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013549	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017261	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017257	*B. aphidicola*	γproteobacteria	1.00
PL	NZ_CM000957	*Cand.* Regiella	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009829	*S. proteamaculans*	γproteobacteria	0.33
PL	NC_007713	*S. glossinidius*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007182	*S. glossinidius*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007183	*S. glossinidius*	γproteobacteria	1.00

cluster : 94 stability measure : 0.597475

PL	NC_014819	*A. excentricus*	αproteobacteria	0.60
PL	NC_016588	*A. lipoferum*	αproteobacteria	0.45
PL	NC_011994	*A. radiobacter*	αproteobacteria	0.92
PL	NC_006277	*A. tumefaciens*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013860	*Azospirillum* sp.	αproteobacteria	0.41
PL	NC_010335	*Caulobacter* sp.	αproteobacteria	0.45
PL	NC_010727	*M. populi*	αproteobacteria	0.55
PL	NC_011893	*M. nodulans*	αproteobacteria	0.88
PL	NC_010502	*M. radiotolerans*	αproteobacteria	nan
PL	NC_010504	*M. radiotolerans*	αproteobacteria	0.92
PL	NC_012810	*M. extorquens*	αproteobacteria	0.86
PL	NC_015582	*Novosphingobium* sp.	αproteobacteria	0.73
PL	NC_010124	*G. diazotrophicus*	αproteobacteria	0.94
PL	NC_014832	*P. aminophilus*	αproteobacteria	0.50
PL	NC_008388	*R. denitrificans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_016813	*S. fredii*	αproteobacteria	0.75
PL	NC_016836	*S. fredii*	αproteobacteria	0.67
PL	NC_013357	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.82
PL	NC_013787	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.79
PL	NC_017181	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.92
PL	NC_010000	*S. baltica*	γproteobacteria	1.00

cluster : 95 stability measure : 0.850350

PL	NC_002133	*B. breve*	Actinobacteridae	0.73
PL	NC_010930	*B. breve*	Actinobacteridae	0.43
PL	NC_010877	*B. pseudolongum*	Actinobacteridae	0.43
PL	NC_013448	*N. aobensis*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010874	*Nocardia* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_014913	*P. autotrophica*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010065	*P. freudenreichii*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004526	*P. granulosum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_006258	*R. erythropolis*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_008792	*S. ghanaensis*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_002149	*S. natalensis*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_007431	*S. venezuelae*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004931	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_001787	*T. pyogenes*	Actinobacteridae	1.00

cluster : 96 stability measure : 0.413470

PL	NC_014549	*A. arilaitensis*	Actinobacteridae	0.09
PL	NC_008712	*A. aurescens*	Actinobacteridae	0.25
PL	NC_011881	*A. chlorophenolicus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_008537	*Arthrobacter* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_009453	*Arthrobacter* sp.	Actinobacteridae	0.86
PL	NC_010494	*Arthrobacter* sp.	Actinobacteridae	0.62
PL	NC_018532	*Arthrobacter* sp.	Actinobacteridae	0.12
PL	NC_010399	*C. michiganensis*	Actinobacteridae	0.12
PL	NC_010408	*C. michiganensis*	Actinobacteridae	0.83
PL	NC_008270	*R. jostii*	Actinobacteridae	0.75
PL	NC_009479	*C. michiganensis*	Actinobacteridae	0.19
PL	NC_012520	*R. opacus*	Actinobacteridae	nan
PL	NC_013531	*X. cellulosilytica*	Actinobacteridae	0.80
PL	NC_014304	*E. billingiae*	γproteobacteria	0.00

cluster : 97 stability measure : 0.412099

CHR	NC_015757	*S. acidophilus*	Clostridia	1.00
CHR	NC_016884	*S. acidophilus*	Clostridia	1.00

cluster : 98 stability measure : 1.000000

PL	NC_004985	*L. acidophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_016034	*L. buchneri*	Bacilli	1.00
PL	NC_017466	*L. casei*	Bacilli	1.00
PL	NC_004930	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_004981	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_011610	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_013783	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_006399	*L. plantarum*	Bacilli	1.00
PL	NC_010098	*L. plantarum*	Bacilli	1.00
PL	NC_012628	*L. plantarum*	Bacilli	1.00
PL	NC_013952	*L. plantarum*	Bacilli	1.00
PL	NC_014936	*L. reuteri*	Bacilli	nan
PL	NC_013969	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013345	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005908	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_001382	*M. mycoides*	Mollicutes	1.00
PL	NC_001843	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_014162	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_014163	*H. pylori*	ϵproteobacteria	1.00

cluster : 99 stability measure : 0.487323

CHR	NC_012108	*D. autotrophicum*	δproteobacteria	nan
CHR	NC_018645	*D. toluolica*	δproteobacteria	1.00

cluster : 100 stability measure : 0.738111

CHR	NC_013410	*F. succinogenes*	Fibrobacteria	1.00
CHR	NC_017448	*F. succinogenes*	Fibrobacteria	1.00

cluster : 101 stability measure : 0.885556

CHR	NC_014758	*C. nitroreducens*	Deferribacteres	1.00
CHR	NC_013939	*D. desulfuricans*	Deferribacteres	1.00
CHR	NC_015672	*F. sinusarabici*	Deferribacteres	1.00

cluster : 102 stability measure : 0.486589

PL	NC_004954	*Micrococcus* sp.	Actinobacteridae	0.97
PL	NC_017081	*P. mikurensis*	Phycisphaerae	0.00
PL	NC_007615	*N. multiformis*	βproteobacteria	0.41
PL	NC_015221	*Nitrosomonas* sp.	βproteobacteria	0.13
PL	NC_015223	*Nitrosomonas* sp.	βproteobacteria	0.14
PL	NC_002759	*P. syringae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005205	*P. syringae*	γproteobacteria	0.88
PL	NC_005918	*P. syringae*	γproteobacteria	0.73
PL	NC_005919	*P. syringae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007274	*P. syringae*	γproteobacteria	0.57
PL	NC_007275	*P. syringae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013178	*V. alginolyticus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009351	*V. anguillarum*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002088	*V. parahaemolyticus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003921	*X. axonopodis*	γproteobacteria	0.00

