

Action Color MEAT

Gestion et valorisation des connaissances dans le cadre d'une Mémoire d'Expériences sur l'Analyse du Transcriptome

Résumé:

L'émergence de la génomique fonctionnelle est récente, et découle de la réalisation du séquençage de plusieurs génomes entiers, dont le génome humain. Une activité importante consiste maintenant à définir les fonctions associées à chacun des gènes identifiés et à préciser les réseaux de relations existant entre eux. Parmi les approches expérimentales permettant de réaliser cette tâche, l'une des plus prometteuses correspond aux biopuces d'ADN, qui permet de quantifier simultanément l'expression de plusieurs milliers de gènes dans un échantillon.

Poursuivant l'effort entrepris depuis 2 ans à l'IPMC de Sophia Antipolis, où une plate-forme CNRS/INRA produit et analyse des biopuces d'ADN, et auquel l'INRIA est associée à travers la mise à disposition d'un Ingénieur Associé (Hélène Prieto), nous proposons de mettre en rapport les données expérimentales déjà générées sur la plate-forme de Sophia Antipolis par la technique des biopuces avec le corpus de connaissances déjà existant (disponible sous la forme d'articles scientifiques répertoriés –cf par exemple : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez/>). Pour ce faire, nous proposons de développer une architecture logicielle permettant de conserver la trace de toutes les manipulations impliquant les biopuces d'ADN, ainsi qu'une méthode permettant la capitalisation et la valorisation des connaissances générées au cours des expériences. Plus spécifiquement le projet se propose de concevoir **MEAT**, une Mémoire d'Expériences sur l'Analyse du Transcriptome. La modélisation et la matérialisation de MEAT reposera principalement sur les technologies de l'ingénierie des connaissances et du Web sémantique.

Ce projet associera : (a) l'IPMC qui dispose d'une expertise dans le domaine des biopuces d'ADN et qui fournira le cadre d'application, (b) le projet ACACIA qui dispose d'une expertise en matière de mémoire d'entreprise et de travail collaboratif, (c) l'I3S qui dispose d'une expertise dans le domaine des bases de données appliquées à la biologie et dans les technologies des serveurs Web.

A court terme, nous souhaitons mettre en place des outils de diffusion et d'exploitation de la technologie des biopuces d'ADN accessibles à tous les chercheurs de la région PACA. A plus long terme, nous souhaitons participer à la mise en place d'outils nationaux, ce qui pourra se faire à travers le renforcement de liens avec le projet GenoStar (François Rechenmann, INRIA Grenoble), ou à travers une participation au réseau des génopôles (auquel le laboratoire de Pascal Barbry a été récemment rattaché, et au sein duquel il assume la fonction de responsable national pour le transcriptome).

Ce projet jette les bases d'une coopération scientifique forte entre trois laboratoires de la région (INRIA Sophia, IPMC et I3S) dans un domaine stratégique pour l'INRIA : l'informatique appliquée à la biologie. Il représente pour le projet ACACIA une occasion idéale d'appliquer et de diffuser des travaux de recherches précédemment effectués.

Mots clefs: Mémoire d'expériences, Puces ADN, Transcriptome, Génomique, Ingénierie des Connaissances, Recherche d'information, Technologies du Web sémantique (XML, RDF).

1. Description thématique de la coopération:

Thème: Gestion et valorisation des connaissances dans le cadre d'une mémoire d'expériences sur l'analyse du transcriptome.

Durée: Un an

1.1 Description de la problématique

La technologie des biopuces d'ADN mise en place sur le site de Sophia Antipolis à l'IPMC permet de quantifier simultanément l'expression de plusieurs milliers de gènes dans une cellule. La complexité du vivant peut ainsi être projetée dans un espace mesurable sur lequel les conséquences du développement d'une pathologie, d'un traitement à l'aide d'un agent pharmacologique, ou d'une manipulation biologique peuvent être étudiées par des analyses mathématiques ou statistiques.

