

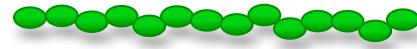
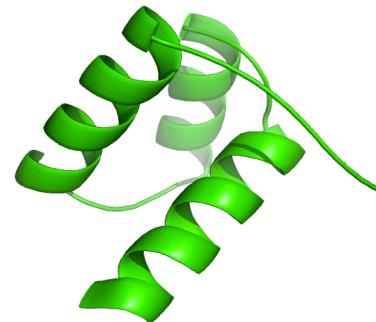
SPÉCIFICITÉ ET NON-SPÉCIFICITÉ **AU SEIN DES INTERACTOMES**

Meet-U

Anne Lopes
4 octobre 2017

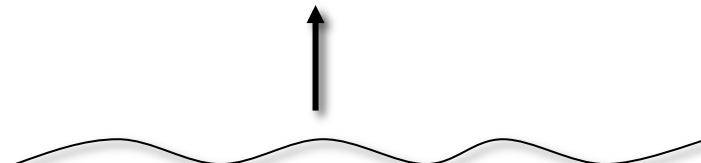
1 GENE → 1 STRUCTURE 3D

à une protéine
correspond
une structure 3D unique

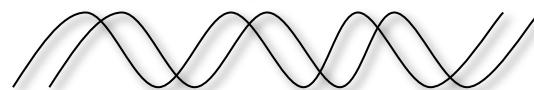


protéine = chaîne d'acides aminés

ARNm



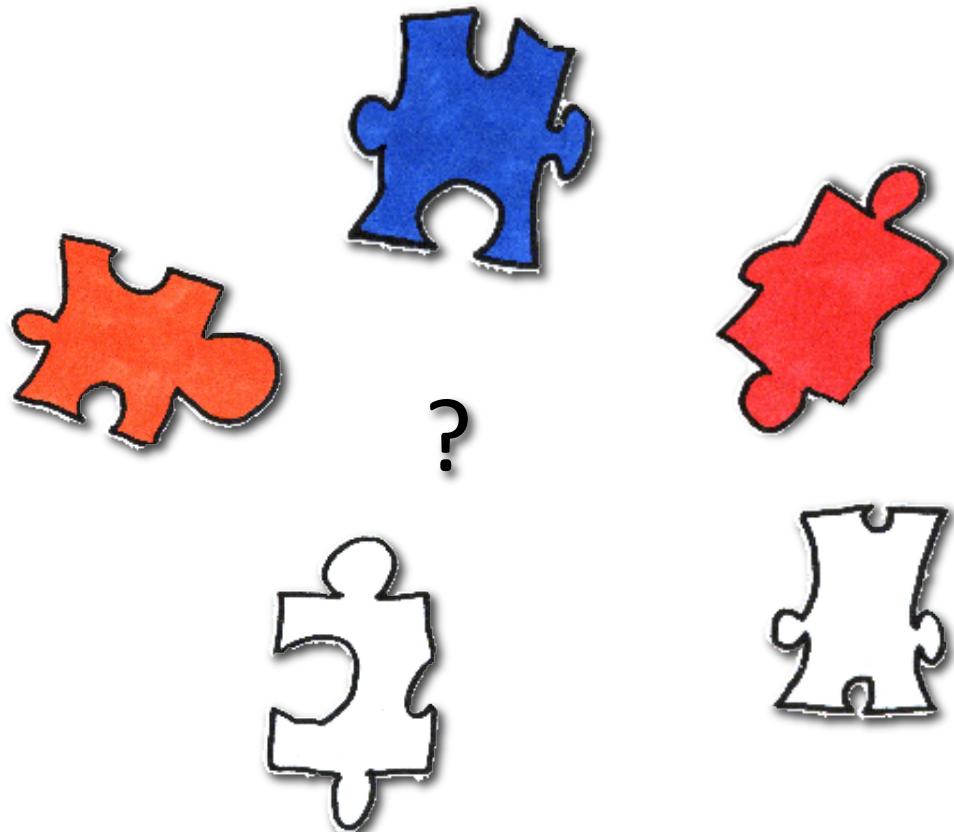
ADN



LE PUZZLE DE LA VIE ?

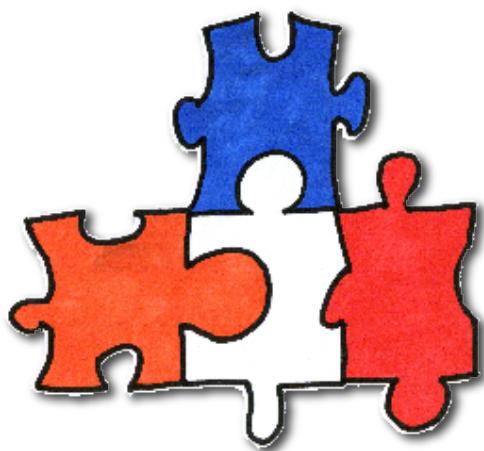


LE PUZZLE DE LA VIE ?



Quels partenaires ?
Et comment ?

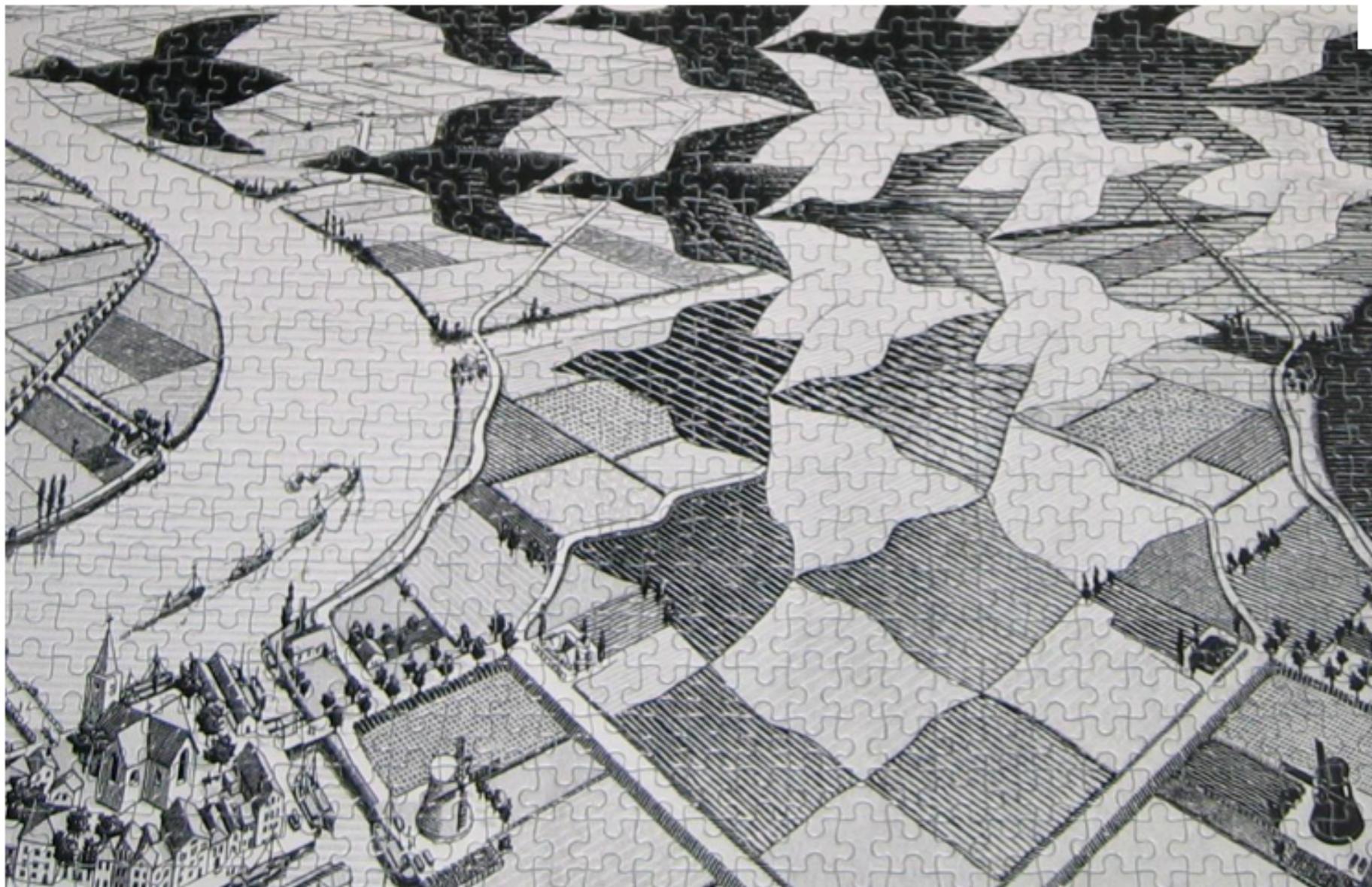
LE PUZZLE DE LA VIE ?