cluster : 103 stability measure : 0.568096

CHR	NC_014484	*S. thermophila*	Spirochaetes	1.00
CHR	NC_017583	*S. thermophila*	Spirochaetes	1.00

cluster : 104 stability measure : 0.642879

CHR	NC_011761	*A. ferrooxidans*	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_011206	*A. ferrooxidans*	γproteobacteria	1.00

cluster : 105 stability measure : 0.610106

PL	NC_016592	*Burkholderia* sp.	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010115	*C. burnetii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002118	*C. burnetii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002131	*C. burnetii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004704	*C. burnetii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009726	*C. burnetii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010258	*C. burnetii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011526	*C. burnetii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006365	*L. pneumophila*	γproteobacteria	0.25
PL	NC_008738	*M. aquaeolei*	γproteobacteria	0.25
PL	NC_009035	*S. baltica*	γproteobacteria	0.43

cluster : 106 stability measure : 0.312042

PL	NC_003091	*F. nucleatum*	Fusobacteriia	0.86
PL	NC_017773	*R. aquatilis*	γproteobacteria	0.73

cluster : 107 stability measure : 1.000000

CHR	NC_012806	*M. conjunctivae*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_006360	*M. hyopneumoniae*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_007295	*M. hyopneumoniae*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_007332	*M. hyopneumoniae*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_017509	*M. hyopneumoniae*	Mollicutes	1.00

cluster : 108 stability measure : 0.738826

PL	NC_007101	*S. citri*	Mollicutes	1.00
PL	NC_007387	*S. citri*	Mollicutes	1.00
PL	NC_007388	*S. citri*	Mollicutes	1.00
PL	NC_007389	*S. citri*	Mollicutes	1.00
PL	NC_007390	*S. citri*	Mollicutes	1.00
PL	NC_007391	*S. citri*	Mollicutes	1.00

cluster : 109 stability measure : 0.478051

CHR	NC_013501	*R. marinus*	Unidentified	1.00
CHR	NC_015966	*R. marinus*	Unidentified	1.00

cluster : 110 stability measure : 0.531259

CHR	NC_014008	*C. akajimensis*	Opitutae	0.93

CHR	NC_010571	*O. terrae*	Opitutae	0.54

cluster : 111 stability measure : 0.319796

PL	NC_006909	*L. ferrooxidans*	Nitrospira	0.50
PL	NC_015592	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017180	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.45
PL	NC_009228	*B. vietnamiensis*	βproteobacteria	0.23
PL	NC_008761	*P. naphthalenivorans*	βproteobacteria	0.60
PL	NC_008013	*L. intracellularis*	δproteobacteria	0.56
PL	NC_010600	*A. caldus*	γproteobacteria	0.50
PL	NC_015854	*A. caldus*	γproteobacteria	0.86
PL	NC_013862	*A. vinosum*	γproteobacteria	0.33
PL	NC_019092	*E. coli*	γproteobacteria	0.71
PL	NC_009704	*Y. pseudotuberculosis*	γproteobacteria	0.71
PL	NC_006385	bacterium	Unidentified	nan

cluster : 112 stability measure : 0.438221

PL	NC_005244	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_008275	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011838	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014124	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015855	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018746	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004444	*P. resinovorans*	γproteobacteria	0.50
PL	NC_004633	*P. syringae*	γproteobacteria	0.79

cluster : 113 stability measure : 1.000000

CHR	NC_017096	*C. exile*	Caldisericia	1.00
CHR	NC_011295	*C. proteolyticus*	Clostridia	1.00

cluster : 114 stability measure : 0.574386

PL	NC_011727	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_011880	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_014534	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_007411	*A. variabilis*	Homogonae	0.27
PL	NC_007410	*A. variabilis*	Homogonae	1.00
PL	NC_014249	*N. azollae*	Homogonae	1.00
PL	NC_010632	*N. punctiforme*	Homogonae	nan
PL	NC_003276	*Nostoc* sp.	Homogonae	1.00

cluster : 115 stability measure : 0.381055

RECE	NC_003063	*A. fabrum*	αproteobacteria	0.67
RECE	NC_015508	*Agrobacterium* sp.	αproteobacteria	0.95
PL	NC_014005	*S. japonicum*	αproteobacteria	0.56

cluster : 116 stability measure : 0.408729

PL	NC_015147	*A. phenanthrenivorans*	Actinobacteridae	0.23
PL	NC_011888	*M. nodulans*	αproteobacteria	0.64
PL	NC_012732	*R. peacockii*	αproteobacteria	0.73
PL	NC_009226	*B. vietnamiensis*	βproteobacteria	0.30
PL	NC_016819	*R. aquatilis*	γproteobacteria	0.47
PL	NC_007094	*A. porcitonsillarum*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007095	*A. porcitonsillarum*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007096	*A. porcitonsillarum*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009623	*A. porcitonsillarum*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009624	*A. porcitonsillarum*	γproteobacteria	0.93
PL	NC_008538	*Arthrobacter* sp.	Actinobacteridae	0.18

cluster : 117 stability measure : 0.218709

PL	NC_010370	*L. hongkongensis*	βproteobacteria	0.77
PL	NC_014144	*Thiomonas* sp.	βproteobacteria	0.57
PL	NC_015853	*A. caldus*	γproteobacteria	0.64
PL	NC_015872	*E. coli*	γproteobacteria	0.43
PL	NC_019163	*K. pneumoniae*	γproteobacteria	0.58
PL	NC_003922	*X. axonopodis*	γproteobacteria	0.55
PL	NC_010872	*X. axonopodis*	γproteobacteria	0.29
PL	NC_010876	*X. axonopodis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007507	*X. campestris*	γproteobacteria	0.19

