



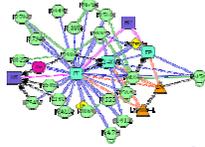
Construction de cartes d'interactions extracellulaires. Application au contrôle de l'angiogénèse



E. Chautard¹, N. Thierry-Mieg², S. Ricard-Blum¹

1 Institut de Biologie et Chimie des Protéines
UMR 5086 CNRS - Université Lyon 1
IFR 128 Biosciences Lyon Gerland

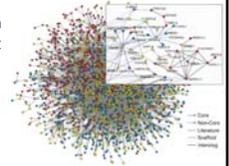
2 Laboratoire Logiciels Systèmes Réseaux,
UMR 5526 CNRS - Université J. Fourier
INPG - St Martin d'Hères



Qu'est-ce qu'un interactome ?

Interactome ou carte d'interactions

Réseau d'interactions protéine-protéine d'un organisme, d'une cellule, d'un compartiment cellulaire ou d'une protéine



Caenorhabditis elegans
(Li et al., Science 2004 303:540-3)

Interactions et fonctions biologiques

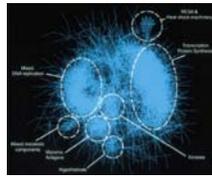
La plupart des protéines exercent leurs fonctions via des interactions

- Enzyme - substrat
- Antigène - anticorps
- Récepteur - ligand
- Protéine - AND/ARN

Exemples d'interactomes



Saccharomyces cerevisiae
(Schwikowski et al Nat Biotech
2000 18:1257-61)



Plasmodium falciparum
(Date et Stoekert Gen. Res. 2006
16: 542-9)

Pourquoi construire un interactome ?

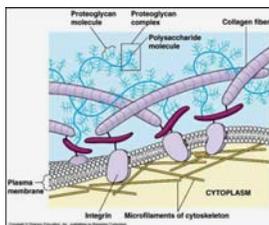
- Prédire de nouvelles fonctions des protéines
- Modéliser - le mécanisme d'action d'une protéine
- des processus biologiques
- Prédire le comportement de ces modèles en simulant les contraintes induites par des processus biologiques



Mécanisme d'action de l'endostatine, un fragment anti-angiogénique d'une **protéine extracellulaire**

Modélisation des événements extracellulaires et juxta-membranaires de l'**angiogénèse**

Interactome extracellulaire



La matrice extracellulaire est un réseau complexe d'interactions

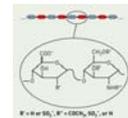
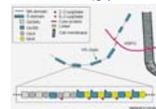
Cartes d'interactions extracellulaires

Interactions protéine-protéine et protéine-polysaccharide

- ~ 500 gènes - Protéines multi-domaines
- Multimères (collagènes, laminines)
- Assemblages supramoléculaires
- Matricryptines

- Protéoglycans

- Polysaccharides (glycosaminoglycans)



Cartes d'interactions extracellulaires

Les bases de données contiennent peu d'interactions extracellulaires

MINT - a Molecular Interaction Database

- BIND [B](#)iomolecular [I](#)nteraction [N](#)etwork [D](#)atabase
- DIP [D](#)atabase of [I](#)nteracting [P](#)roteins
- MINT [M](#)olecular [I](#)nteraction Database
- MIPS MPPI [M](#)ammalian [P](#)rotein-[P](#)rotein [I](#)nteraction Database
- HPRD [H](#)uman [P](#)rotein [R](#)eference [D](#)atabase



⇒ Nécessité d'une base de données d'interactions spécifique de la matrice extracellulaire

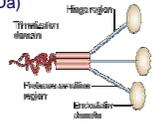
Interactome de l'endostatine, un fragment du collagène XVIII

Endostatine

- Fragment C-terminal du collagène XVIII (~ 20 kDa)
- Anti-angiogénique and anti-tumorale

Quelques partenaires de l'endostatine

- Héparane sulfate Glycosaminoglycane
- Zinc Cation
- Sulfatide Glycolipide
- Endorépine Domaine protéique (perlecan)
- Fibuline-1 Protéine
- Laminine-1 Multimère
- Intégrines Protéines membranaires
- Tropomyosine Intracellulaire ou à la surface des cellules



(Iozzo Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2005 6:646-56)



Construction d'une base de données

Protéines

- Données figurant dans UniProtKB/SwissProt
- Annotée, vérifiée, faiblement redondante, disponible en format texte
- Protéines de toutes les espèces
- Protéines extracellulaires, membranaires, intracellulaires



