

# Projet Biosystémique

Flavie Landomiel, Cathy Guérineau  
Anubhav Gupta  
Denis Maurel, Anne Poupon

# PARLONS BIOLOGIE

Le projet Biosystémique côté "biologie"



# Projet Biosystémique



- But ultime
  - Construire un réseau de signalisation en biologie systémique
    - reconstruire les voies de signalisation des récepteurs couplés aux protéines G
  - À partir des grandes bibliothèques numériques d'articles scientifiques
    - Istex et ses dix-huit millions de documents
    - NCBI resource (PubMed)

# Projet Biosystémique



- But ultime
  - Construire des réseaux de signalisation en biologie systémique
    - reconstruire les voies de signalisation des récepteurs couplés aux protéines G
  - Trouver du "non-dit"... ou plutôt du "non-mis en valeur", deci\_delà... à travers un grand nombre d'articles



# Projet Biosystémique



- Hormones et récepteurs
  - Les cellules développent des réponses spécifiques aux stimuli envoyés par l'organisme
  - Le plus souvent par la mise en circulation d'hormones
    - Ces hormones se lient à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules
    - Cette liaison déclenche des cascades de réactions moléculaires
    - Appelé transduction du signal

# Projet Biosystémique



- L'équipe BIOS étudie la transduction du signal par les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)
  - plus de 800 récepteurs différents
  - des cibles pharmaceutiques idéales
    - environ 40% des médicaments aujourd'hui sur le marché
    - mais seulement 15% des récepteurs « utilisés » par la pharmacopée
    - quid des effets secondaires ?

# Projet Biosystémique



- L'équipe BIOS étudie la transduction du signal par les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)
  - Les voies de signalisation sont encore mal connues
  - Une meilleure connaissance permettra la mise au point de médicaments
    - Plus efficaces
    - Ayant moins d'effets secondaires indésirables

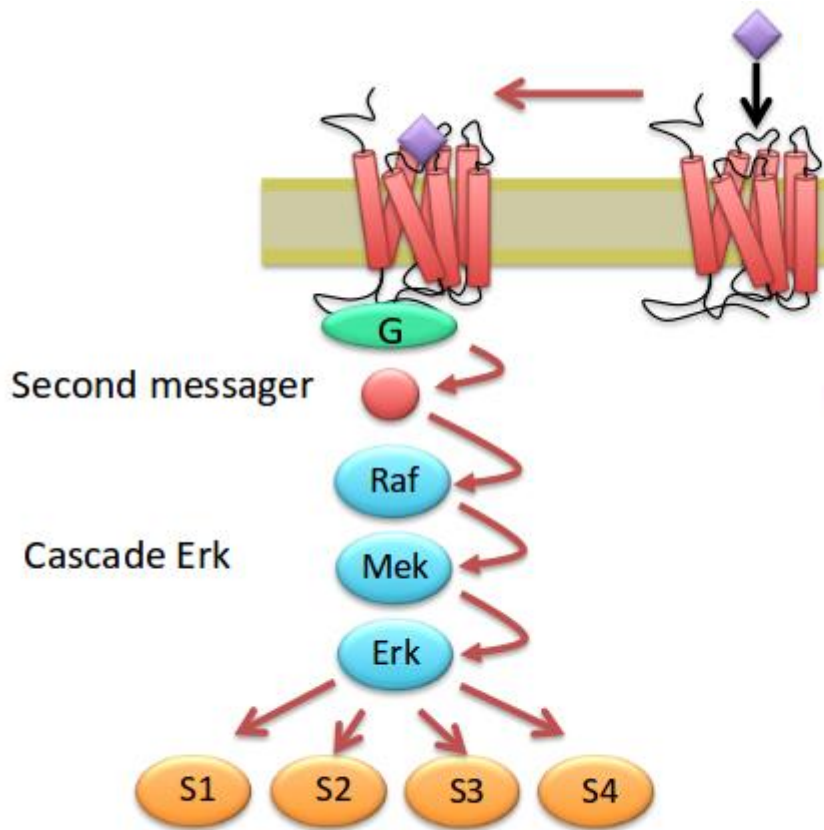
# Projet Biosystémique



- L'équipe BIOS étudie la transduction du signal par les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)
  - Pour construire des réseaux de signalisation