cluster : 118 stability measure : 1.000000

PL	NC_002114	*Nitrosomonas* sp.	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010403	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016977	*A. baumannii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002175	*M. thalassica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002518	*P. putida*	γproteobacteria	1.00

cluster : 119 stability measure : 1.000000

PL	NC_003090	*C. callunae*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_001385	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_002115	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010243	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004533	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00

cluster : 120 stability measure : 0.410161

CHR	NC_013523	*S. thermophilus*	Thermomicrobia	1.00
CHR	NC_011959	*T. roseum*	Thermomicrobia	1.00

cluster : 121 stability measure : 0.750685

PL	NC_010908	*B. asteroides*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004768	*B. longum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_001755	*R. marinus*	Unidentified	1.00
PL	NC_013502	*R. marinus*	Unidentified	0.50
PL	NC_015970	*R. marinus*	Unidentified	1.00
PL	NC_010643	*P. rettgeri*	γproteobacteria	0.50
PL	NC_009982	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010716	*S. enterica*	γproteobacteria	0.77

cluster : 122 stability measure : 0.713333

CHR	NC_009972	*H. aurantiacus*	Chloroflexi	1.00
PL	NC_009973	*H. aurantiacus*	Chloroflexi	1.00
PL	NC_009974	*H. aurantiacus*	Chloroflexi	1.00

cluster : 123 stability measure : 0.548945

PL	NC_009932	*A. marina*	Chroobacteria	1.00
PL	NC_010631	*N. punctiforme*	Chroobacteria	0.90
PL	NC_010542	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_013168	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_005232	*Synechocystis* sp.	Chroobacteria	nan
PL	NC_005229	*Synechocystis* sp.	Chroobacteria	0.63
PL	NC_008440	*Nostoc* sp.	Homogonae	0.90
PL	NC_017793	*D. gobiensis*	Deinococci	0.50
PL	NC_015180	*A. multivorum*	αproteobacteria	0.60

cluster : 124 stability measure : 0.720733

PL	NC_001425	*S. flavovirens*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010097	*S. lavendulae*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_008441	*S. laurentii*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_013596	*S. roseum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_001759	*S. phaeochromogenes*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010849	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_013417	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_013449	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	0.33
PL	NC_013667	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	1.00

cluster : 125 stability measure : 1.000000

CHR	NC_011661	D. turgidum	Dictyoglomia	1.00
CHR	NC_011297	D. thermophilum	Dictyoglomia	1.00

cluster : 126 stability measure : 0.873016

PL	NC_016975	*L. casei*	Bacilli	1.00
PL	NC_004947	*L. fermentum*	Bacilli	1.00
PL	NC_002799	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_010913	*L. paracasei*	Bacilli	1.00
PL	NC_013543	*L. paracasei*	Bacilli	1.00
PL	NC_013544	*L. paracasei*	Bacilli	1.00
PL	NC_013789	*L. plantarum*	Bacilli	0.64
PL	NC_011223	*L. rhamnosus*	Bacilli	1.00

cluster : 127 stability measure : 0.614281

PL	NC_015561	*A. subflavus*	Actinobacteridae	0.73
PL	NC_009339	*M. gilvum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_008147	*Mycobacterium* sp.	Actinobacteridae	0.94
PL	NC_008704	*Mycobacterium* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_008269	*R. jostii*	Actinobacteridae	0.71

cluster : 128 stability measure : 1.000000

PL	NC_006257	*L. casei*	Bacilli	1.00
PL	NC_004566	*L. fermentum*	Bacilli	1.00
PL	NC_012222	*L. paracasei*	Bacilli	1.00
PL	NC_010603	*L. reuteri*	Bacilli	1.00
PL	NC_015700	*L. reuteri*	Bacilli	1.00
PL	NC_012642	*S. parasanguinis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015876	*S. pseudopneumoniae*	Bacilli	1.00

cluster : 129 stability measure : 0.534934

PL	NC_018878	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.87
PL	NC_012654	*C. botulinum*	Clostridia	0.47
PL	NC_010379	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
PL	NC_010418	*C. botulinum*	Clostridia	0.50
PL	NC_010680	*C. botulinum*	Clostridia	0.33
PL	NC_017177	*C. difficile*	Clostridia	0.82

cluster : 130 stability measure : 0.857364

PL	NC_009472	*A. cryptum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_009474	*A. cryptum*	αproteobacteria	nan
PL	NC_008691	*A. multivorum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_015187	*A. multivorum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_015189	*A. multivorum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_006676	*G. oxydans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_014009	*S. japonicum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_006826	*S. xenophagum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_008246	*S. yanoikuyae*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_007505	*X. campestris*	γproteobacteria	1.00

cluster : 131 stability measure : 1.000000

PL	NC_007104	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_016793	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_005704	*B. mycoides*	Bacilli	1.00
PL	NC_004059	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_006821	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_019016	*F. limi*	Cytophagia	1.00
PL	NC_010983	αproteobacteriaacterium	αproteobacteria	1.00

cluster : 132 stability measure : 0.492063

PL	NC_016982	*L. garvieae*	Bacilli	1.00
PL	NC_009435	*L. lactis*	Bacilli	1.00

PL	NC_013657	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_015902	*L. lactis*	Bacilli	nan
PL	NC_015864	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017496	*L. lactis*	Bacilli	1.00

cluster : 133 stability measure : 1.000000

CHR	NC_010503	*U. parvum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_002162	*U. parvum*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_011374	*U. urealyticum*	Mollicutes	1.00