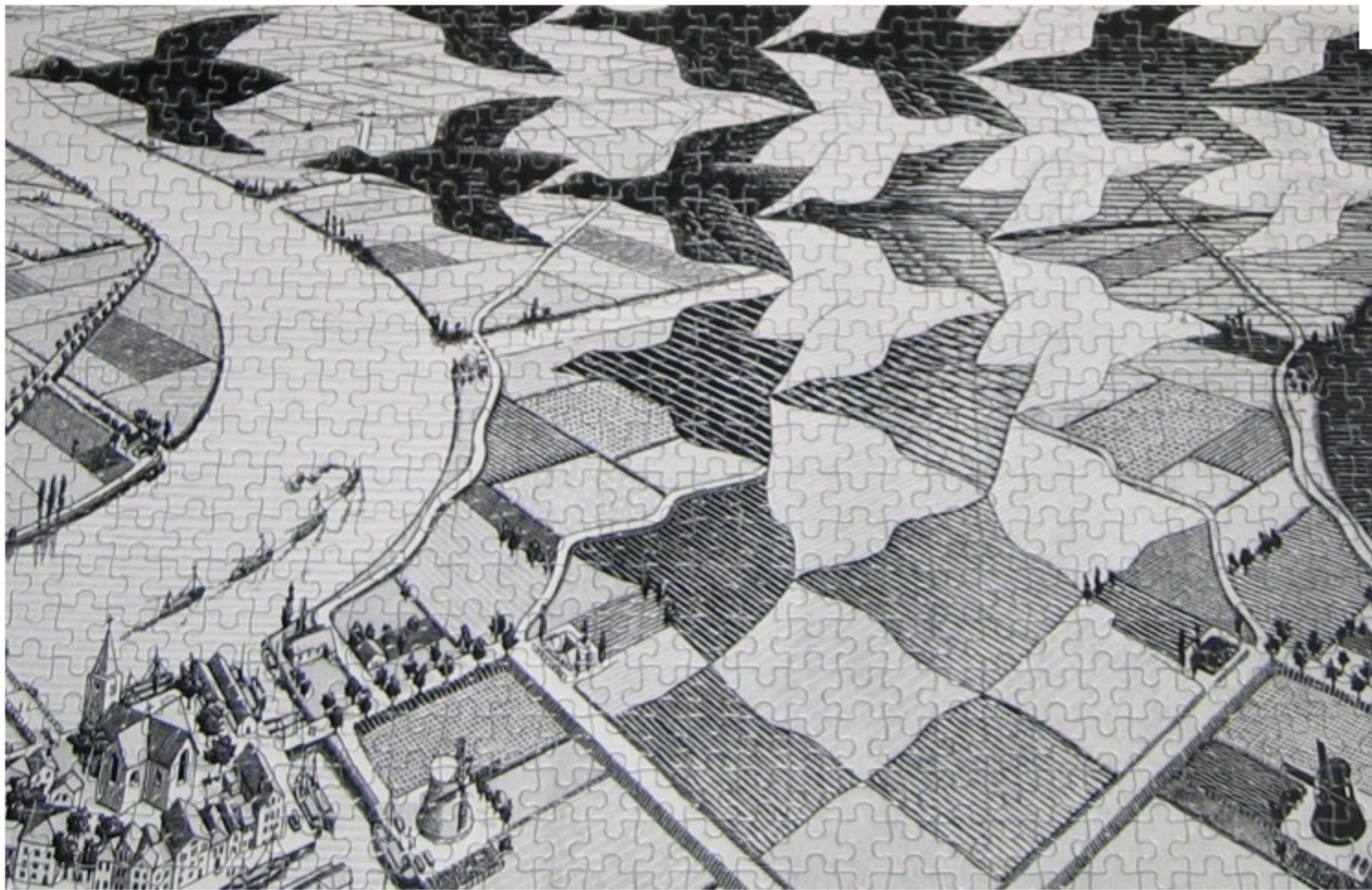
assemblage unique



LE PUZZLE DE LA VIE ?



LE PUZZLE DE LA VIE

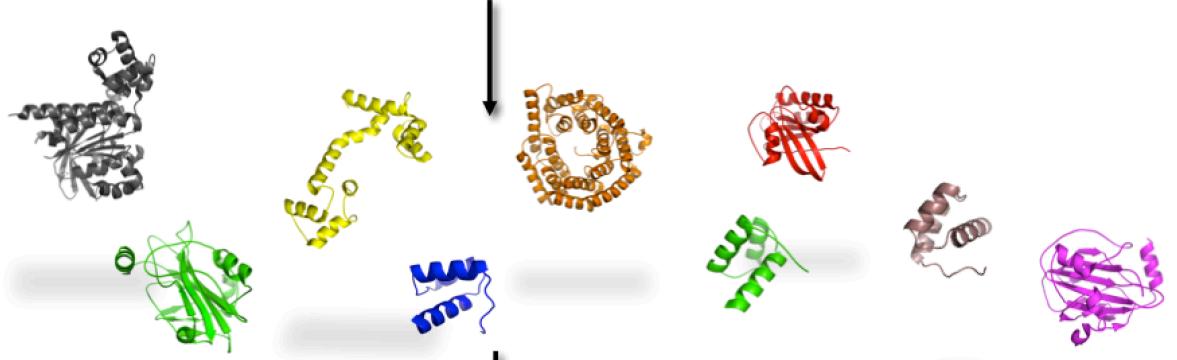


LA VERSION DU HAUT-DEBIT

génome



protéome



interactome



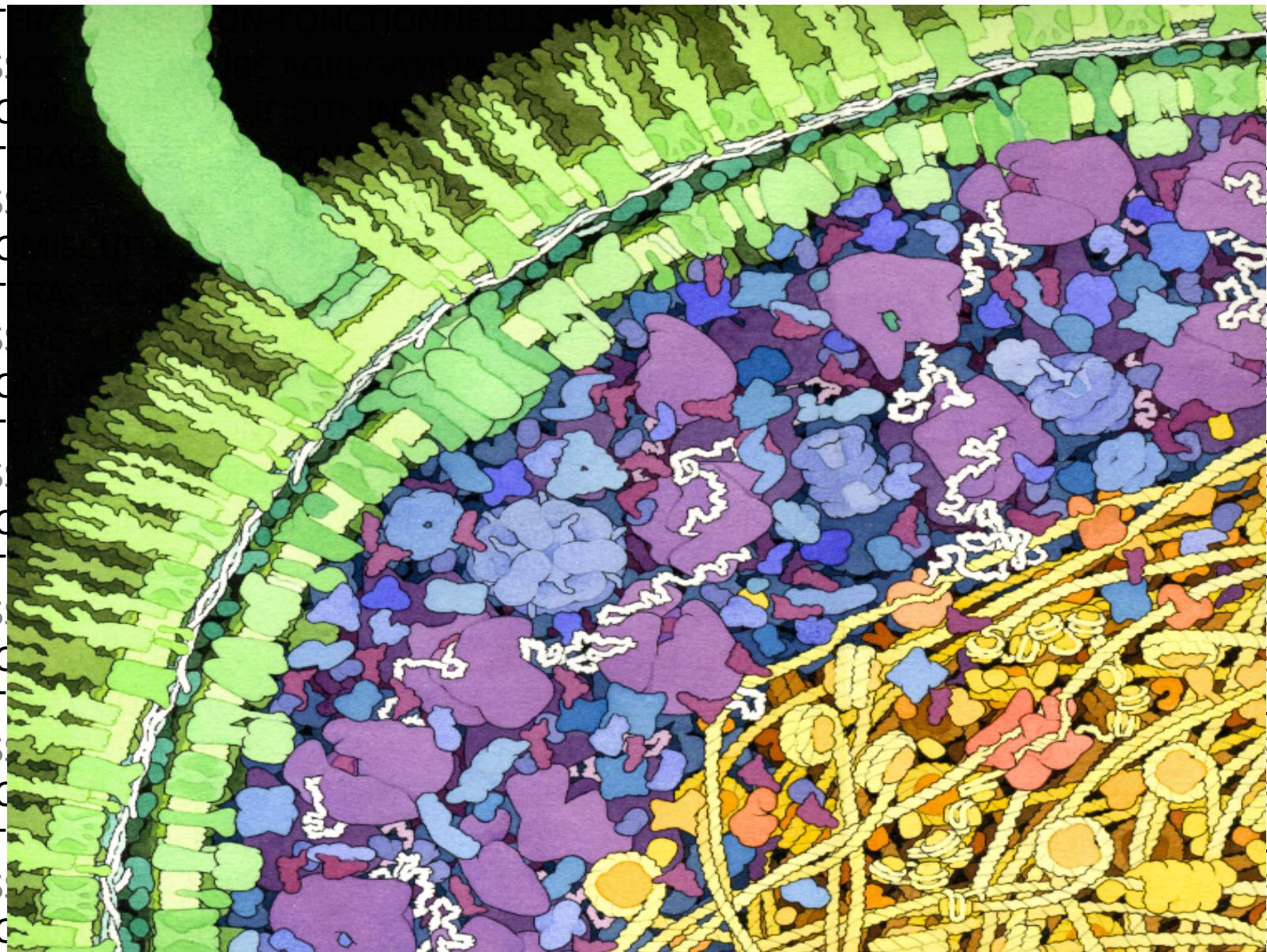
Jeong et al, Nature 2000

PROMISCUITE SPECIFICITE INTERACTIONS FONCTIONNELLES AFFINITE STABILITE DENSITE

INTERACTIONS JES

DISSOCIATION GES

PROTEIN PROTEIN SITE

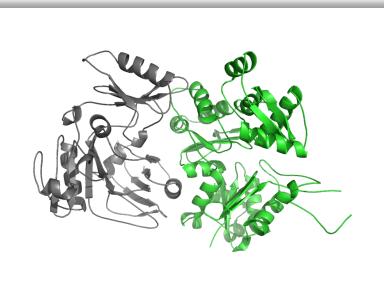


INTERACTIONS NON-FONCTIONNELLES COMPETITION INTERACTIONS NON-SPECIFIQUES

DISSOCIATION HUBS AGREGATION FITNESS REGULATION SIGNALISATION ASSEMBLAGES

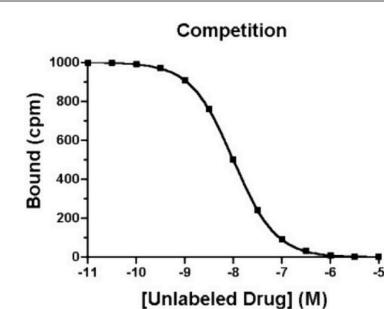
INTERACTIONS, DE QUOI PARLE-T-ON ?

interactions physiques



contact

interactions spécifiques



compétition

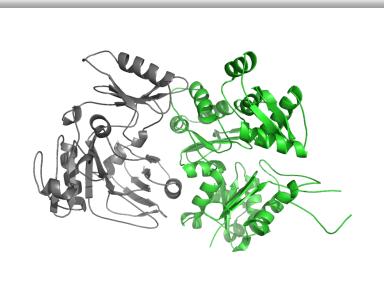
interactions fonctionnelles



fitness

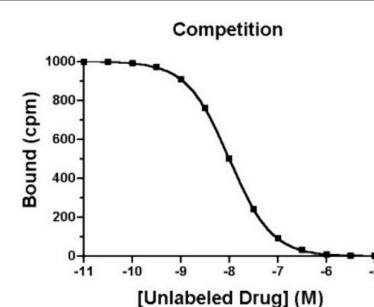
INTERACTIONS, DE QUOI PARLE-T-ON ?

interactions physiques



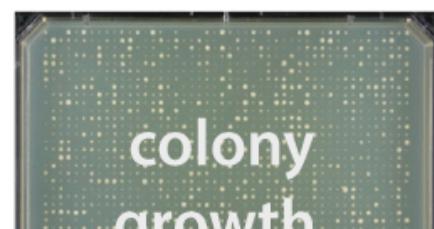
contact

interactions spécifiques



compétition

interactions fonctionnelles



fitness

Ces trois notions peuvent être reliées mais pas toujours !