# Réseaux de signalisation



**Simple**

A



1



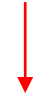
2



3

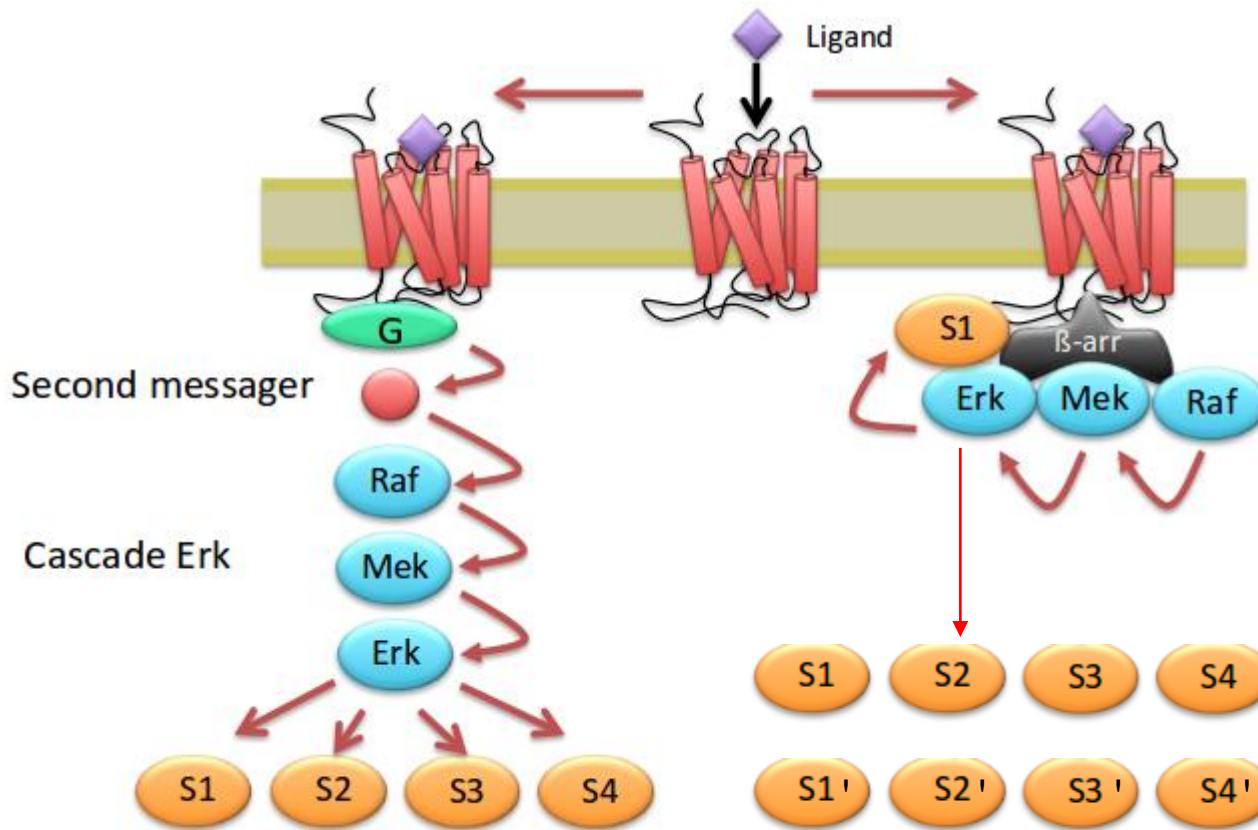


n

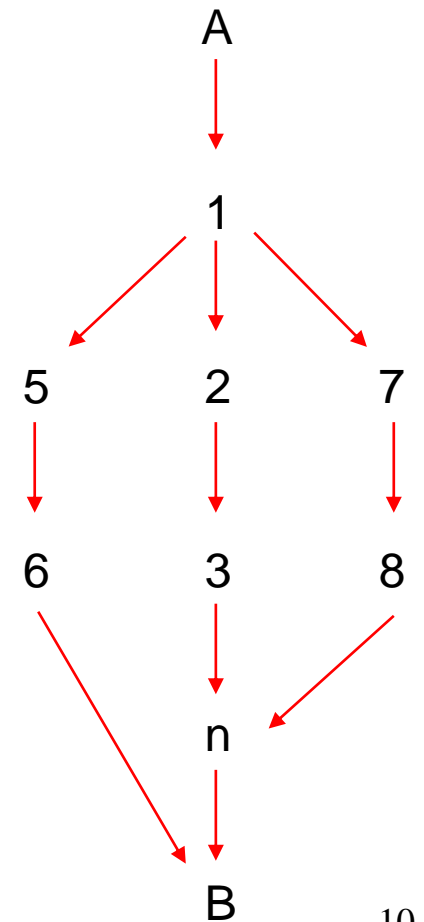


B

# Réseaux de signalisation



**Complexe**



# Nourrir un système expert



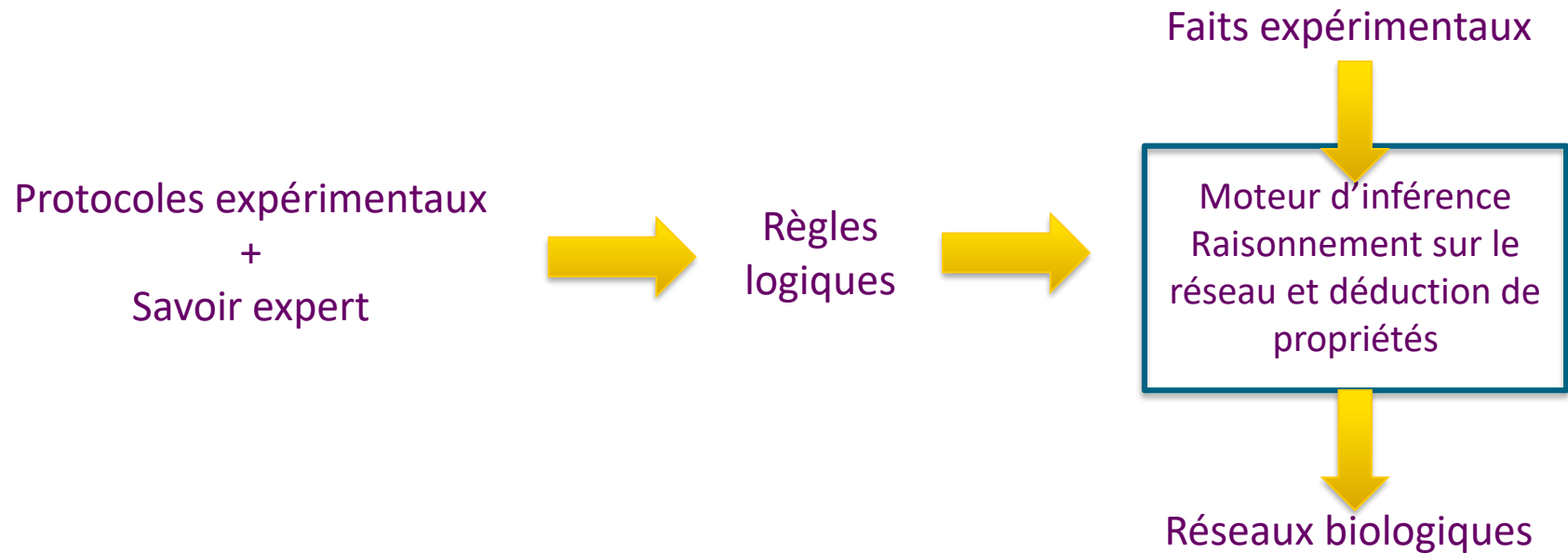
- Inférence automatique
  - L'équipe BIOS a créé un système-expert
    - À base de règles logiques appliquées à des "faits"
    - SI condition(s) ALORS conclusion(s)
      - Simples : conclusion(s) obtenue(s) à partir d'une expérience
      - Complexes : conclusion(s) obtenue(s) à partir de la combinaison de conclusions précédentes

# Nourrir un système expert



- Inférence automatique

Principe de la méthode

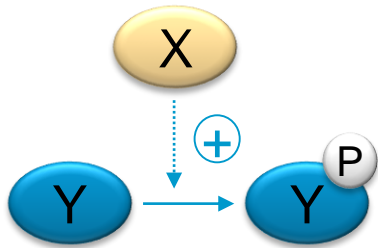


# Nourrir un système expert



## Règles primaires

On observe plus de y phosphorylée en présence de x  
(phosphorylation assay)  
PA(x;y;py;increase)