cluster : 134 stability measure : 0.607222

PL	NC_011061	*P. aestuarii*	Chlorobia	0.33
PL	NC_005792	*T. thermophilus*	Deinococci	1.00
PL	NC_006463	*T. thermophilus*	Deinococci	1.00
PL	NC_007190	*T. thermophilus*	Deinococci	1.00
PL	NC_015716	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.25
PL	NC_018148	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
PL	NZ_CM001369	*Desulfovibrio* sp.	δproteobacteria	0.62
PL	NC_007515	*G. metallireducens*	δproteobacteria	0.12
PL	NC_009794	*C. koseri*	γproteobacteria	0.56
PL	NC_016747	*Oceanimonas* sp.	γproteobacteria	0.56

cluster : 135 stability measure : 0.532552

PL	NC_004535	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
CHR	NC_013260	*Cand.* Methylomirabilis	Unidentified	nan

cluster : 136 stability measure : 0.680895

PL	NC_009471	*A. cryptum*	αproteobacteria	0.79
PL	NC_013356	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.25
PL	NC_013785	*Z. mobilis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017184	*Z. mobilis*	αproteobacteria	0.50
PL	NC_011667	*Thauera* sp.	βproteobacteria	0.91
PL	NC_004632	*P. syringae*	γproteobacteria	0.14
PL	NC_007714	*S. glossinidius*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007184	*S. glossinidius*	γproteobacteria	0.90
PL	NC_007185	*S. glossinidius*	γproteobacteria	1.00

cluster : 137 stability measure : 0.805714

PL	NC_009999	*S. baltica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011665	*S. baltica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_011422	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005128	*V. vulnificus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009701	*V. vulnificus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009702	*V. vulnificus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009703	*V. vulnificus*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010112	*Vibrio* sp.	γproteobacteria	1.00

cluster : 138 stability measure : 0.799315

PL	NC_010721	*M. populi*	αproteobacteria	0.92
PL	NC_009433	*R. sphaeroides*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_018830	*B. parapertussis*	βproteobacteria	0.87
PL	NC_007617	*N. multiformis*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_006139	*D. psychrophila*	δproteobacteria	1.00
PL	NC_011314	*A. salmonicida*	γproteobacteria	0.95
PL	NC_009779	*C. sakazakii*	γproteobacteria	0.91
PL	NC_013284	*C. turicensis*	γproteobacteria	0.93
PL	NC_009739	*P. aeruginosa*	γproteobacteria	0.94
PL	NC_005240	*X. citri*	γproteobacteria	0.93
PL	NC_005814	*Y. pestis*	γproteobacteria	0.93

cluster : 139 stability measure : 0.642879

PL	NC_015171	*S. hyicus*	Bacilli	1.00
PL	NC_019149	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_004986	*S. ruminantium*	Negativicutes	1.00
PL	NC_013776	*S. ruminantium*	Negativicutes	1.00

cluster : 140 stability measure : 0.077862

CHR	NC_016751	*M. piezophila*	Thermotogae	1.00
CHR	NC_010003	*P. mobilis*	Thermotogae	1.00

cluster : 141 stability measure : 0.473393

CHR	NC_009488	*O. tsutsugamushi*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_010793	*O. tsutsugamushi*	αproteobacteria	1.00

cluster : 142 stability measure : 0.943750

RECE	NC_010843	*L. biflexa*	Spirochaetes	1.00
RECE	NC_010845	*L. biflexa*	Spirochaetes	1.00
RECE	NC_008509	*L. borgpetersenii*	Spirochaetes	1.00
RECE	NC_008511	*L. borgpetersenii*	Spirochaetes	1.00
RECE	NC_004343	*L. interrogans*	Spirochaetes	nan
RECE	NC_005824	*L. interrogans*	Spirochaetes	1.00
RECE	NC_017552	*L. interrogans*	Spirochaetes	1.00
PL	NC_018021	*T. parva*	Spirochaetes	1.00

cluster : 143 stability measure : 0.315348

PL	NC_006363	*N. farcinica*	Actinobacteridae	0.50
PL	NZ_CM000914	*S. clavuligerus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NZ_CM001019	*S. clavuligerus*	Actinobacteridae	0.73
PL	NC_006912	*Streptomyces* sp.	Actinobacteridae	1.00

cluster : 144 stability measure : 0.893333

PL	NC_016772	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_011971	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_017204	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_018694	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_018689	*B. thuringiensis*	Bacilli	0.00
PL	NC_018487	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00

cluster : 145 stability measure : 0.675833

PL	NC_003042	*C. perfringens*	Clostridia	0.47
PL	NC_006872	*C. perfringens*	Clostridia	1.00
PL	NC_008263	*C. perfringens*	Clostridia	0.43
PL	NC_008264	*C. perfringens*	Clostridia	1.00
PL	NC_015427	*C. botulinum*	Clostridia	1.00

cluster : 146 stability measure : 0.567321

PL	NC_017472	*L. amylovorus*	Bacilli	0.68
PL	NC_001670	*L. delbrueckii*	Bacilli	1.00
PL	NC_015598	*L. kefiranofaciens*	Bacilli	1.00
PL	NC_005322	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_010859	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013281	bacterium	Unidentified	1.00

cluster : 147 stability measure : 1.000000

PL	NC_012674	*P. fluorescens*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_003350	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004999	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007926	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016644	*Pseudomonas* sp.	γproteobacteria	1.00

cluster : 148 stability measure : 0.770238

PL	NC_010539	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_011730	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_011733	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_011734	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_014503	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	0.77
PL	NC_014535	*Cyanothece* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_010478	*Synechococcus* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_011760	*M. chloromethanicum*	αproteobacteria	0.64
PL	NC_008758	*P. naphthalenivorans*	βproteobacteria	0.23

cluster : 149 stability measure : 1.000000

PL	NC_017213	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_018885	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_007202	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017197	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_002108	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00

cluster : 150 stability measure : 0.559444

PL	NC_009353	*M. gryphiswaldense*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_008576	*M. marinus*	Unidentified	0.67