**DETECTION/PREDICTION
CARACTERISATION DES
INTERACTIONS PROTEIQUES**

DETECTION D'INTERACTIONS PHYSIQUES (METHODES EXPERIMENTALES)

Méthode	Type d'interactions	Échelle d'analyse
Y2H : double hybride	directes	grande échelle
TAP-TAG	directes et indirectes	grande échelle
Protein-fragment Complementation Assay (PCA)	directes	grande échelle
Phage display	directes et indirectes	grande échelle
Protein chip	directes et indirectes	grande échelle
FRET	directes	petite/moyenne échelle
Résonnance Plasmonique de Surface	directes et indirectes	moyenne échelle

DETECTION D'INTERACTIONS PHYSIQUES (METHODES EXPERIMENTALES)

Méthode	Type d'interactions	Échelle d'analyse
Y2H : double hybride	directes	grande échelle
TAP-TAG	directes et indirectes	grande échelle
Protein-fragment Complementation Assay (PCA)	directes	grande échelle
Phage display	directes et indirectes	grande échelle
Protein chip	directes et indirectes	grande échelle
FRET	directes	petite/moyenne échelle
Résonnance Plasmonique de Surface	directes et indirectes	moyenne échelle

DETECTION D' INTERACTIONS PHYSIQUES (METHODES EXPERIMENTALES)

Avantages : grande échelle -> nombreuses données (organismes différents, conditions différentes...)

Problèmes : nombreux faux positifs, faux négatifs, peu de recouvrement entre méthodes

DETECTION D' INTERACTIONS PHYSIQUES (METHODES EXPERIMENTALES)

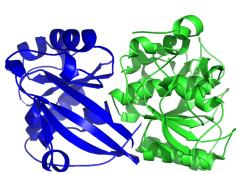
Avantages : grande échelle -> nombreuses données (organismes différents, conditions différentes...)

Problèmes : nombreux faux positifs, faux négatifs, peu de recouvrement entre méthodes

Faux positifs ? C'est-à-dire ?

DETECTION D'INTERACTIONS PHYSIQUES (METHODES *IN SILICO*)

«complete cross-docking» calculations (*Sacquin-Mora et al, JMB 2008, Lopes et al, Plos Comp. Biol. 2013*)



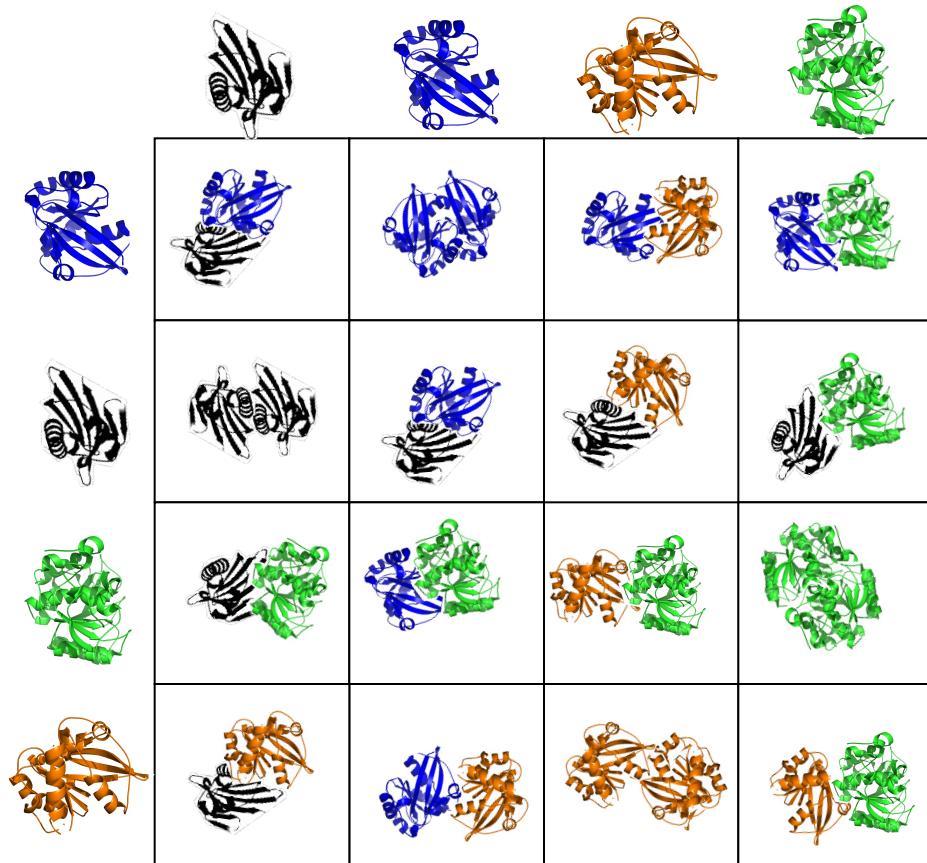
6 couples of protein partners
experimentally identified



12 isolated monomers

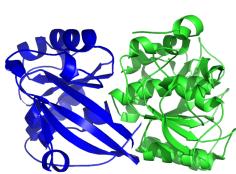


12x12 cross-docking calculations with
a coarse grain algorithm: MAXDo



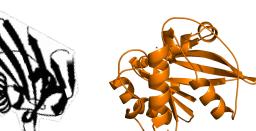
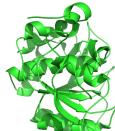
DETECTION D'INTERACTIONS PHYSIQUES (METHODES *IN SILICO*)

«complete cross-docking» calculations (*Sacquin-Mora et al, JMB 2008, Lopes et al, Plos Comp. Biol. 2013*)



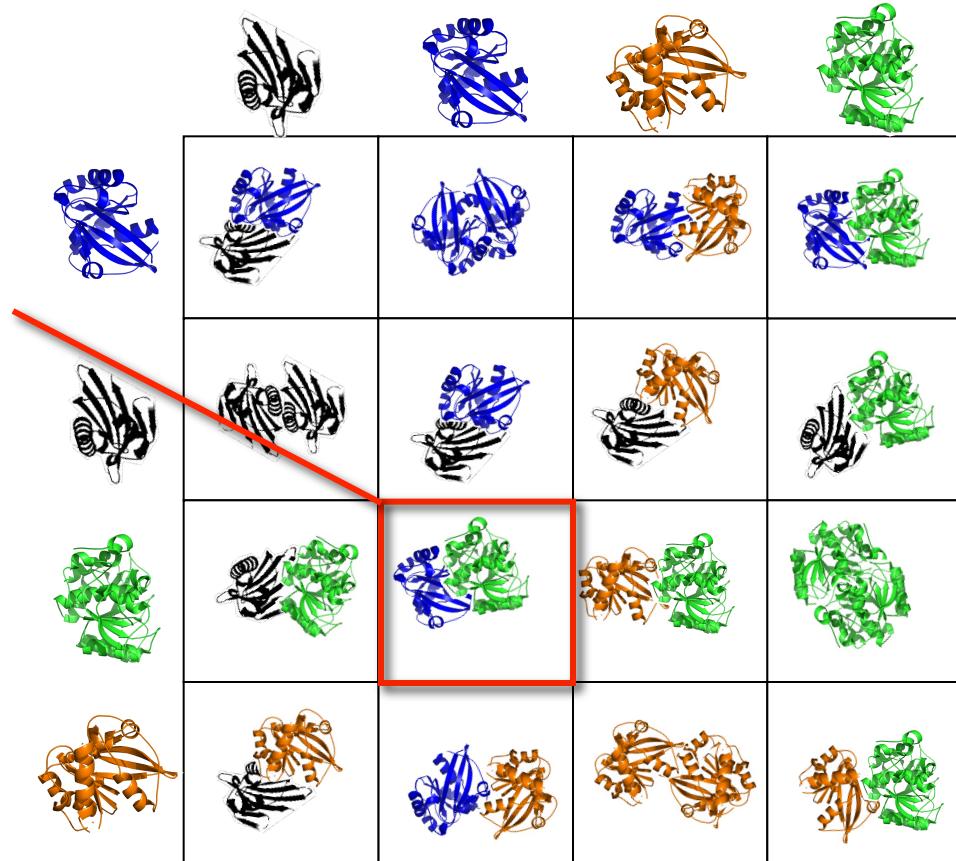
6 couples of protein partners
experimentally identified

Interaction Index ($II_{p_3 p_2}$)



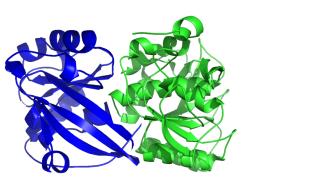
12 isolated monomers

12x12 cross-docking calculations with
a coarse grain algorithm: MAXDo

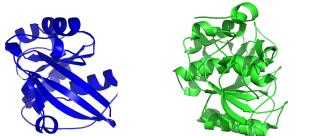


DETECTION D'INTERACTIONS PHYSIQUES (METHODES *IN SILICO*)

«complete cross-docking» calculations (*Sacquin-Mora et al, JMB 2008, Lopes et al, Plos Comp. Biol. 2013*)



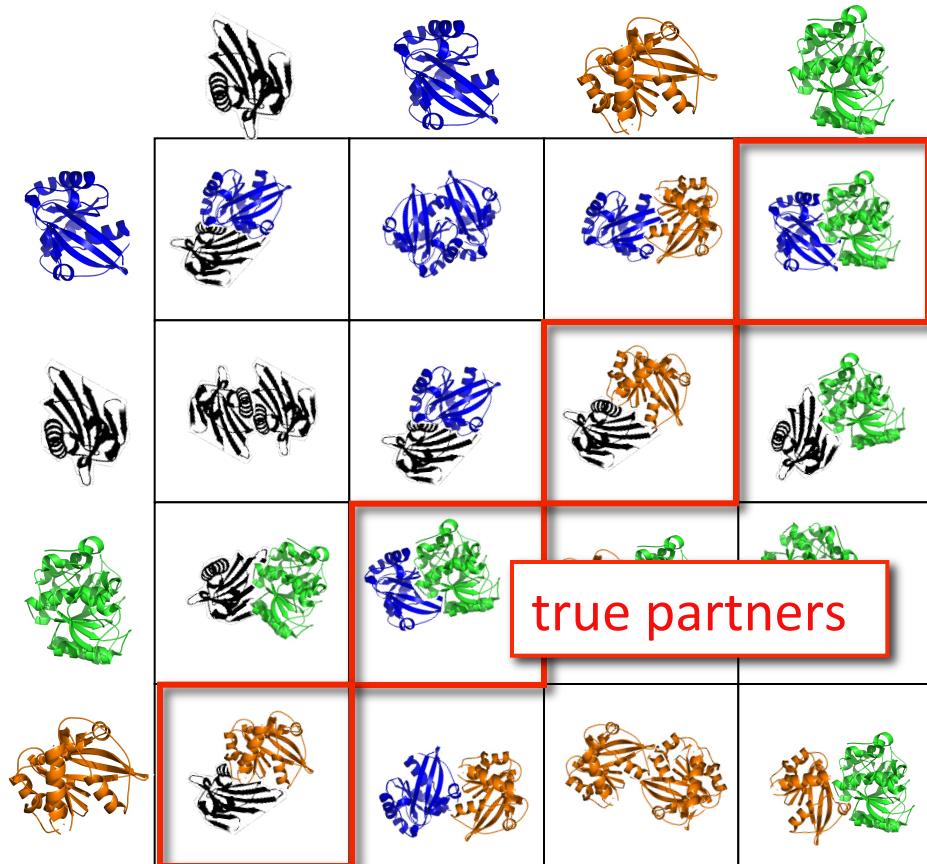
6 couples of protein partners
experimentally identified