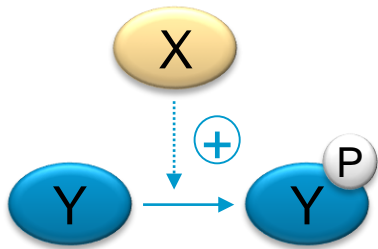


x active la phosphorylation de y  
PHOSPHORYLATE(x; y; py; increase)

x phosphoryle y

# Nourrir un système expert

## Règles primaires

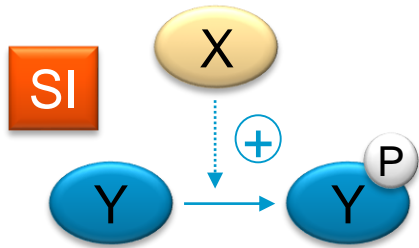


```
IF PA(x;y;b;increase)
THEN PHOSPHORYLATE(x;y;py;increase)
```

x phosphoryle y

# Nourrir un système expert

## Règles secondaires

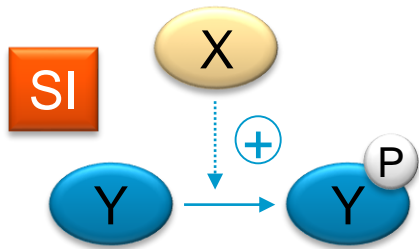


On sait déjà que  
x phosphoryle y

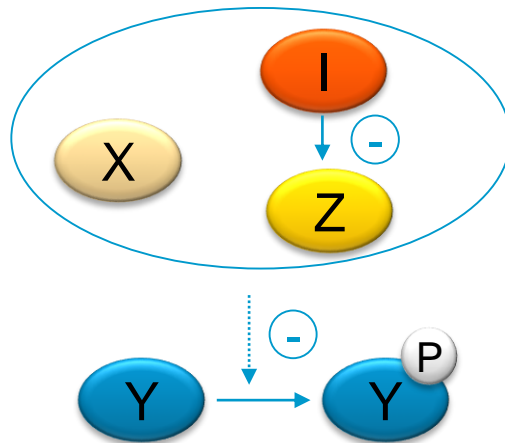
# Nourrir un système expert



## Règles secondaires



On sait déjà que  
x phosphoryle y

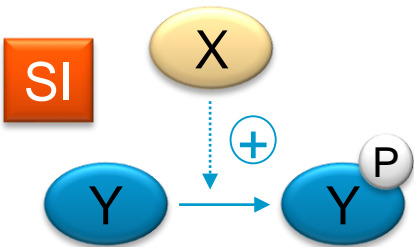


On ajoute un inhibiteur de la  
protéine z, on observe que la  
quantité de py diminue

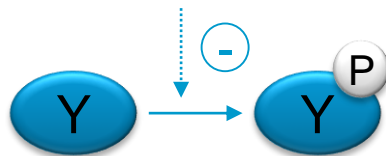
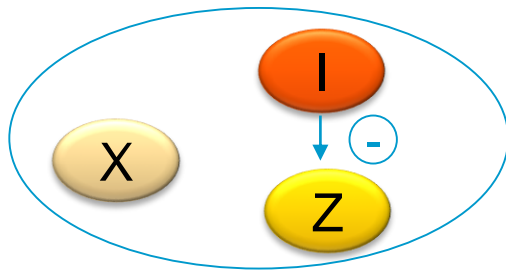


# Nourrir un système expert

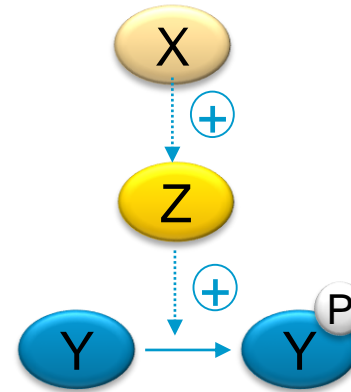
## Règles secondaires



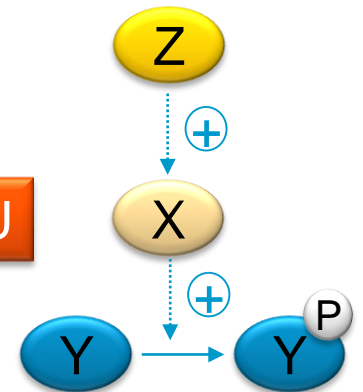
On sait déjà que x phosphoryle y



On ajoute un inhibiteur de la protéine z, on observe que la quantité de py diminue