A la différence de tous les autres projets actuellement développés en France (et vraisemblablement dans le monde), qui nécessitent l'utilisation d'une biopuce par organisme (c'est-à-dire une biopuce humaine, une biopuce souris, etc.), l'une des originalités du projet développé sur le site provient de la possibilité d'utiliser le même détecteur chez plusieurs espèces mammifères (l'homme, la souris, le chien, déjà testés, mais aussi les grands mammifères d'intérêt économique – vache, cochon, mouton, ?). En permettant une comparaison directe sur la même sonde, cette approche semble à ce jour la plus efficace pour permettre des approches de physiologie comparée, sur lesquelles sont basées la plupart des stratégies d'étude physiologique courantes.

Les applications de la technologie des biopuces sont extrêmement nombreuses. Celles qui sont envisagées à court terme sur le site de Sophia Antipolis sont :

- la recherche de gènes différentiellement exprimés lors de traitements pharmacologiques, ou lors de situations physiologiques particulières (infection par des bactéries, inactivation spécifique d'un gène, etc.);
- le diagnostic clinique (mise en évidence ou classification de cancers permettant d'envisager des approches curatives mieux adaptées, en fonction des particularités génétiques du patient –pharmacogénomique–);
- la recherche de profils d'expression associés de façon spécifique à des médicaments, afin d'accélérer la détermination des cibles pharmacologiques de nouvelles molécules et de mettre plus rapidement en évidence leur toxicité.

L'IPMC dispose d'une base d'expériences sur les biopuces d'ADN totalisant environ deux cent cinquante expériences sur à peu près mille sondes. Cette collection va rapidement augmenter du fait de : (1) l'ouverture de la plate-forme à des projets hors IPMC, qui va accélérer la production de nouvelles expériences (~300/an en 2001 ; ~1000/an en 2002, augmentation supplémentaire prévue en 2003, mais non encore chiffrée) ; (2) l'augmentation du nombre de gènes sur la biopuce (3500 sondes au courant du premier trimestre 2002 ; (3) utilisation de biopuces « pangénomiques » couvrant une large fraction du génome et comportant >10.000 sondes différentes. Les données associées à ces expériences, actuellement stockées sous forme de fichiers hétérogènes (word pour les descriptifs d'expériences biologiques, tif pour les images, excel pour les résultats) sont actuellement en cours de migration vers la base MEDLAB, mise en place depuis un an par Hélène Prieto. MEDLAB a été établie selon les spécifications émises par le consortium MAGE-ML (issu du regroupement de deux propositions XML faites à l'OMG par Rosetta –GEML– et par le consortium MGED).

L'activité du biologiste lors d'une expérience exploitant la technologie des biopuces d'ADN peut être décomposée en trois tâches principales:

1. L'expérimentation :
 - expérimentation biologique (préparation de l'échantillon à tester, extraction des ARN, etc.) ;
 - expérimentation spécifique avec la biopuce (marquage et hybridation de l'ARN sur la biopuce, quantification de la lame) ;
2. La validation de ces résultats:
 - à travers une recherche bibliographique ;
 - par comparaison avec des données antérieures ;
3. L'interprétation des résultats d'expériences : en mettant en rapport les variations observées avec les manifestations biologiques connues associées à la manipulation.

Les besoins, liés à cette activité, sont les suivants :

1. **Aide à l'expérimentation.** Le souci de chaque biologiste utilisateur des biopuces est de définir une biopuce « idéale », qui contiendrait tous les gènes directement nécessaires à son étude. Une fois une telle biopuce définie *in silico*, il conviendrait d'ajouter à la biopuce en production tout ou partie des sondes manquantes de façon à maximiser le taux de satisfaction des différents utilisateurs de la biopuce. Pratiquement, la production serait initiée à partir du moment où un index de demande, fonction de la qualité et du nombre de laboratoires demandeurs, dépasserait un certain seuil. Par rapport à une construction de biopuces basée sur la recherche systématique de tous les gènes situés physiquement sur un morceau donné de chromosome, cette méthodologie permet à un laboratoire spécialiste des enzymes de contribuer à la construction de la biopuce en sélectionnant tous les gènes importants en enzymologie, à un autre laboratoire, spécialiste des canaux ioniques, de sélectionner des gènes importants en électrophysiologie, etc? Ce type d'approche, agrégatif, permet d'augmenter la puissance de la biopuce. Si cette élaboration est combinée à la capture de quelques informations utiles sur les gènes sélectionnés, il est même possible d'enrichir la base de données stockant les informations sur les demandes d'informations provenant des meilleurs spécialistes de chaque discipline. Un dernier avantage de cette approche est la possibilité de lancer une partie de la production en fonction des capacités de production du site (le coût de production d'une biopuce de 1000 gènes n'étant pas le même que celui d'une biopuce de 10000 gènes). Le serveur MEDIANTE (<http://medlab.ipmc.cnrs.fr:5440/mediante/>) mis en place au niveau de l'IS par l'équipe de Philippe Roussel vise à réaliser cette tâche. Il permet à ce jour de consulter les informations sur les sondes déjà en production ou en cours d'étude. Les informations sont accessibles par mot clé et/ou par référence en utilisant des informations provenant des principales bases de données publiques (LocusLink – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink> –, UniGene – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene> –, Ensembl – <http://www.ensembl.org> –, HUGO (<http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/> –, GENATLAS – <http://www.citi2.fr/GENATLAS/> –).