12 isolated monomers

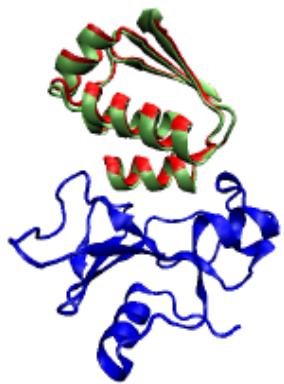


12x12 cross-docking calculations with
a coarse grain algorithm: MAXDo



DETECTION D'INTERACTIONS PHYSIQUES (METHODES *IN SILICO*)

«complete cross-docking » calculations (*Sacquin-Mora et al, JMB 2008, Lopes et al, Plos Comp. Biol. 2013*)

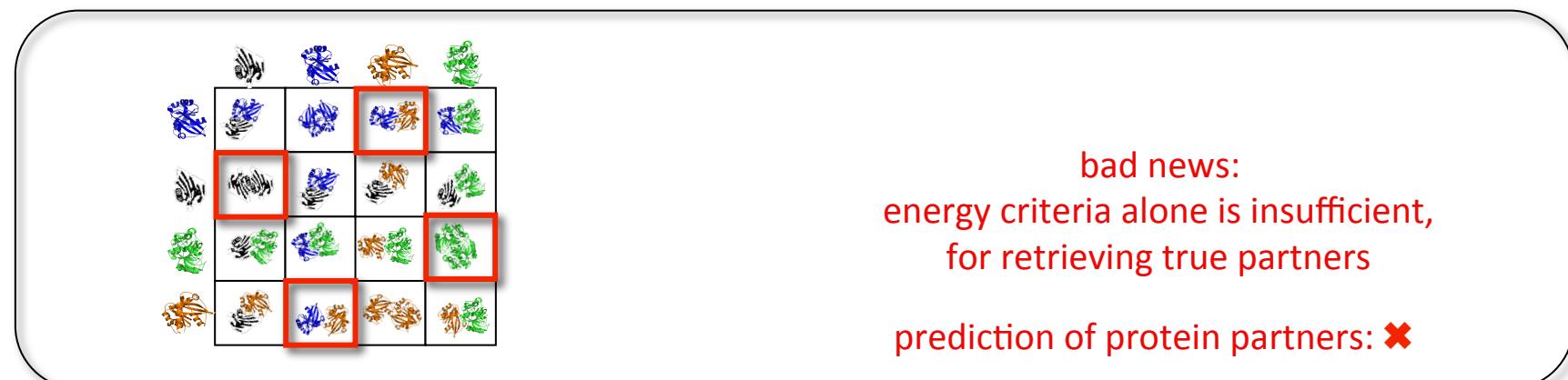


good news:
Coarse grain algorithm MAXDo
 $\text{RMSD} \approx 1.5\text{\AA}$

how proteins interact : ✓

DETECTION D'INTERACTIONS PHYSIQUES (METHODES *IN SILICO*)

«complete cross-docking » calculations (*Sacquin-Mora et al, JMB 2008, Lopes et al, Plos Comp. Biol. 2013*)



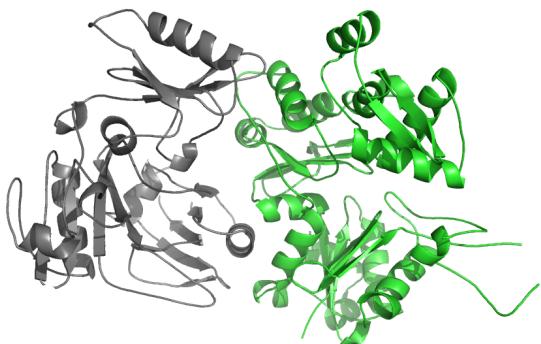
DETECTION D'INTERACTIONS PHYSIQUES ET FONCTIONNELLES



lois de la
physique

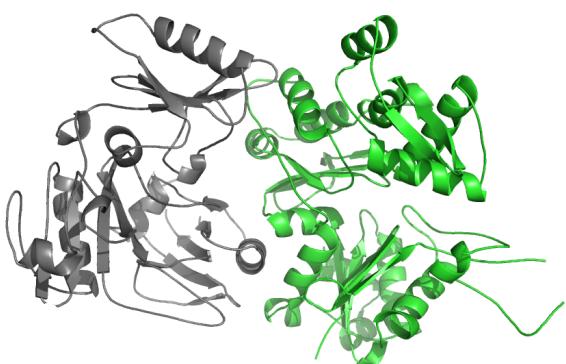
$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S$$

DETECTION D'INTERACTIONS PHYSIQUES ET FONCTIONNELLES



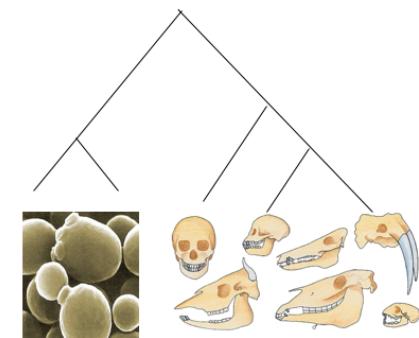
lois de la physique

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S$$

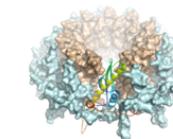


contraintes évolutives

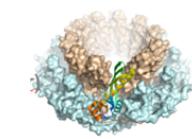
phage λ



Red β
homologue
de Rad52



Rad52



Rad52

Les ingrédients d'une interaction ?

LES INGREDIENTS D'UNE INTERACTION ?



LES INGREDIENTS D'UNE INTERACTION ?



acides-aminés hydrophobes

LES INGREDIENTS D'UNE INTERACTION ?



acides-aminés hydrophobes

STABILITE

LES INGREDIENTS D'UNE INTERACTION FONCTIONNELLE ?



+

acides-aminés hydrophobes

STABILITE

LES INGREDIENTS D'UNE INTERACTION FONCTIONNELLE ?



acides-aminés hydrophobes

STABILITE

+



acides-aminés hydrophiles

SPECIFICITE

LES INGREDIENTS D'UNE INTERACTION FONCTIONNELLE ?



+



acides-aminés hydrophobes

acides-aminés hydrophiles

INTERACTION FONCTIONNELLE = COMPROMIS STABILITE/SPECIFICITE

LES INGREDIENTS D'UNE INTERACTION FONCTIONNELLE ?



ET LA DIVERSITE ?

LES INGREDIENTS D'UNE INTERACTION FONCTIONNELLE ?

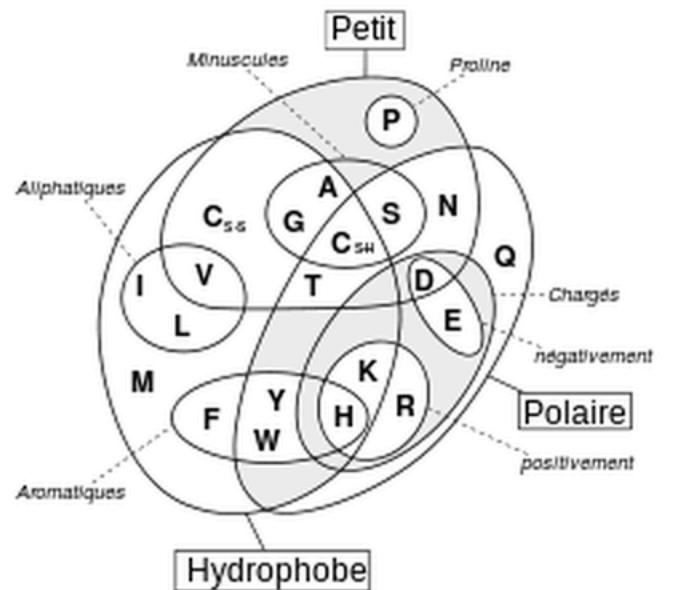


ET LA DIVERSITE ?

LES INGREDIENTS D'UNE INTERACTION FONCTIONNELLE ?

2 limites

20 briques élémentaires



ET LA DIVERSITE ?

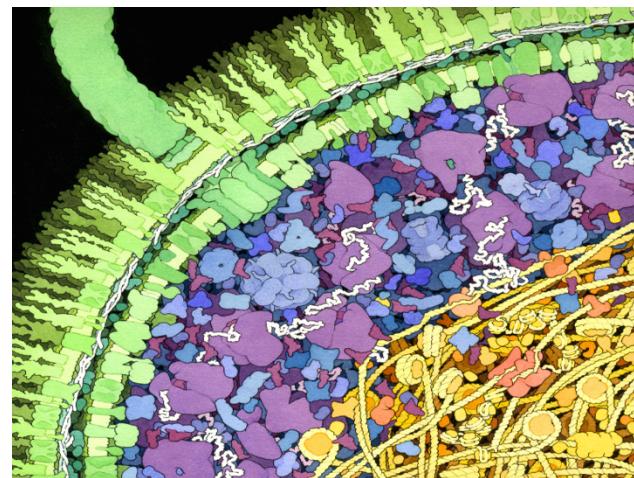
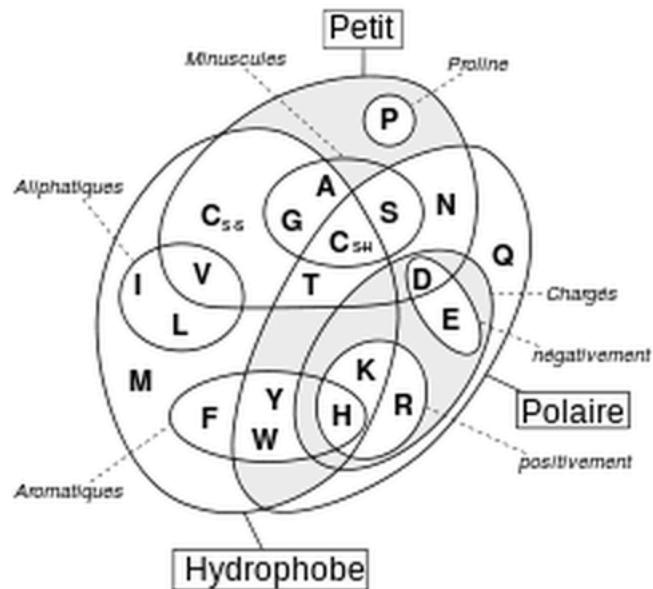
LES INGREDIENTS D'UNE INTERACTION FONCTIONNELLE ?