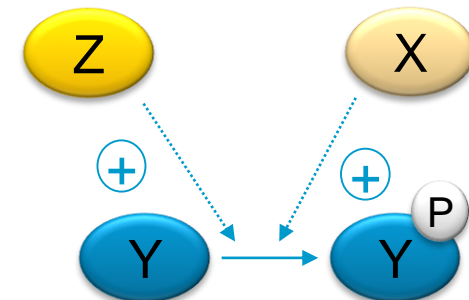
x active z et z phosphoryle y



z active x et x phosphoryle y

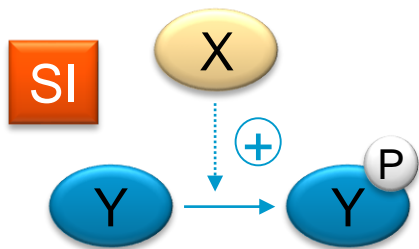


x et z phosphorylent y de manière indépendante

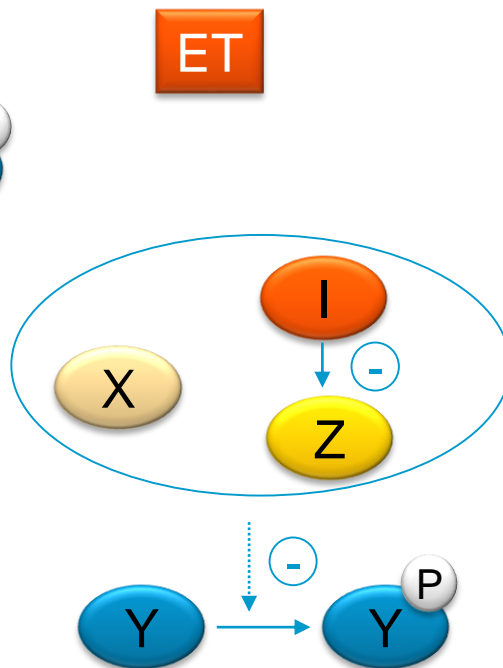


# Nourrir un système expert

## Règles secondaires



On sait déjà que  
x phosphoryle y



On ajoute un inhibiteur de la  
protéine z, on observe que la  
quantité de py diminue

IF	x phosphorylate y
AND	inhibitor of z decreases phosphorylation
THEN	(x activates z AND z phosphorylates y)
OR	(z activates x AND x phosphorylates y)
OR	(z phosphorylates y AND x phosphorylates y)

# Nourrir un système expert



- Test sur le réseau FSH
  - Faits initiaux extraits de la bibliographie
    - ~ 150 articles
    - ~ 250 expériences
- Actuellement l'extraction des expériences à partir des publications est manuelle !
- Peut-on l'automatiser ?



# PARLONS INFORMATIQUE

Le projet Biosystémique côté "informatique"

# Le corpus



- Un article scientifique en biologie
  1. Résumé
    - principaux résultats
  2. Introduction
    - contexte de l'étude et état de l'art
  3. Matériel et méthodes
    - mise en pratique des expériences
  4. Résultats
    - liste et détail des expériences réalisées
  5. Discussion
    - interprétation des expériences et perspectives

# Le corpus



- Un article scientifique en biologie
  1. Résumé
    - principaux résultats
  2. Introduction
    - contexte de l'étude et état de l'art
  3. Matériel et méthodes
    - mise en pratique des expériences
  4. Résultats
    - liste et détail des expériences réalisées
  5. Discussion
    - interprétation des expériences et perspectives

# Le corpus



- Identification des phrases d'intérêt

- Identification de **verbes**
- Identification des **molécules**
- Identification des **actions**
- Identifications des **méthodes expérimentales**