cluster : 151 stability measure : 0.629402

PL	NC_014544	*L. longbeachae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009966	*F. dumoffii*	γproteobacteria	0.50
PL	NZ_CM001372	*F. dumoffii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_018141	*L. pneumophila*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013930	*Thioalkalivibrio* sp.	γproteobacteria	0.94

cluster : 152 stability measure : 0.638333

CHR	NC_014448	*M. hyorhinis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_016829	*M. hyorhinis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_017519	*M. hyorhinis*	Mollicutes	1.00

cluster : 153 stability measure : 0.476937

PL	NC_010291	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_010330	*E. faecium*	Bacilli	1.00
PL	NC_017024	*E. faecium*	Bacilli	1.00

cluster : 154 stability measure : 0.434587

PL	NC_007930	*L. salivarius*	Bacilli	1.00
PL	NC_017499	*L. salivarius*	Bacilli	1.00
PL	NC_017076	*S. ruminantium*	Negativicutes	0.43
PL	NC_017078	*S. ruminantium*	Negativicutes	0.50

cluster : 155 stability measure : 0.476937

CHR	NC_015153	*M. suis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_015155	*M. suis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_018149	*M. wenyonii*	Mollicutes	1.00

cluster : 156 stability measure : 0.734444

PL	NC_015166	*B. salanitronis*	Bacteroidia	1.00
PL	NC_015168	*B. salanitronis*	Bacteroidia	1.00
PL	NC_011564	*Cand.* Azobacteroides	Bacteroidia	1.00
PL	NC_011336	*C. canimorsus*	Flavobacteriia	1.00
PL	NC_011414	*O. rhinotracheale*	Flavobacteriia	1.00

cluster : 157 stability measure : 0.931944

phage	NC_008265	*C. perfringens*	Clostridia	1.00
PL	NC_007772	*C. perfringens*	Clostridia	1.00
PL	NC_007773	*C. perfringens*	Clostridia	1.00
PL	NC_010937	*C. perfringens*	Clostridia	1.00
PL	NC_011412	*C. perfringens*	Clostridia	1.00
PL	NC_015712	*C. perfringens*	Clostridia	1.00

cluster : 158 stability measure : 0.714531

PL	NC_008771	*V. eiseniae*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_014317	*N. watsonii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014111	*X. fastidiosa*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014113	*X. fastidiosa*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_017561	*X. fastidiosa*	γproteobacteria	1.00

cluster : 159 stability measure : 0.348431

PL	NC_009806	*K. radiotolerans*	Actinobacteridae	0.82
PL	NC_011355	*M. liflandii*	Actinobacteridae	0.88
PL	NC_019018	*M. marinum*	Actinobacteridae	0.88
PL	NC_005916	*M. ulcerans*	Actinobacteridae	0.82

cluster : 160 stability measure : 1.000000

PL	NC_004429	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010695	*E. tasmaniensis*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002056	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_009344	*S. dysenteriae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_016834	*S. sonnei*	γproteobacteria	1.00

cluster : 161 stability measure : 0.274636

PL	NC_010492	*Arthrobacter* sp.	Actinobacteridae	0.43
PL	NC_009478	*C. michiganensis*	Actinobacteridae	0.12
PL	NC_015664	*Frankia* symbiont	Actinobacteridae	0.43
PL	NC_017588	*T. thermophilus*	Deinococci	0.73
PL	NC_010878	*Thermus* sp.	Deinococci	0.68
PL	NC_016634	*Thermus* sp.	Deinococci	1.00

cluster : 162 stability measure : 0.109296

PL	NC_008379	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011371	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	0.80
PL	NC_012852	*R. leguminosarum*	αproteobacteria	1.00

cluster : 163 stability measure : 0.739940

PL	NC_011774	*B. cereus*	Bacilli	1.00
PL	NC_001988	*C. acetobutylicum*	Clostridia	1.00
PL	NC_015686	*C. acetobutylicum*	Clostridia	1.00
PL	NC_017296	*C. acetobutylicum*	Clostridia	1.00
PL	NC_014750	*M. tractuosa*	Cytophagia	1.00

cluster : 164 stability measure : 0.659632

PL	NC_009466	*C. kluyveri*	Clostridia	1.00
PL	NC_011836	*C. kluyveri*	Clostridia	0.57
PL	NC_019015	*F. limi*	Cytophagia	0.43

cluster : 165 stability measure : 1.000000

CHR	NC_016638	*M. haemocanis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_014970	*M. haemofelis*	Mollicutes	1.00
CHR	NC_017520	*M. haemofelis*	Mollicutes	1.00

cluster : 166 stability measure : 0.738111

PL	NC_006959	*B. licheniformis*	Bacilli	1.00
PL	NC_007706	*M. magneticum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010902	*C. taiwanensis*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_010903	*C. taiwanensis*	βproteobacteria	1.00

cluster : 167 stability measure : 0.747619

PL	NC_013551	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_017495	*L. lactis*	Bacilli	1.00
PL	NC_005323	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_008500	*S. thermophilus*	Bacilli	1.00

cluster : 168 stability measure : 1.000000

PL	NC_010578	*B. indica*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_005863	*D. vulgaris*	δproteobacteria	1.00
PL	NC_008741	*D. vulgaris*	δproteobacteria	1.00
PL	NC_017311	*D. vulgaris*	δproteobacteria	1.00

cluster : 169 stability measure : 0.282287

PL	NC_004974	*F. nucleatum*	Fusobacteriia	1.00
PL	NC_002002	*F. nucleatum*	Fusobacteriia	1.00

cluster : 170 stability measure : 0.542348

PL	NC_008051	*C. coli*	ϵproteobacteria	1.00
PL	NC_008052	*C. jejuni*	ϵproteobacteria	1.00