2 limites

20 briques élémentaires

&

densité de macromolécules



ET LA DIVERSITE ?

INTERACTIONS FONCTIONNELLES ET NON FONCTIONNELLES

Molecular Systems Biology 4; Article number 210; doi:10.1038/msb.2008.48

Citation: *Molecular Systems Biology* 4:210

© 2008 EMBO and Nature Publishing Group All rights reserved 1744-4292/08

www.molecularsystemsbiology.com



Constraints imposed by non-functional protein–protein interactions on gene expression and proteome size

Jingshan Zhang¹, Sergei Maslov² and Eugene I Shakhnovich^{1,*}

INTERACTIONS FONCTIONNELLES ET NON FONCTIONNELLES

Molecular Systems Biology 4; Article number 210; doi:10.1038/msb.2008.48
Citation: *Molecular Systems Biology* 4:210
© 2008 EMBO and Nature Publishing Group All rights reserved 1744-4292/08
www.molecularsystemsbiology.com



Constraints imposed by non-functional protein–protein interactions on gene expression and proteome size

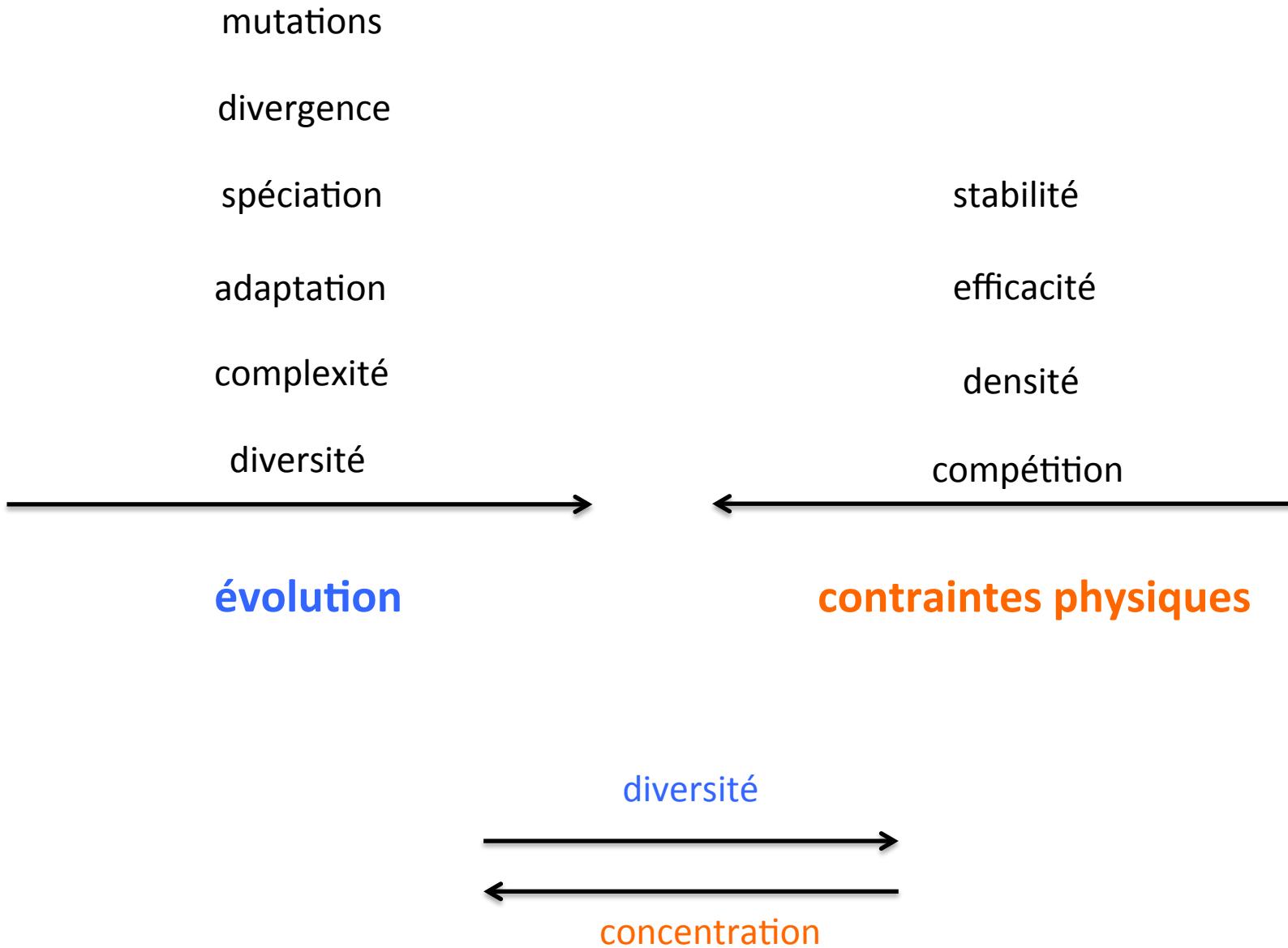
Jingshan Zhang¹, Sergei Maslov² and Eugene I Shakhnovich^{1,*}

- effet des interactions non-fonctionnelles (InF) sur les interactions fonctionnelles (IF)
- inhérentes à la grande densité de macromolécules dans la cellule
- astuce pour réduire les InF : réduire la concentration de chaque constituant de la cellule mais pas trop !
- solution : réduire la diversité des constituants & augmenter l'affinité des interactions fonctionnelles !

Dans quelle mesure, les InF affectent l'efficacité des interactions fonctionnelles ?

Dépend de la diversité du protéome & de la concentration de chaque composant de la cellule.

INTERACTIONS FONCTIONNELLES ET NON FONCTIONNELLES



INTERACTIONS FONCTIONNELLES ET NON FONCTIONNELLES

Principe : comparaison des concentrations de IF, InF et protéines monomériques

Astuce : estimation des énergies de liaison et de la distribution des InF à partir d'expériences Y2H

Hypothèses de départ :

énergie des IF identiques

énergies de InF identiques

concentration des composants identiques $C_i = [i] + [ii'] + [iR]$

$$[iR] = \frac{[i][R]}{C_0 \exp(E_n/kT)}$$

$$[ii'] = \frac{[i][i']}{C_0 \exp(E_s/kT)}$$

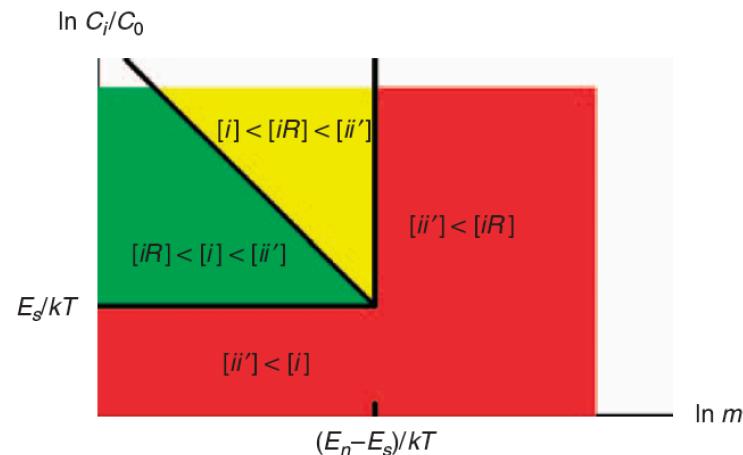


Figure 1 The conceptual illustration of possible states of a protein in a compartment of a living cell. The green, yellow and red regions represent the 'safe zone', the 'dangerous zone' and the 'dead zone', respectively. The boundaries between them are given by Equations (3–5).

INTERACTIONS FONCTIONNELLES ET NON FONCTIONNELLES

Modèle physique plus réaliste :

- Inf majoritairement faîtes de contacts hydrophobes
modèle d'énergie d'interaction pour les InF : $E = E_i + E_{ij} + \Delta G_{(0)}$ Janin 1995
(E_i, E_j = « stickiness de i et j et $\Delta G(0)$ perte d'entropie après liaison)
- estimation des paramètres des modèles d'énergie pour Inf à partir des données de Y2H

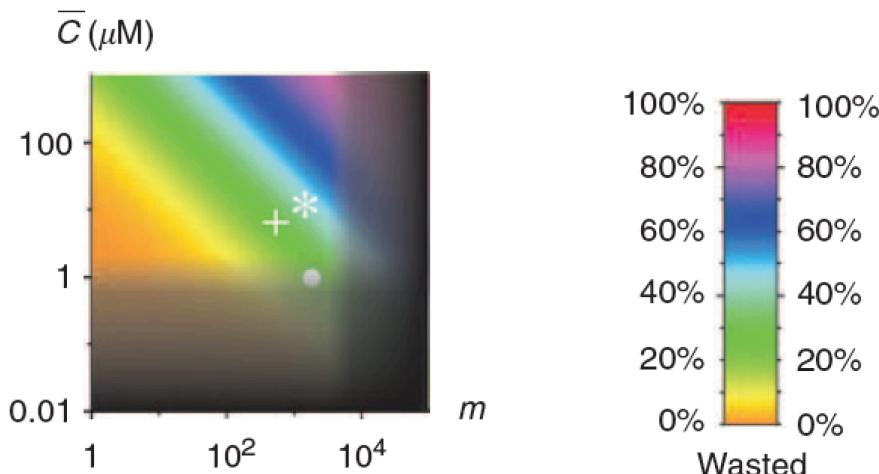


Figure 3 The phase diagram for baker's yeast. The area in shade is the 'dead zone'. Its boundaries, defined by Equations (13) and (15), are blurred to indicate they are crossover rather than sharp transitions. The colours indicate the average fraction of proteins tied up inside non-functional complexes in the yeast cytoplasm as defined in Equation (12). The white circle shows the \bar{C} and m for a group of proteins coexpressed and colocalized in the yeast cytoplasm, whereas the white star and cross represents these parameters for the cell nucleus and mitochondria.

limites : $[ii'] > [i]$ & $[ii'] > [iR]$

contraintes sur :

- la concentration des composants &
- la diversité des composants

INTERACTIONS FONCTIONNELLES ET NON FONCTIONNELLES

autre solution ?