Les demandes des utilisateurs sont exprimées *via* un ou plusieurs critère(s) de sélection (identificateur LocusLink, mot-clé,?). Une liste des réponses acceptables est renvoyée à l'utilisateur qui valide alors toute ou partie de la liste, qui constitue la « biopuce idéale de l'utilisateur X ». La comparaison entre la liste des demandes et la liste des sondes disponibles permet alors d'établir : le nombre de sondes répondant aux critères de recherche ;

Des statistiques globales doivent alors permettre de déterminer :

- les niveaux de consultation pour chaque gène ;
- le taux de satisfaction vis à vis de la requête (nombre de sondes disponibles / nombre de gènes demandés) ;
- la séquence et les caractéristiques de chaque sonde (analyse de BLAST, CLUSTAL, ? entre la sonde et les séquences voisines) ;

2. **Aide à la validation des résultats expérimentaux.** Une fois l'expérience biologique effectuée, une partie seulement des modifications observées (gènes induits ou réprimés) peut être expliquée par le modèle postulé initialement par le biologiste. Son souci est donc de relier les données expérimentales nouvelles générées par l'expérience aux informations contenues dans les sites de références tels que les sites NCBI (site américain sur le génome, regroupant des sites d'annotation du génome –LocusLink, UniGene, OMIM, HomoloGene,?–, de bibliographie –PubMed–, ?), ou des sites plus spécifiques, produisant des informations sur l'expression spécifiques des gènes dans tel ou tel tissu (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SAGE>). Au cours de cette activité, le biologiste fait une recherche d'information sur un site donné, en utilisant le nom adéquat (RefSeq, GO, etc.) du gène qui l'intéresse, et récupère de façon plus ou moins systématique toute l'information concernant le gène étudié. Le but étant d'établir ce qui a été publié à ce jour sur un gène donné, sur les interactions que ce gène pourrait avoir avec un autre, sa contribution à une fonction moléculaire, etc... Ce type d'information une fois trouvé, est utilisé pour valider les résultats d'expériences, c'est-à-dire pour définir les profils d'expression qui sont cohérents avec les données privées (recherche d'information dans la base des expériences) ou de la littérature (recherche d'information dans les bases distantes).
3. **Aide à l'interprétation des résultats d'expériences.** Au vu des résultats expérimentaux, le biologiste cherche à identifier des relations entre gènes (même comportement, participation à un même phénomène ou un phénomène lié au phénomène principal, mêmes fonctions biologiques, intervention dans une pathologie etc.) et les relations entre expériences (validation ou non des expériences ultérieures, etc.). Une fois les expériences réalisées, un certain nombre de gènes sont identifiés pour leur activation ou leur inhibition. Ce processus permet de répondre aux questions suivantes :
 - quels nouveaux gènes serait-il intéressant d'ajouter pour compléter l'étude (codant pour des protéines en « interaction » avec des gènes affectés par le traitement) ?
 - quelles autres expériences n'impliquant pas la technologie des biopuces seraient nécessaires pour renforcer les conclusions des expériences réalisées ?
 - quelles sont les conclusions de l'expérience en cours?