© **ERK phosphorylates Nup50 at Ser221 and Ser315**

We then focused on Nup50 (also called Npap60), a component of the NPC, for the following reasons. First, ERK activation induced a marked acidic shift in the isoelectric point of endogenous Nup50, suggesting highly stoichiometric phosphorylation (Fig. 2b). Second, Nup50 is efficiently phosphorylated by ERK *in vitro* (Figs. 3a and 4a). Third, activated ERK is reported to inhibit nuclear protein import<sup>31</sup>. Fourth, ERK enters the nucleus via direct interaction with NPC proteins<sup>32,33</sup>. Nup50 seems to function at the terminal stages of nuclear protein import to coordinate import complex disassembly and importin recycling<sup>34</sup>. It has also been reported that Nup50 acts as a cofactor for importin- $\alpha$ -importin- $\beta$ -mediated nuclear import to stimulate classical nuclear localization signal (NLS)-directed import<sup>35</sup>. Nup50 contains an N-terminal domain that binds to importin- $\alpha$  (N), a central FG repeat domain that binds to importin- $\beta$  (FG) and a C-terminal Ran-binding domain (R)<sup>35</sup>. ERK phosphorylated Nup50 exclusively in the FG repeat domain *in vitro* (Fig. 4a). LC-MS and tandem MS (MS/MS) analyses of ERK-phosphorylated and unphosphorylated GST-tagged full-length Nup50 demonstrated that ERK phosphorylates Nup50 stoichiometrically at Ser221 and Ser315 *in vitro* (Supplementary Fig. 3). *In vitro* kinase assays with wild-type and Ser-to-Ala mutants of Nup50 confirmed this finding (Fig. 4b).

# Le corpus



ISTEX

- Téléchargement  
– ERK, arrestin et phosphorylation

Bienvenue sur le démonstrateur ISTEX

[En savoir plus](#)

restin AND phosphorylation

---

Requête

Résultats : **578** ( 822 ms)    1 / 58

NCBI

NCBI Resources  How To  [Sign in to NCBI](#)

**PMC** US National Library of Medicine National Institutes of Health

PMC

[Save search](#) [Journal List](#) [Advanced](#) [Help](#)

**Search results**

Items: 1 to 20 of 2739

<< First < Prev Page  of 137 Next > Last >>



# Le corpus



- Téléchargement
  - *ERK, arrestin et phosphorylation*
    - 3 255 documents
  - Sélection de la partie *Résultats*
    - *ERK, arrestin et phosphorylation*
    - 1 282 documents (40%)

# Unitex



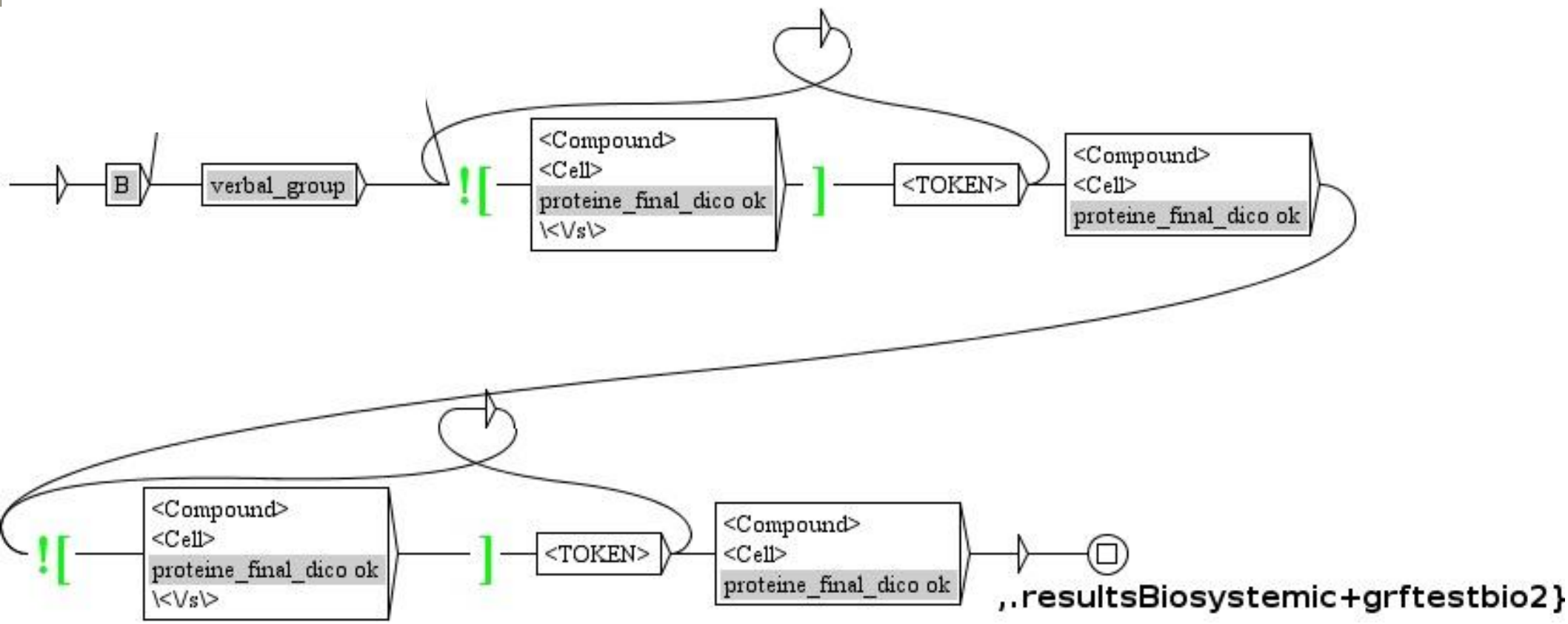
- Unitex est un logiciel libre d'analyse lexicale automatique
- Unitex allie un système informatique performant
  - *des réseaux de transitions "augmentées"*
    - *opérations sur le texte*
    - *utilisation de variables*
    - *compilation*
- et une interface conviviale
  - *des graphes*