INTERACTIONS FONCTIONNELLES ET NON FONCTIONNELLES

autre solution ?

contraintes spatio-temporelles

CARACTERISATION DES INTERFACES PROTEIQUES

doi:10.1016/j.jmb.2010.09.028

J. Mol. Biol. (2010) 403, 660–670



Contents lists available at www.sciencedirect.com

Journal of Molecular Biology

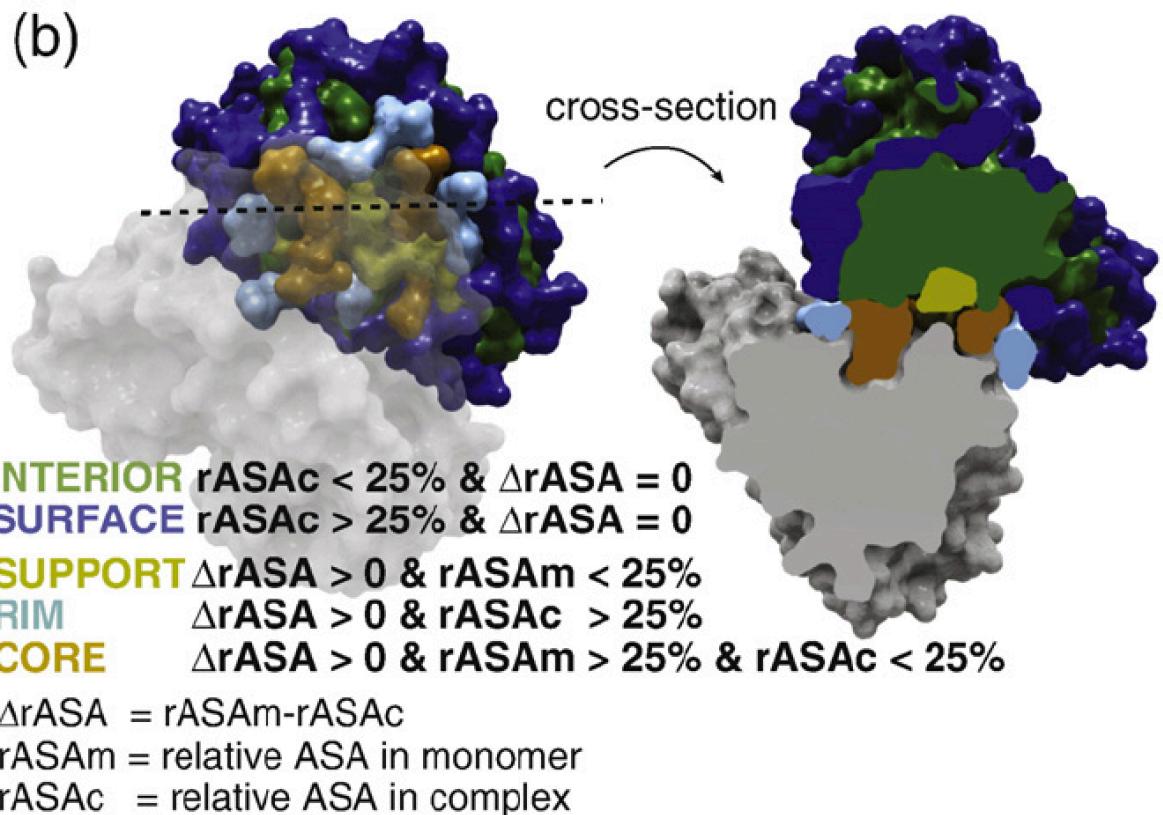
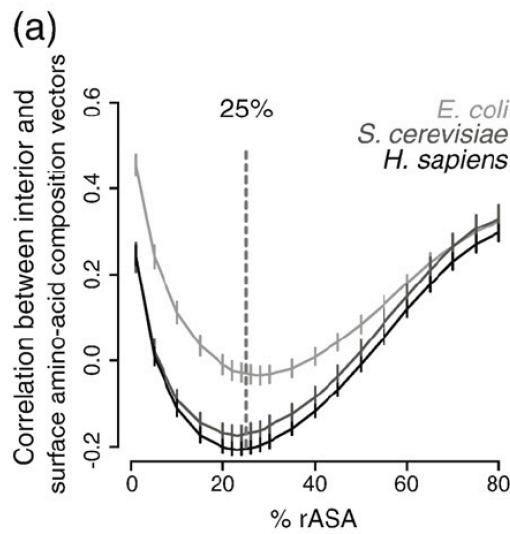
journal homepage: <http://ees.elsevier.com/jmb>



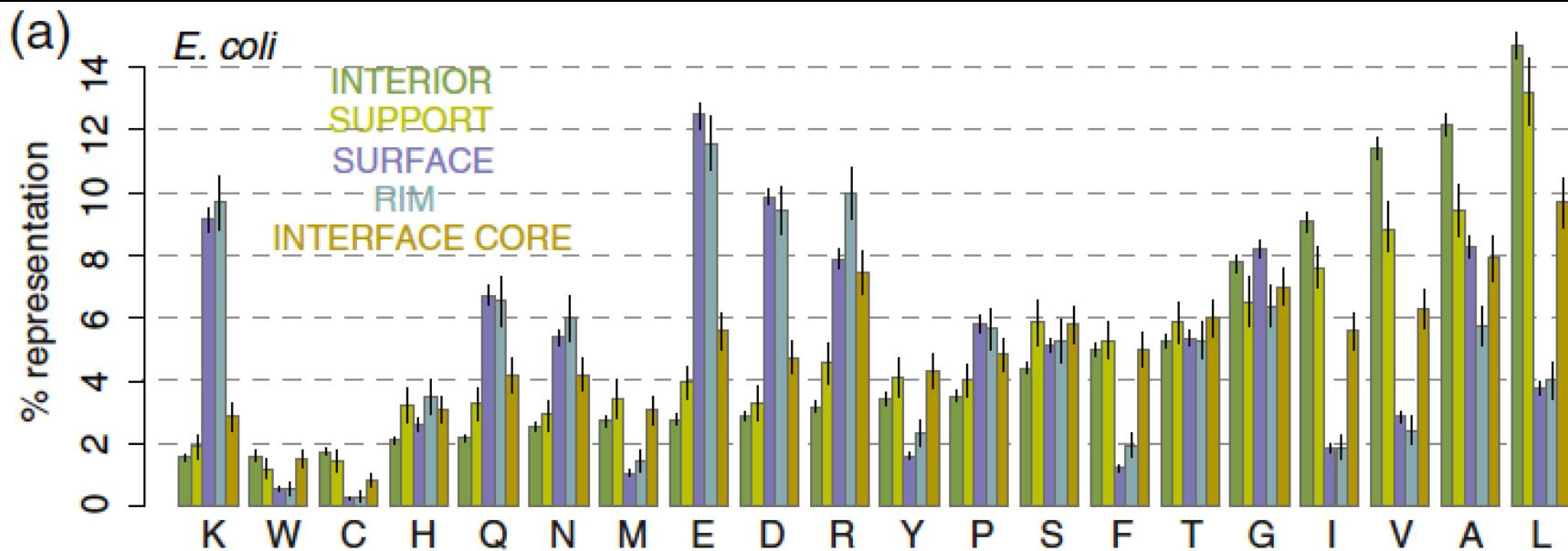
A Simple Definition of Structural Regions in Proteins and Its Use in Analyzing Interface Evolution

Emmanuel D. Levy

CARACTERISATION DES INTERFACES PROTEIQUES

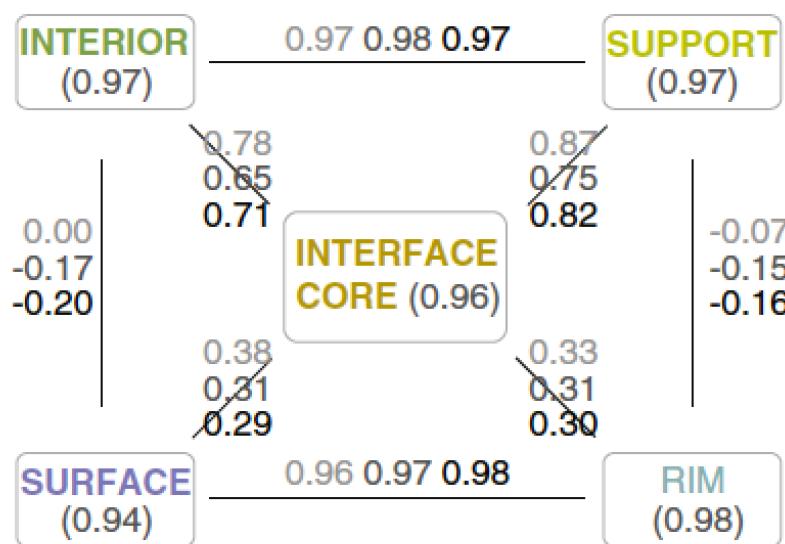


CARACTERISATION DES INTERFACES PROTEIQUES



(b) *E. coli S. cerevisiae H. sapiens*

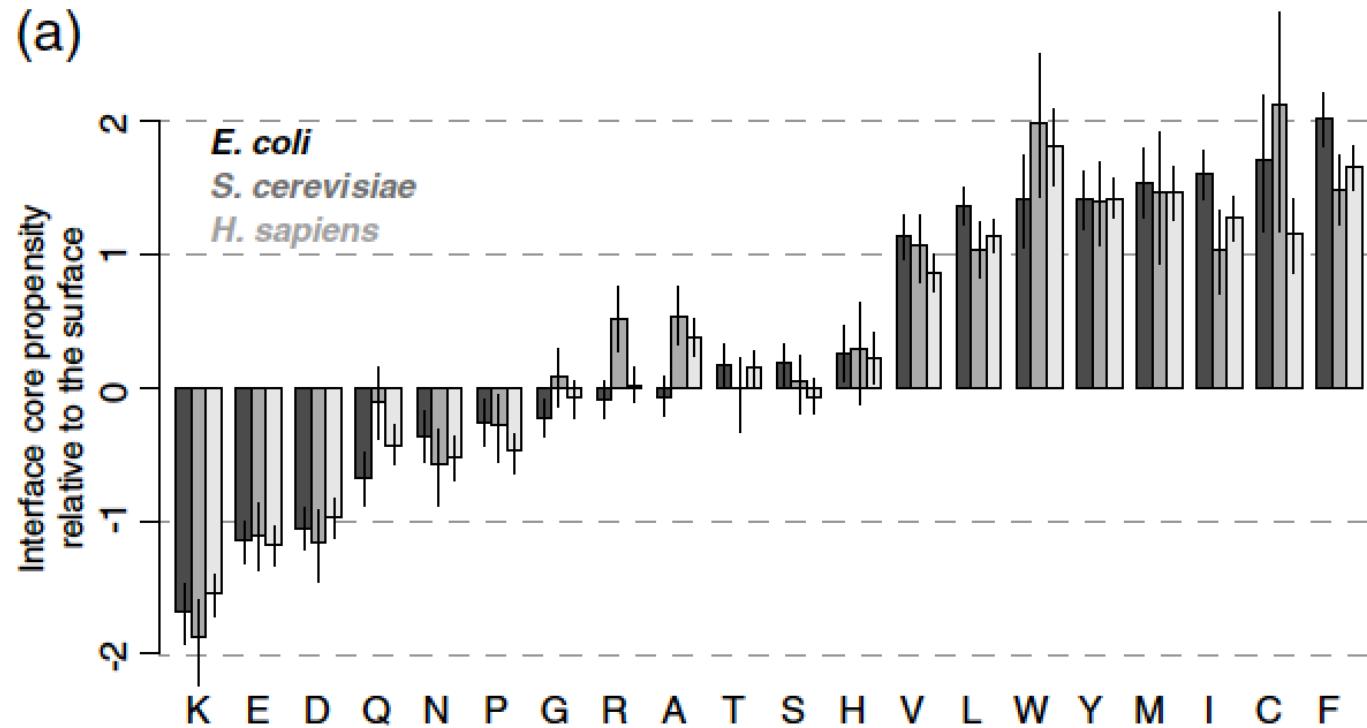
Interface
 - ≈ 28 aa
 - 10 core
 - 8 support
 - 10 RIM



Levy JMB 2010

évolution d'une nouvelle interface requiert l'émergence d'un nouveau « core » seulement !