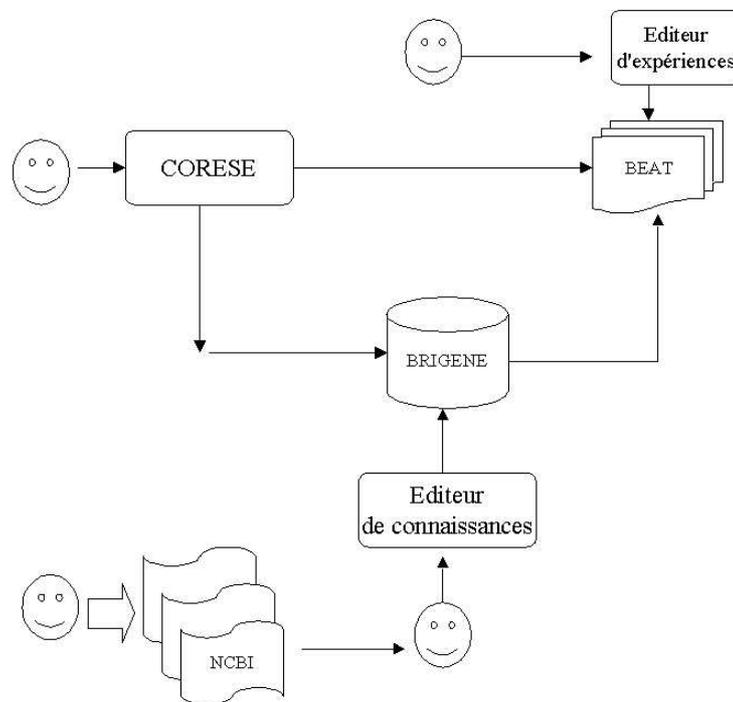
1.2 Cadre général des travaux

D'un point de vue technique, le cadre général de nos travaux sera celui d'une **mémoire d'expériences pour l'analyse du transcriptome : MEAT**. MEAT sera constituée des composantes suivantes :

1. **Une base d'expériences pour l'Analyse du Transcriptome (BEAT).** BEAT reposera sur les bases de données MEDLAB et MEDIANTE qui stockeront les expériences de l'IPMC. Ces bases sont écrites en PostGreSQL . Un système d'annotations en RDF permettra d'enrichir la gestion et l'exploitation des bases. Des développements de format d'échange en XML seront entrepris, de sorte que les travaux d'ACACIA sur le Web sémantique puissent être directement utilisés. BEAT sera constituée des éléments suivants: les expériences et l'interprétation de leur résultats décrits sous la forme de documents XML, d'annotations de ces expériences décrites en RDF, d'une ontologie dédiée aux expériences décrite en RDFS et des résultats d'expériences décrits sous la forme de base de données relationnelles.
2. **Une base des résultats de recherche d'information (BRIGENE)** sur les sites Web les plus utilisés dans le cadre de cette application (REFSEQ, HUGO, LOCUSLINK, MEDLINE, ENSEMBL, OMIM). L'exploitation de cette base constituera une mémoire de recherche d'information dont le but sera de capitaliser les informations (théoriques) trouvées sur ces sites afin de pouvoir les mettre à disposition aux autres membres de la communauté. Ces informations porteront dans un premier temps sur les gènes, leurs fonctions biologiques, leurs interactions avec d'autres gènes, leur participation directe ou indirecte à certains phénomènes biologiques, leur comportements vis à vis de traitements chimiques etc. Le modèle de connaissance de cette base

pourra éventuellement exploiter l'ontologie Gene Ontology, une ontologie qui couvre les gènes, les processus biologiques et les composants cellulaires (et pourrait être représentée en RDF).

3. **Le moteur de recherche sémantique CORESE pour l'exploitation de BEAT et de BRIGENE.** L'exploitation de BEAT se fera à l'aide de CORESE et visera à assister la recherche d'information dans la base d'expériences ainsi que l'interprétation des résultats d'expériences. La recherche d'information se fera à la fois dans la base d'expériences et la base de résultats de recherche d'information. La recherche d'information dans BRIGENE se fera à l'aide de CORESE et apportera une aide à la validation des résultats expérimentaux.
4. **Un éditeur d'expériences.** Les connaissances relatives à l'interprétation et à la validation des expériences seront les résultats finaux de recherche d'information dans BEAT+BRIGENE et BRIGENE, et seront consignées dans le modèle d'expériences. Un éditeur d'expériences basé sur ce modèle, facilitera la consignation de ces connaissances.
5. **Un éditeur de connaissances** permettra la consignation des résultats de la recherche d'information sur les sites Web (NCBI, MEDLINE, etc.). Cet éditeur permettra d'entrer de nouvelles connaissances dans la base BRIGENE.