cluster : 171 stability measure : 1.000000

PL	NC_006822	*L. citreum*	Bacilli	1.00
PL	NC_006145	*L. mesenteroides*	Bacilli	1.00

cluster : 172 stability measure : 1.000000

PL	NC_004941	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_004534	*C. glutamicum*	Actinobacteridae	1.00

cluster : 173 stability measure : 0.307077

PL	NC_011034	*N. gonorrhoeae*	βproteobacteria	0.50
PL	NC_010889	*A. pleuropneumoniae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007800	*B. trehalosi*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006829	*H. parasuis*	γproteobacteria	1.00

cluster : 174 stability measure : 0.527460

PL	NC_004811	*F. psychrophilum*	Flavobacteriia	1.00
PL	NC_002111	*R. anatipestifer*	Flavobacteriia	1.00
PL	NC_002130	*R. anatipestifer*	Flavobacteriia	1.00

cluster : 175 stability measure : 0.796667

PL	NC_014626	*K. vulgare*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_017385	*K. vulgare*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_018291	*P. gallaeciensis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_018421	*P. gallaeciensis*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_015741	*R. litoralis*	αproteobacteria	1.00

cluster : 176 stability measure : 0.619222

PL	NC_009427	*N. aromaticivorans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_015583	*Novosphingobium* sp.	αproteobacteria	1.00

cluster : 177 stability measure : 0.351816

PL	NC_011758	*M. chloromethanicum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_012987	*M. extorquens*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_011892	*M. nodulans*	αproteobacteria	0.68

cluster : 178 stability measure : 0.872222

PL	NC_012219	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
PL	NC_012946	*C. botulinum*	Clostridia	1.00
PL	NC_017176	*C. difficile*	Clostridia	0.17

cluster : 179 stability measure : 0.293482

PL	NC_016586	*A. lipoferum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013856	*Azospirillum* sp.	αproteobacteria	1.00

cluster : 180 stability measure : 1.000000

PL	NC_011879	*A. chlorophenolicus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_013325	*S. aureus*	Bacilli	1.00
PL	NC_013327	*S. aureus*	Bacilli	1.00

cluster : 181 stability measure : 0.081302

PL	NC_009329	*G. thermodenitrificans*	Bacilli	0.38
PL	NC_016646	*Pseudovibrio* sp.	αproteobacteria	0.00
PL	NC_017624	*S. enterica*	γproteobacteria	0.90

cluster : 182 stability measure : 0.360518

PL	NC_010160	*B. tribocorum*	αproteobacteria	0.73
PL	NC_009229	*B. vietnamiensis*	βproteobacteria	0.27
PL	NC_014723	*B. rhizoxinica*	βproteobacteria	0.71
PL	NZ_CM001370	*Desulfovibrio* sp.	δproteobacteria	1.00

cluster : 183 stability measure : 0.738111

RECE	NC_013524	*S. thermophilus*	Thermomicrobia	1.00
PL	NC_011961	*T. roseum*	Thermomicrobia	1.00

cluster : 184 stability measure : 0.640119

PL	NC_018582	*Gordonia* sp.	Actinobacteridae	0.80
PL	NC_018583	*Gordonia* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_005307	*G. westfalica*	Actinobacteridae	1.00

cluster : 185 stability measure : 0.510299

CHR	NC_013009	*N. risticii*	αproteobacteria	1.00
CHR	NC_007798	*N. sennetsu*	αproteobacteria	1.00

cluster : 186 stability measure : 0.336294

PL	NC_010378	*E. coli*	γproteobacteria	0.75
PL	NC_019054	*E. coli*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006856	*S. enterica*	γproteobacteria	1.00

cluster : 187 stability measure : 0.738826

PL	NC_004951	*P. fulva*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_005009	*P. putida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006988	*Pseudomonas* sp.	γproteobacteria	1.00

cluster : 188 stability measure : 0.950000

PL	NC_004058	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_004846	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_007206	*H. influenzae*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015068	*Y. pestis*	γproteobacteria	1.00

cluster : 189 stability measure : 0.797619

PL	NC_002191	*L. delbrueckii*	Bacilli	1.00
PL	NC_010909	*L. delbrueckii*	Bacilli	1.00
PL	NC_014728	*L. delbrueckii*	Bacilli	1.00
PL	NC_013519	*S. termitidis*	Fusobacteriia	1.00

cluster : 190 stability measure : 0.016676

CHR	NC_008610	*C.* Ruthia	γproteobacteria	1.00
CHR	NC_009465	*C.* Vesicomyosocius	γproteobacteria	1.00

cluster : 191 stability measure : 0.467156

PL	NC_013852	*A. vinosum*	γproteobacteria	0.95
PL	NZ_CM001476	*M. album*	γproteobacteria	0.97
PL	NC_013958	*N. halophilus*	γproteobacteria	0.55
PL	NC_007483	*N. oceani*	γproteobacteria	0.93
PL	NC_014316	*N. watsonii*	γproteobacteria	1.00

cluster : 192 stability measure : 0.362927

PL	NC_008271	*R. jostii*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_012521	*R. opacus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_010850	*Rhodococcus* sp.	Actinobacteridae	1.00

cluster : 193 stability measure : 1.000000

PL	NC_006297	*B. fragilis*	Bacteroidia	1.00
PL	NC_006873	*B. fragilis*	Bacteroidia	1.00
PL	NC_015165	*B. salanitronis*	Bacteroidia	1.00

cluster : 194 stability measure : 0.866667

RECE	NC_014388	*B. proteoclasticus*	Clostridia	1.00
PL	NC_014390	*B. proteoclasticus*	Clostridia	1.00

cluster : 195 stability measure : 0.130478

PL	NC_014824	*R. albus*	Clostridia	1.00
PL	NC_014825	*R. albus*	Clostridia	1.00

cluster : 196 stability measure : 0.454697

PL	NC_019394	*A. macleodii*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_015498	*Glacieola* sp.	γproteobacteria	0.56
PL	NC_009705	*Y. pseudotuberculosis*	γproteobacteria	0.59