CARACTERISATION DES INTERFACES PROTEIQUES

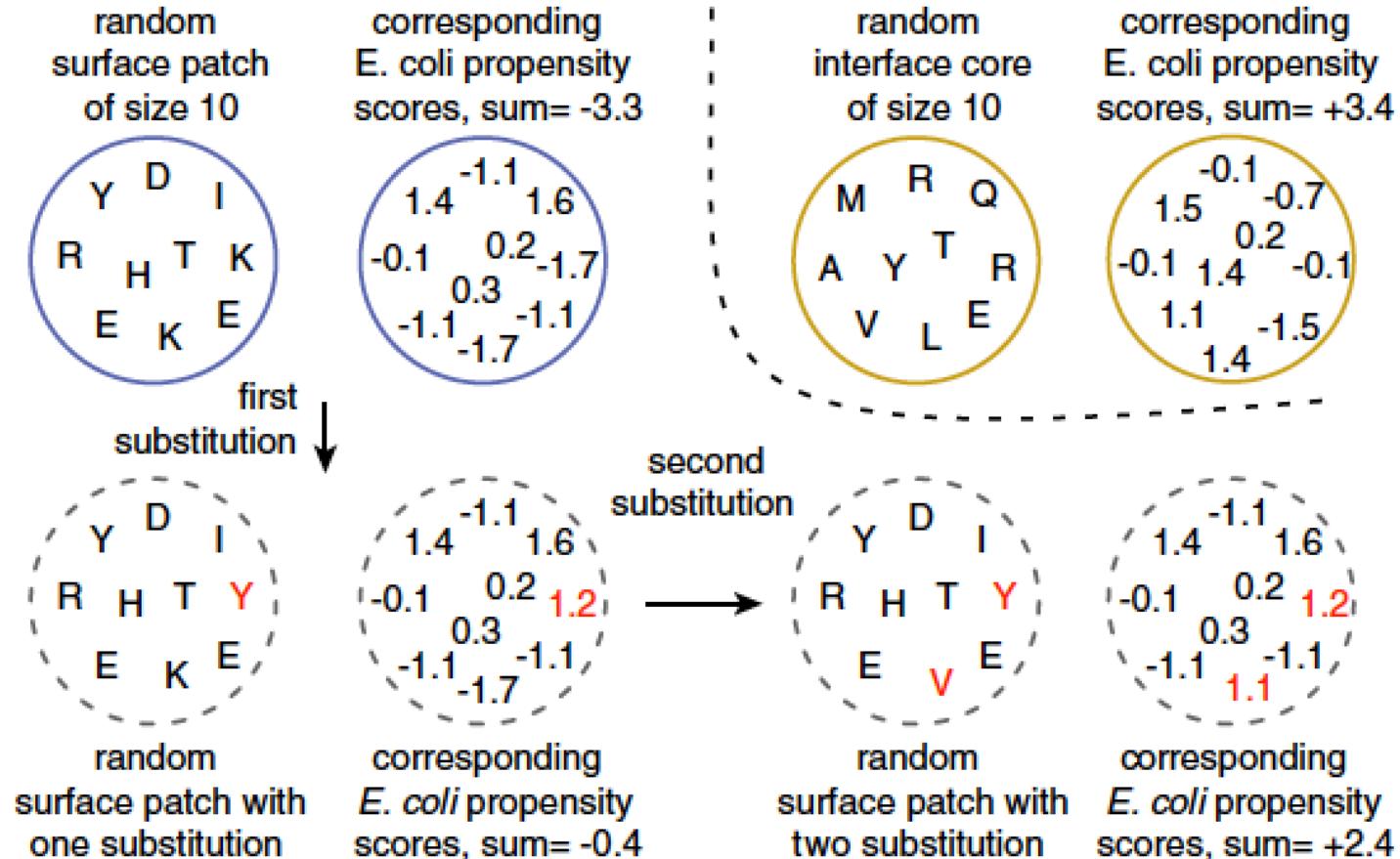


Levy JMB 2010

CARACTERISATION DES INTERFACES PROTEIQUES

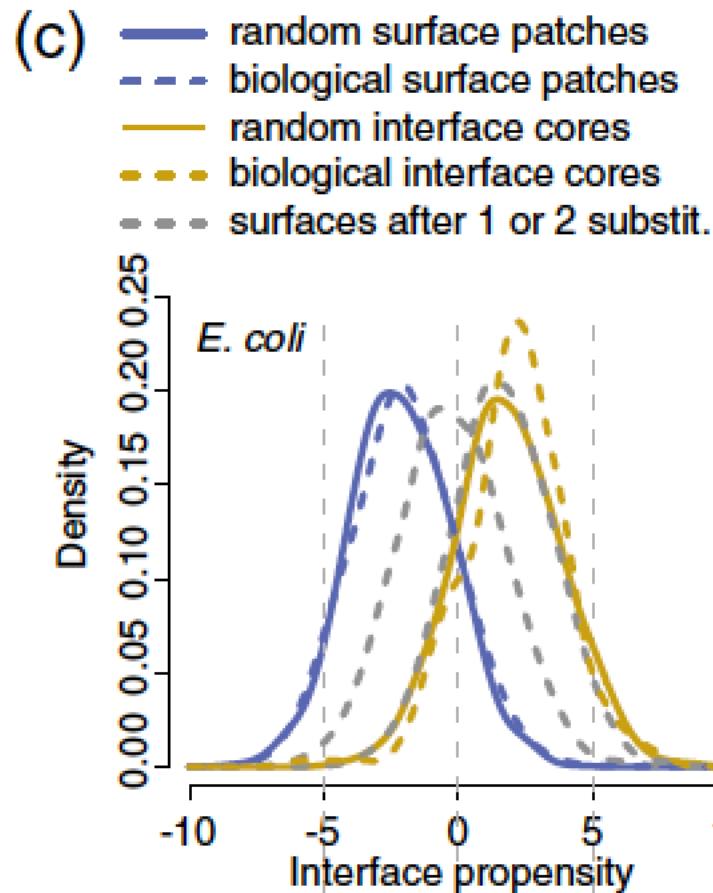
Quelle est la distance en terme de substitutions séparant un patch de surface d'un patche de « core » ?

(b)



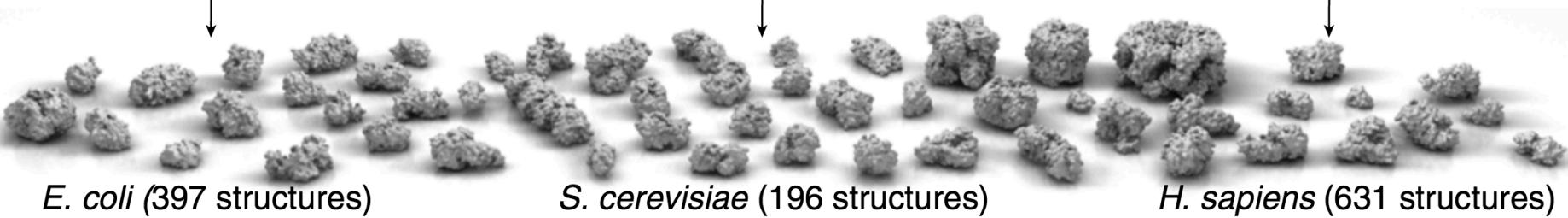
CARACTERISATION DES INTERFACES PROTEIQUES

Quelle est la distance en terme de substitutions séparant un patch de surface d'un patch de « core » ?



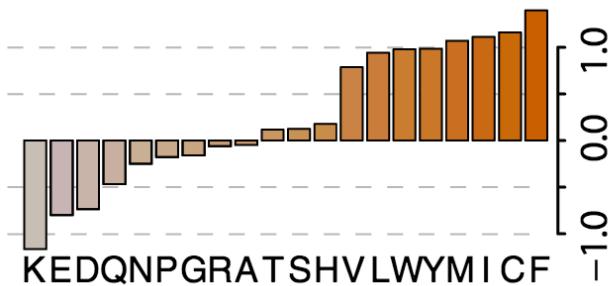
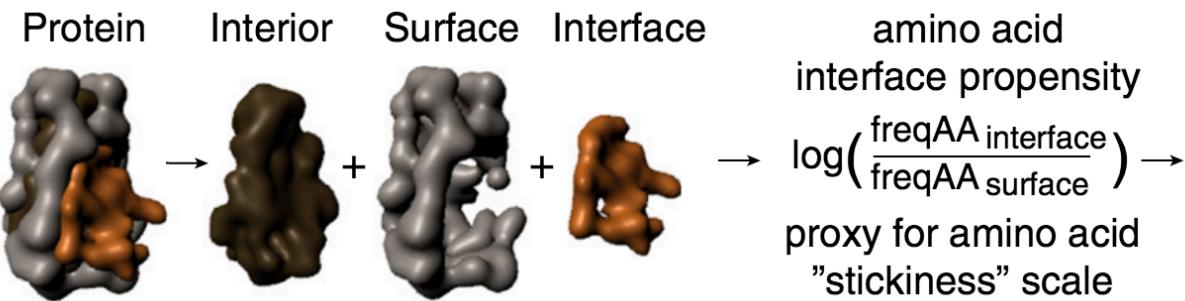
EVOLUTION DES SURFACES PROTEIQUES