Architecture de MEAT

L'objectif de conception et de gestion de cette mémoire (capitalisation, partage, diffusion) est de permettre d'accroître l'efficacité des membres de cette communauté, et ainsi de faciliter l'implantation de la technologie des puces ADN dans le milieu académique.

La conception de cette mémoire soulève les problèmes de recherche suivants:

- Quelles aides méthodologiques et logicielles peut-on apporter pour la capitalisation et la valorisation des connaissances dans le contexte de MEAT ?

- Quelle architecture générique peut-on proposer pour la conception d'une mémoire de communauté?

1.3 Travaux envisagés

L'aide méthodologique et logicielle pour la capitalisation et la valorisation des connaissances au sein de MEAT pourra prendre les formes suivantes:

Pour la conception de la base d'expériences BEAT :

1. Construction de l'ontologie de la mémoire. Il s'agira de concevoir une ontologie qui reposera sur 1) une ontologie du domaine déjà créée: Gene Ontology et 2) une ontologie dédiée à l'expérimentation (on pourra se reposer sur MAGE-ML).
2. Aide à la construction de la base d'expériences. Il s'agira de concevoir un éditeur d'expériences qui permettra aux biologistes de publier leurs expériences selon le format XML.
3. Aide à l'annotation des expériences. Il s'agira de proposer un moyen d'annoter semi automatiquement les expériences décrites dans la base d'expériences en exploitant les techniques de langage naturel. On visera l'annotation des descriptions d'expériences ainsi que l'annotation de l'interprétation des résultats de l'expérience par un biologiste donné. Ce même biologiste validera les annotations proposées par le système.
4. Aide à la valorisation des connaissances de la mémoire. Il s'agira de proposer des moyens pour aider la détection des relations entre expériences formalisées (par exemple par l'exploitation de règles d'inférence) . La valeur ajoutée se fera par le biais de la synthèse de ces relations.

Pour la conception de la base des résultats de recherche d'information BRIGENE

1. Proposition d'une ontologie dédiée aux sites NCBI, REFSEQ, HUGO, LOCUSLINK, MEDLINE, ENSEMBL, OMIM
2. Aide à la consignation des résultats pertinents de recherche d'information , ces résultats seront annotés par l'auteur de la recherche d'information.
3. Aide à la valorisation des connaissances de la mémoire : la valeur ajoutée se fera par la synthèse des résultats de recherche d'information.

L'IPMC apportera :

- Son expertise dans le domaine des puces ADN, cette expertise sera vitale à la réussite de ce projet.
- Un cadre d'application pour l'adaptation, la mise en œuvre et l'expérimentation de méthodes et outils relatifs à la gestion des connaissances dans le contexte d'une mémoire d'expériences en biologie.
- Son expérience dans le domaine de la recherche d'informations en biologie. L'IPMC sera à même d'identifier les besoins, de proposer des fonctionnalités, et d'évaluer l'utilisation et l'intérêt de la mémoire d'expériences.

ACACIA apportera :

- Son savoir faire en matière de mémoire d'entreprise et de travail collaboratif qui sont des thématiques de recherches centrales au projet. ACACIA a beaucoup travaillé sur la gestion des points de vue, la mémoire de projet, la construction d'ontologies et les technologies du Web sémantique.

- Son moteur de recherche sémantique : CORESE qui est actuellement utilisé dans plusieurs projets de collaboration d'ACACIA: CoMMA, ESCRIRE et SAMOVAR
- Son expérience dans le domaine de la recherche d'information dans des publications sur les gènes, via ses travaux dans ESCRIRE.