cluster : 197 stability measure : 0.332851

PL	NC_010509	*M. radiotolerans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010332	*C. fungivorans*	βproteobacteria	1.00

cluster : 198 stability measure : 0.738826

PL	NC_013539	*Planococcus* sp.	Bacilli	1.00
PL	NC_005076	*S. sciuri*	Bacilli	1.00

cluster : 199 stability measure : 0.383412

PL	NC_015423	*A. denitrificans*	βproteobacteria	1.00
PL	NC_008765	*Acidovorax* sp.	βproteobacteria	1.00

cluster : 200 stability measure : 0.643854

PL	NC_004458	*G. oxydans*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_010917	*O. anthropi*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_004965	*S. meliloti*	αproteobacteria	1.00

cluster : 201 stability measure : 0.748593

PL	NC_016623	*A. lipoferum*	αproteobacteria	1.00
PL	NC_013857	*Azospirillum* sp.	αproteobacteria	1.00

cluster : 202 stability measure : 0.021301

PL	NC_010795	*A. pleuropneumoniae*	γproteobacteria	nan
PL	NC_012661	*H. parasuis*	γproteobacteria	1.00

cluster : 203 stability measure : 0.525654

PL	NC_018684	*B. thuringiensis*	Bacilli	1.00
PL	NC_010180	*B. weihenstephanensis*	Bacilli	1.00

cluster : 204 stability measure : 0.500680

PL	NC_012752	*Cand.* Hamiltonella	γproteobacteria	1.00
PL	NC_010899	*V. cholerae*	γproteobacteria	1.00

cluster : 205 stability measure : 0.512387

PL	NC_007412	*A. variabilis*	Homogonae	1.00
PL	NC_003240	*Nostoc* sp.	Homogonae	1.00

cluster : 206 stability measure : 0.193720

PL	NC_014389	*B. proteoclasticus*	Clostridia	1.00
PL	NC_015688	*C. acetobutylicum*	Clostridia	0.57
PL	NC_012657	*C. botulinum*	Clostridia	1.00

cluster : 207 stability measure : 0.697000

PL	NC_005026	*B. fragilis*	Bacteroidia	1.00
PL	NC_002132	*Flavobacteria* sp.	Flavobacteriia	0.95
PL	NC_014155	*T. intermedia*	βproteobacteria	1.00

cluster : 208 stability measure : 0.195886

PL	NC_009350	*A. salmonicida*	γproteobacteria	0.83
PL	NC_009352	*A. salmonicida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_006842	*V. fischeri*	γproteobacteria	1.00

cluster : 209 stability measure : 0.567660

PL	NC_004952	*F. novicida*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_013092	*F. philomiragia*	γproteobacteria	1.00
PL	NC_002109	*F. tularensis*	γproteobacteria	1.00

cluster : 210 stability measure : 0.804648

PL	NC_014827	*R. albus*	Clostridia	1.00
PL	NC_018680	*A. macleodii*	γproteobacteria	1.00

cluster : 211 stability measure : 0.642879

PL	NC_003528	*L. reuteri*	Bacilli	1.00
PL	NC_004532	*L. reuteri*	Bacilli	1.00

cluster : 212 stability measure : 0.215810

PL	NC_015511	*H. hydrossis*	Sphingobacteria	1.00
PL	NC_015512	*H. hydrossis*	Sphingobacteria	1.00

cluster : 213 stability measure : 0.738111

PL	NC_015218	*L. acidophilus*	Bacilli	1.00
PL	NC_015322	*L. amylovorus*	Bacilli	1.00

cluster : 214 stability measure : 0.738111

PL	NC_018657	*C. acidurici*	Clostridia	1.00
PL	NC_001772	*Clostridium* sp.	Clostridia	1.00

cluster : 215 stability measure : 0.248163

PL	NC_015695	*R. slithyformis*	Cytophagia	1.00
PL	NC_013731	*S. linguale*	Cytophagia	0.95

cluster : 216 stability measure : 1.000000

PL	NC_017070	*S. ruminantium*	Negativicutes	1.00
PL	NC_017077	*S. ruminantium*	Negativicutes	1.00

cluster : 217 stability measure : 0.382924

PL	NC_002699	*Frankia* sp.	Actinobacteridae	1.00
PL	NC_013779	*Nocardiopsis* sp.	Actinobacteridae	1.00

cluster : 218 stability measure : 0.347563

PL	NC_008770	*C. jejuni*	єproteobacteria	1.00
PL	NC_017284	*C. jejuni*	єproteobacteria	1.00

cluster : 219 stability measure : 0.733050

PL	NC_005231	*Synechocystis* sp.	Chroobacteria	1.00
PL	NC_009931	*A. marina*	Homogonae	1.00

cluster : 220 stability measure : 1.000000

PL	NC_001738	*S. clavuligerus*	Actinobacteridae	1.00
PL	NZ_CM001016	*S. clavuligerus*	Actinobacteridae	1.00

cluster : 221 stability measure : 0.672639

CHR	NC_015736	*Cand.* Tremblaya	βproteobacteria	1.00
CHR	NC_017293	*Cand.* Tremblaya	βproteobacteria	1.00