Projection of protein abundance and evolutionary information onto structures



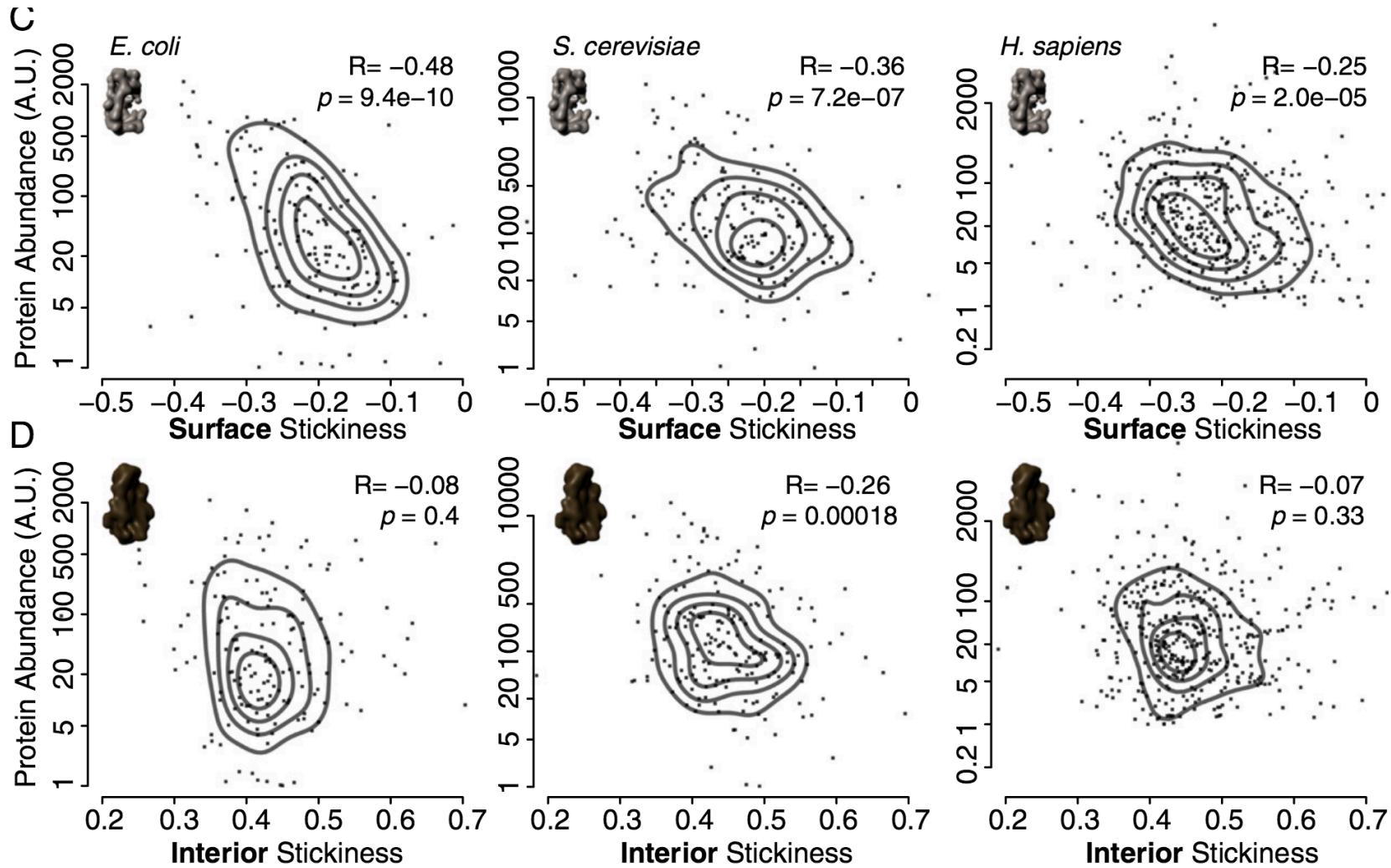
Levy et al, PNAS 2013

CARACTERISATION DES SURFACES PROTEIQUES



Levy et al, PNAS 2013

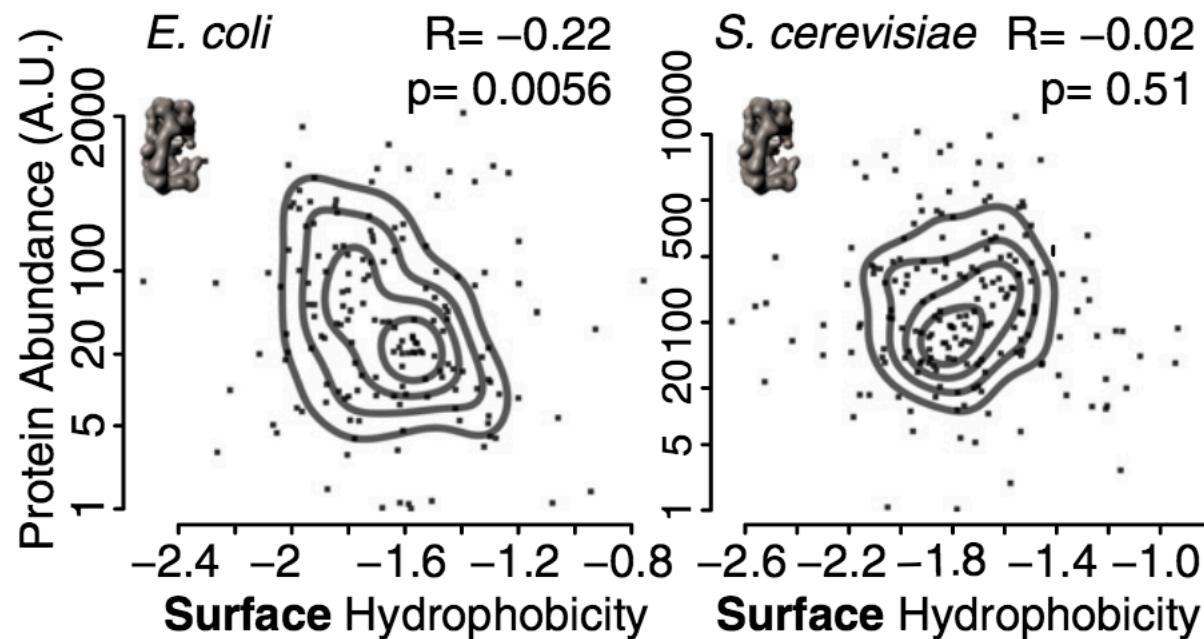
CARACTERISATION DES SURFACES PROTEIQUES



Levy et al, PNAS 2013

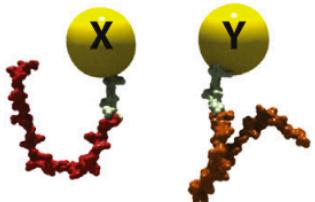
les protéines les plus abondantes sont moins « sticky » que les autres

CARACTERISATION DES SURFACES PROTEIQUES



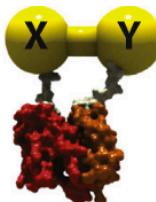
« A SPY IN THE CELL »

A *X & Y spatially far apart*



unfolded **F[1,2]** and **F[3]** fragments
no growth under methotrexate (Mtx)

X & Y spatially close



refolded **DHFR**
growth under Mtx

B

X = full length YFP (neutral protein in yeast)

Y = yeast proteins $P(i)$, $i=1 \dots 4804$

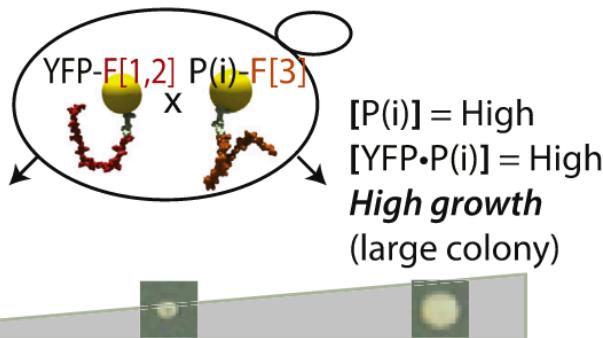
$$[YFP \cdot P(i)] = K_a (YFP \cdot P(i)) * [YFP] * [P(i)]$$

if $K_a(YFP \cdot P(i)) \sim \text{constant}$, and $[YFP] \sim \text{constant}$

then $[YFP \cdot P(i)] \sim [P(i)]$

C

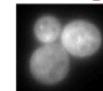
$[P(i)] = \text{Low}$
 $[YFP \cdot P(i)] = \text{Low}$
Low growth
(small colony)



$[P(i)] = \text{High}$
 $[YFP \cdot P(i)] = \text{High}$
High growth
(large colony)

D

YFP-F[1,2]



x
mating

P(1)-F[3]



P(4804)-F[3]



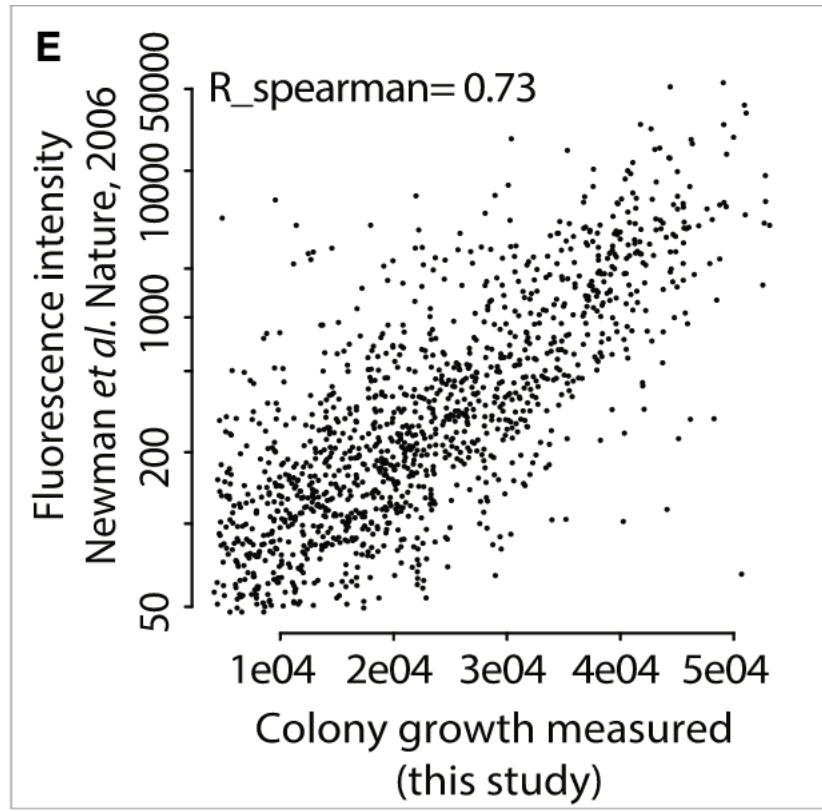
diploid selection
methotrexate selection →



Levy et al, Cell Report 2014

L'agent rencontre en moyenne 2000 protéines !

« A SPY IN THE CELL »



la fréquence de rencontre entre l'agent et une protéine dépend de la concentration de la protéine en question

Levy et al, Cell Report 2014

CONSEIL DU JOUR

Lentement, je suis pressé(e)