L'I3S apportera :

- Son expertise dans le domaine des bases de données et de l'algorithmique appliquées à la biologie.
- Son savoir-faire dans l'utilisation des technologies client-serveur pour la mise en place d'applications sur le WEB

Le premier objectif de ce projet coopératif, est de réaliser une étude de faisabilité de MEAT. Cette étude de faisabilité se fera par la conception de prototypes d'exploitation des modèles de la mémoire d'expériences et des points de vue utilisateur, pour assister la navigation et la recherche d'information, avec les mécanismes d'inférence de CORESE : exploitation des propriétés des relations (symétrie et transitivité) et de règles d'inférence.

2. Les partenaires concernés par cette proposition COLOR:

2.1 Le projet ACACIA (INRIA Sophia Antipolis, EPST)

INRIA Sophia Antipolis – Projet ACACIA
 2004 route des Lucioles – BP 93
 06902 Sophia Antipolis
 Tél: 04 92 38 77 80
 Fax: (33) 4 92 38 77 83
<http://www.inria.fr/acacia>

Le projet ACACIA vise à développer des aides méthodologiques et logicielles pour la construction et la diffusion de plusieurs type de mémoires (mémoire d'entreprise, mémoire de projet et mémoire de communauté d'intérêt). La mémoire d'expériences sur les puces ADN est vu comme une mémoire de communauté d'intérêt. Cette communauté est constituée de biologistes désireux d'avoir de l'information sur certains gènes, leurs relations avec d'autres gènes, leur niveau d'expression etc. Nous approfondissons le cas où la mémoire de communauté d'intérêt est matérialisée sous forme de documents, d'ontologies et de modèles de connaissances, avec modélisation de multiples points de vue.

Nous étudions les problèmes liés à la diffusion des connaissances à travers un serveur de connaissances via un réseau Intranet ou Internet : nous considérons le Web sémantique comme un moyen privilégié pour l'aide à la gestion des connaissances distribuées intra-entreprise ou inter-entreprises. Un serveur de connaissances permet alors la recherche d'informations dans une mémoire d'entreprise hétérogène, cette recherche étant intelligemment guidée par des ontologies ou des modèles de connaissances.

Ces travaux sont un apport à la construction d'une mémoire de communauté d'intérêt. Nous étudions l'exploitation de XML comme technologie pivot entre modélisation des connaissances et conception de la mémoire. Pour la représentation des ontologies ou des modèles de connaissances, nous nous

appuyons sur le formalisme des graphes conceptuels de Sowa et sur les langages de la galaxie XML (en particulier RDF – Resource Description Framework).

Personnes impliquées dans la coopération:

Leila Alem Leila.Alem@sophia.inria.fr 04 92 38 51 15

Rose Dieng Rose.Dieng@sophia.inria.fr 04 92 38 78 10

Alain Giboin Alain.Giboin@sophia.inria.fr 04 92 38 78 14

Olivier Corby Olivier.Corby@sophia.inria.fr 04 92 38 78 71

Références :

Rose Dieng–Kuntz, Olivier Corby, Fabien Gandon, Alain Giboin, Joanna Golebiowska, Nada Matta, Myriam Ribière. Méthodes et outils pour la gestion des connaissances : une approche pluridisciplinaire du knowledge management. Dunod, Informatique Série Systèmes d’Information, ISBN 2 10 006300 6, Novembre 2001.

Fabien Gandon. Engineering an Ontology for a Multi–Agents Corporate Memory System. In proceedings of ISMICK 2001 Eighth International Symposium on the Management of Industrial and Corporate Knowledge, Université de Technologie de Compiègne, France, pp 209–228. 22–24 October. 2001.

Olivier Corby, Rose Dieng, Cédric Hébert, A Conceptual Graph Model for W3C Resource Description Framework, Proceedings of the 8th International Conference on Conceptual Structures Logical, Linguistic, and Computational Issues, Springer–Verlag, Darmstadt, Germany, August 2000.

Alain Giboin. Conversational Remembering in Teams of Road Accident Analysts: Using a Model of Collective Memory for Designing an Organizational Memory System. *Le Travail Humain*, Tome 63, n °3/2000, 227–257, 2000.