# Unitex



- Exemple de graphe
  - Interaction entre deux protéines



# CasSys

- Un module pour la constitution et l'utilisation de cascades de graphes intégré à Unitex





# Cascades



- Organisation en 2 sous-cascades
  - Prétraitement
    - Sélection, normalisation et nettoyage
    - Application de quatre dictionnaires
  - Cascade d'analyse
    - Recherche des phrases d'intérêt
    - 7 graphes dont 3 spécifiques
  - Cascade de synthèse
    - Balisage des prédicats et des arguments
    - Création des faits

# Cascades



- Quatre dictionnaires

Dictionnaire	Entrée
<b>Biosystemic</b>	co-elutions, co-elution.N+Biosystemic+experimentation:p confirm,confirm.V+Biosystemic+demonstration:P
<b>Cell</b>	CAKI-1,.Cell+kidney_carcinomaP CCRF-CEM,.Cell+T_cell_leukemia
<b>Compound</b>	BAPTA/AM,.Compound:s:p carvedilol,.Compound:s:p
<b>Protein</b>	Spy1,Speedy protein A.Protein+Biosystemic:s:p Src family-associated phosphoprotein 1, Src kinase-associated phosphoprotein 1.Protein+Biosystemic:s:p

# Cascades

- Évaluation de la recherche des phrases d'intérêt
  - 27 textes choisis au hasard (divers en terme d'année de parution et journaux de publication) représentatifs du corpus;
  - Analysés et vérifiés manuellement



# Cascades

- Évaluation de la recherche des phrases d'intérêt



Rappel	90%
Précision	81%



# Travaux en cours



- Résultats
  - 62 655 phrases d'intérêt sélectionnées
- Travaux en cours
  - Modélisation en cours à l'aide de nouveaux graphes
    - Balisage des arguments
      - protéines, molécules...
    - Balisage des prédicats
    - Construction de "Faits"

# Travaux en cours



- Exemples
  - Construction de "Faits"

« antibodies to LRP6 »

→ molecule(LRP6)

→ antibodyAgainst(anti-LRP6, LRP6)

# Travaux en cours



- Exemples
  - Construction de "Faits"

« the AT2-specific antagonist PD123319 »

→ protein(AT2)

→ molecule(PD123319)

→ antagonist(PD123319, AT2)



# Travaux en cours



- Exemples
  - Construction de "Faits"

« We have shown that  $\delta$ -opioids increase the phosphorylation of ERK1/2 »

→ molecule(ERK1/2)

→ phosphoForm(pERK1/2, ERK1/2)

→ PA( $\delta$ -opioids, ERK1/2, pERK1/2, increase)

\*PA : « phosphorylation assay »



**Merci !**