Fragments de protéines et autres molécules

- Ajoutés manuellement dans la base de données

Données incluses dans la base

Identifiant de Swiss Prot utilisé pour prendre les données dans

- [Gene Ontology](#) (Molecular function - Biological process- Cellular component)
- [Protein Data Bank](#)
- [InterPro](#)



Gene Ontology



Exemple : Collagen XVIII

[GO:0005581](#); Cellular component: collagen

[GO:0008285](#); Biological process: negative regulation of cell proliferation

<http://www.geneontology.org>

[GO:0009887](#); Biological process: organ morphogenesis

[GO:0007601](#); Biological process: visual perception

InterPro

Base de données de famille de protéines, domaines et sites fonctionnels

Exemple : Collagen XVIII

[IPR008160](#) Collagen triple helix repeat

[IPR010363](#) Protein of unknown function DUF959 Collagen XVIII, N-terminal

[IPR010515](#) Collagenase NC10 and endostatin



<http://www.ebi.ac.uk/interpro/>

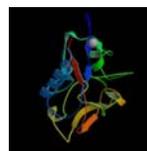


Protein Data Bank

Structure des macromolécules biologiques



<http://www.rcsb.org/pdb/>



Endostatine (1 BNL)
Résolution: 2.9 Å

Construction d'une base de données

Base de données d'interactions

- **Human Protein Reference Database**
 - Interactions protéine-protéine extraites manuellement de la littérature et vérifiées
 - Des interactions extracellulaires
 - Données expérimentales, pas d'interactions prédites



Interactions extracellulaires

- Ajoutées manuellement à partir de nos données expérimentales et de la littérature - méthodes d'étude
 - sites d'interactions (séquences, aa ou sulfatation)
 - constantes cinétiques
 - constantes d'affinité

Human Protein Reference Database

A centralized platform to visually depict and integrate information pertaining to domain architecture, post-translational modifications, interaction networks and disease association for each protein in the human proteome

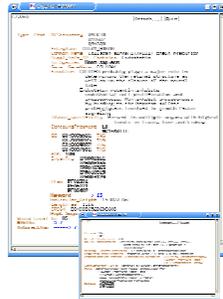
INTERACTING PROTEIN Collagen type XVIII alpha 1

Name Of Interactor	Experiment Type	Type
■ Cathepsin L	In Vitro	Direct
■ Fibulin 2	In Vitro	Direct
■ Integrin alpha 5	In Vivo	Direct
■ Glypican 1	In Vitro; In Vivo	Direct
■ VEGF receptor 2	In Vitro	Direct
■ Matrix metalloprotease 2	In Vitro; In Vivo	Direct
■ Glypican 4	In Vitro	

<http://www.hprd.org/>

Construction de la base de données

- Système de Gestion de Base de Données **AceDB** : **A C. elegans DataBase**
- Orientée objet : **modifiable** en fonction du type de données
- **Interface graphique** : mise à jour et exploration dans la base
- Langage de requêtes pour **recherches complexes**
- **Langage Perl** : lire les fichiers sources et créer les fichiers au format AceDB



Interface graphique

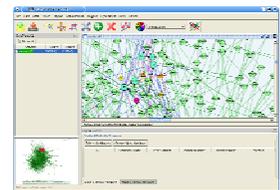
<http://www.acedb.org/>



Visualisation des cartes d'interactions

- Logiciel permettant de **visualiser les réseaux d'interactions** : **Cytoscape**

- Nombreux **réglages de représentation** des données (couleurs, formes ...)



www.cytoscape.org

- Addition de nouvelles fonctions

- **Langage Perl** pour créer les fichiers au format Cytoscape



Conception d'une interface graphique

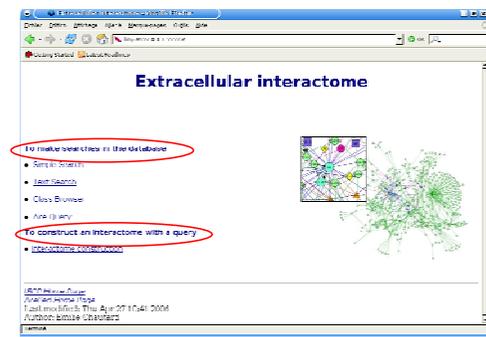
Utilisation d'AcePerl - AceBrowser

- Permet de lancer des requêtes dans la base de données, et de visualiser les résultats *via* une interface graphique
- Modes de recherches préconçus dans la base
- Langage Perl/CGI - HTML



Exemple de page web réalisée avec AcePerl : www.wormbase.org

Interface graphique



Interrogation de la base de données

Interrogation de la base de données

Construction d'interactomes

Visualisation de l'interactome entier

L'interactome de l'endostatine

L'interactome de l'endostatine