Fabien Gandon, Rose Dieng, Olivier Corby, Alain Giboin, A Multi–Agent System to Support Exploiting an XML–based Corporate Memory Proceedings of PAKM’2000 (Practical Aspects of Knowledge Management), Basel, Suisse, Octobre 2000.

Alain Giboin. Contextual Divorces: Towards a Framework for Identifying Critical Context Issues in Collaborative–Argumentation System Design. In P. Bouquet, L. Serafini, P. Brézillon, M. Benerecetti and F. Castellani, eds. *Modeling and Using Context*, Springer–Verlag, Lecture Notes in Artificial, pp.471–474, 1999.

Olivier Corby and Rose Dieng . The WebCokace Knowledge Server. *IEEE Internet Computing*, vol. 3, n. 6, pp. 38–43, December 1999.

Rose Dieng, Alain Giboin, C. Amérgé, Olivier Corby, S. Després, L. Alpay, S. Labidi, S. Lapalut. Building of a Corporate Memory for Traffic Accident Analysis. In *AI Magazine*, Vol. 19, n.4, p. 80–100, Winter 1998.

Leila Alem. Integrated knowledge management: a Know how engineering perspective : CMIS Technical report 98/104, April 1998

Leila Alem, Pierre Marcenac. Management of workers experiences, a knowledge based approach. In proceedings of PRICAI'98, Singapore, Nov 1998.

2.2 L'IPMC

IPMC

Institut de Pharmacologie Moleculaire et Cellulaire
CNRS UMR 6097, 660 Route des Lucioles
06560 Sophia Antipolis.

Personnes impliquées dans la coopération :

Pascal Barbry barbry@ipmc.cnrs.fr 04 93 95 77 93

Hélène Prieto prieto@ipmc.cnrs.fr 04 93 95 77 90

Manal Abdel Dayem dayem@ipmc.cnrs.fr 04 93 95 77 90

Références :

Fischer H, Fukuda N, Barbry P, Illek B, Sartori C, Matthay MA. "Partial restoration of defective chloride conductance in delta F508 CF mice by trimethylamine oxide". *Am J Physiol Lung Cell Mol* 2001 281: L52–L57.

Wang J, Barbry P, Maiyar AC, Rozansky DJ, Bhargava A, Leong M, Firestone GL, Pearce D. "SGK integrates insulin and mineralocorticoid regulation of epithelial sodium transport". *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 280:F303–F313.

Ponzio, G., Turchi, L., Barbry, P. et Lamand, R. (2000) " Procédé de lésion de matériau biologique et appareil de mise en ?uvre " Brevet n° 0007688, déposé auprès de l'I.N.P.I. en date du 16/06/2000.

Lazrak A, Samanta A, Venetsanou K, Barbry P, Matalon S. "Modification of biophysical properties of lung epithelial Na(+) channels by dexamethasone". *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000. 279:C762–770.

Gaillard D, Hinnrasky J, Coscoy S, Hofman P, Matthay MA, Puchelle E, Barbry P. "Early expression of beta- and gamma-subunits of epithelial sodium channel during human airway development". *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000. 278:L177–L184.

Pascal Barbry "The Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel : structure and function of a key molecule for salt homeostasis", in *Molecular Genetics of Hypertension*, Dominiczak, Connell and Soubrier Eds, BIOS Scientific Publishers, 1999.

Kretz O, Barbry P, Bock R, Lindemann B. "Differential expression of RNA and protein of the three pore-forming subunits of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel in taste buds of the rat". *J Histochem Cytochem*. 1999. 47:51–64.

Sylvie Coscoy, Pascal Barbry "The ENaC/Deg family of cation channels", in *Molecular Insights into Ion Channel Biology in Health and Disease*, Maue Editor, ELSEVIER, in press.

2.3 L'I3S

Laboratoire I3S, UMR 6070
650 Route des Colles, BP 145
Sophia Antipolis Cedex

Personne impliquée dans la coopération :

Philippe Roussel roussel@essi.fr 04 92 96 51 21

Références :

Philippe Roussel. *MEDIATE* : Un système d'échange et de publication d'informations expérimentales en biologie concernant le transcriptome. Spécifications. Oct 2001. *Pub. Interne I3S*
<http://medlab.ipmc.cnrs.fr:5440/mediate>.