cluster : 222 stability measure : 0.232208

PL	NZ_CM001017	*S. clavuligerus*	Actinobacteridae	0.20
CHR	NC_008148	*R. xylanophilus*	Rubrobacridae	0.67
PL	NC_018606	*Cardinium* symbiont	Bacteroidetes	0.55
PL	NC_019012	*F. aestuarina*	Cytophagia	1.00
CHR	NC_014960	*A. thermophila*	Anaerolineae	0.17
CHR	NC_017079	*C. aerophila*	Caldilineae	0.67
CHR	NC_014314	*D. lykanthroporepellens*	Dehalococcoidetes	0.57
PL	NC_010182	*B. weihenstephanensis*	Bacilli	0.53
PL	NC_010381	*L. sphaericus*	Bacilli	0.70
PL	NC_010078	*W. cibaria*	Bacilli	0.36
PL	NC_018066	*D. acidiphilus*	Clostridia	0.27
CHR	NC_006177	*S. thermophilum*	Clostridia	0.73
PL	NC_009506	*F. nucleatum*	Fusobacteriia	1.00
CHR	NC_012489	*G. aurantiaca*	Gemmatimonadetes	0.64
CHR	NC_011296	*T. yellowstonii*	Nitrospira	0.63
RECE	NC_011988	*A. vitis*	αproteobacteria	0.17
PL	NC_016596	*A. brasilense*	αproteobacteria	0.64
PL	NC_016618	*A. brasilense*	αproteobacteria	0.68
PL	NC_013855	*Azospirillum* sp.	αproteobacteria	0.00
PL	NC_010507	*M. radiotolerans*	αproteobacteria	0.36
PL	NC_017959	*T. mobilis*	αproteobacteria	0.53
CHR	NC_005363	*B. bacteriovorus*	δproteobacteria	0.86
CHR	NC_014365	*D. baarsii*	δproteobacteria	0.00
CHR	NC_015388	*D. acetoxidans*	δproteobacteria	0.00
CHR	NC_011768	*D. alkenivorans*	δproteobacteria	0.75
CHR	NC_018025	*D. tiedjei*	δproteobacteria	0.43
CHR	NC_010162	*S. cellulosum*	δproteobacteria	0.00
CHR	NC_008554	*S. fumaroxidans*	δproteobacteria	0.12
PL	NC_016850	*A. fischeri*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_017318	*E. tarda*	γproteobacteria	0.27
PL	NC_017507	*M. adhaerens*	γproteobacteria	0.00
PL	NC_014838	*Pantoea* sp.	γproteobacteria	0.73
PL	NC_014840	*Pantoea* sp.	γproteobacteria	1.00
PL	NC_014841	*Pantoea* sp.	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_018012	*T. violascens*	γproteobacteria	0.67
PL	NC_010614	*V. tapetis*	γproteobacteria	0.64
CHR	NC_015681	*T. indicus*	Thermodesulfobacteria	0.17
CHR	NC_015682	*Thermodesulfobacterium* sp.	Thermodesulfobacteria	0.36
CHR	NC_010794	*M. infernorum*	Verrumicrobia	1.00
CHR	NC_010655	*A. muciniphila*	Verrucomicrobiae	1.00

Résumé :
Le génome bactérien est classiquement pensé comme constitué de “chromosomes”, éléments génomiques essentiels pour l'organisme, stables et à évolution lente, et de “plasmides”, éléments génomiques accessoires, mobiles et à évolution rapide. La distinction entre plasmides et chromosomes a récemment été mise en défaut avec la découverte dans certaines lignées bactériennes d'éléments génomiques intermédiaires, possédant à la fois des caractéristiques de chromosomes et de plasmides. Désignés par le terme de “chromosomes secondaires”, “mégaplasmides” ou “*chromid*”, ces éléments sont dispersés parmi les lignées bactériennes et sont couramment décrits comme des plasmides adaptés et modifiés. Cependant, leur véritable nature et les mécanismes permettant leur intégration dans le génome stable reste à caractériser. En utilisant les protéines liées aux Systèmes de Transmission de l'Information Génétique (STIG) comme variables descriptives des éléments génomiques bactériens (ou réplicons), une étude globale de génomique comparative a été conduite sur l'ensemble des génomes bactériens disponibles. À travers l'analyse de l'information contenue dans ce jeu de données par différentes approches analytiques, il apparaît que les STIG constituent des marqueurs pertinents de l'état d'intégration des réplicons dans le génome stable, ainsi que de leur origine évolutive, et que les Réplicons Extra-Chromosomiques Essentiels (RECE) témoignent de la diversité des mécanismes génétiques et des processus évolutifs permettant l'intégration de réplicons dans le génome stable, attestant ainsi de la continuité du matériel génomique.

Mots-clé :
génome bactérien, réplicon, systèmes de transmission de l'information génétique (STIG), fouille de données, apprentissage automatique, classification, analyses multivariées, discrimination fonctionnelle, synténie, chromosome, plasmide, réplicon extra-chromosomique essentiel (RECE), néochromosome.

Summary :
The genome of bacteria is classically separated into essential, stable and slow evolving replicons (chromosomes) and accessory, mobile and rapidly evolving replicons (plasmids). This paradigm is being questioned since the discovery of extra-chromosomal essential replicons (ECERs), be they called "megaplasmids", "secondary chromosomes" or "chromids", which possess both chromosomal and plasmidic features. These ECERs are found in diverse lineages across the bacterial phylogeny and are generally believed to be modified plasmids. However, their true nature and the mechanisms permitting their integration within the sable genome are yet to be formally determined. The relationships between replicons, with reference to their genetic information inheritance systems (GIIS), were explored under the assumption that the inheritance of ECERs is integrated to the cell cycle and highly constrained in contrast to that of standard plasmids. A global comparative genomics analysis including all available of complete bacterial genome sequences, was performed using GIIS functional homologues as parameters and applying several analytical procedures. GIIS proved appropriate in characterizing the level of integration within the stable genome, as well as the origins, of the replicons. The study of ECERs thus provides clues to the genetic mechanisms and evolutionary processes involved in the replicon stabilization into the essential genome and the continuity of the genomic material.

Keywords :
bacterial genome, replicon, genetic information inheritance systems (GIIS), data mining, machine learning, classification, multivariate analyses, functional discrimination, synteny, chromosome, plasmid, extra-chromosomal essential replicon (ECER), neo-chromosome.