



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2007

Chaire d'Immunologie Moléculaire

La naissance de l'immunologie systémique

7 mars	17H00	Qu'est ce que la biologie systémique ?
	18H00	Les outils de la biologie systémique.
14 mars	17H00	Les concepts de la biologie systémique.
	18H00	La robustesse dans les systèmes biologiques.
21 mars	17H00	Qu'est-ce que l'immunologie systémique?
	18H00	Conférence d'Ana Cumano, Prix Lacassagne 2005 « Développement des cellules hématopoïétiques chez l'embryon ».
28 mars	17H00	Les outils de l'immunologie systémique.
	18H00	Conférence d'Ana Cumano, Prix Lacassagne 2005 « Développement des précurseurs lymphoïdes dans le foie fœtal et dans la moelle osseuse » .
4 avril	17H00	Quelques résultats d'immunologie systémique.
	18H00	Enjeux et avenir de l'immunologie systémique.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2007

La naissance de l'immunologie systémique

- I. Qu'est ce que la biologie systémique ?**
- II. Les outils de la biologie systémique.**
- III. Les concepts de la biologie systémique.**
- IV. La robustesse dans les systèmes biologiques.**
- V. Qu'est-ce que l'immunologie systémique ?**
- VI. Les outils de l'immunologie systémique.**
- VII. Quelques résultats d'immunologie systémique.**
- VIII. Enjeux et avenir de l'immunologie systémique.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

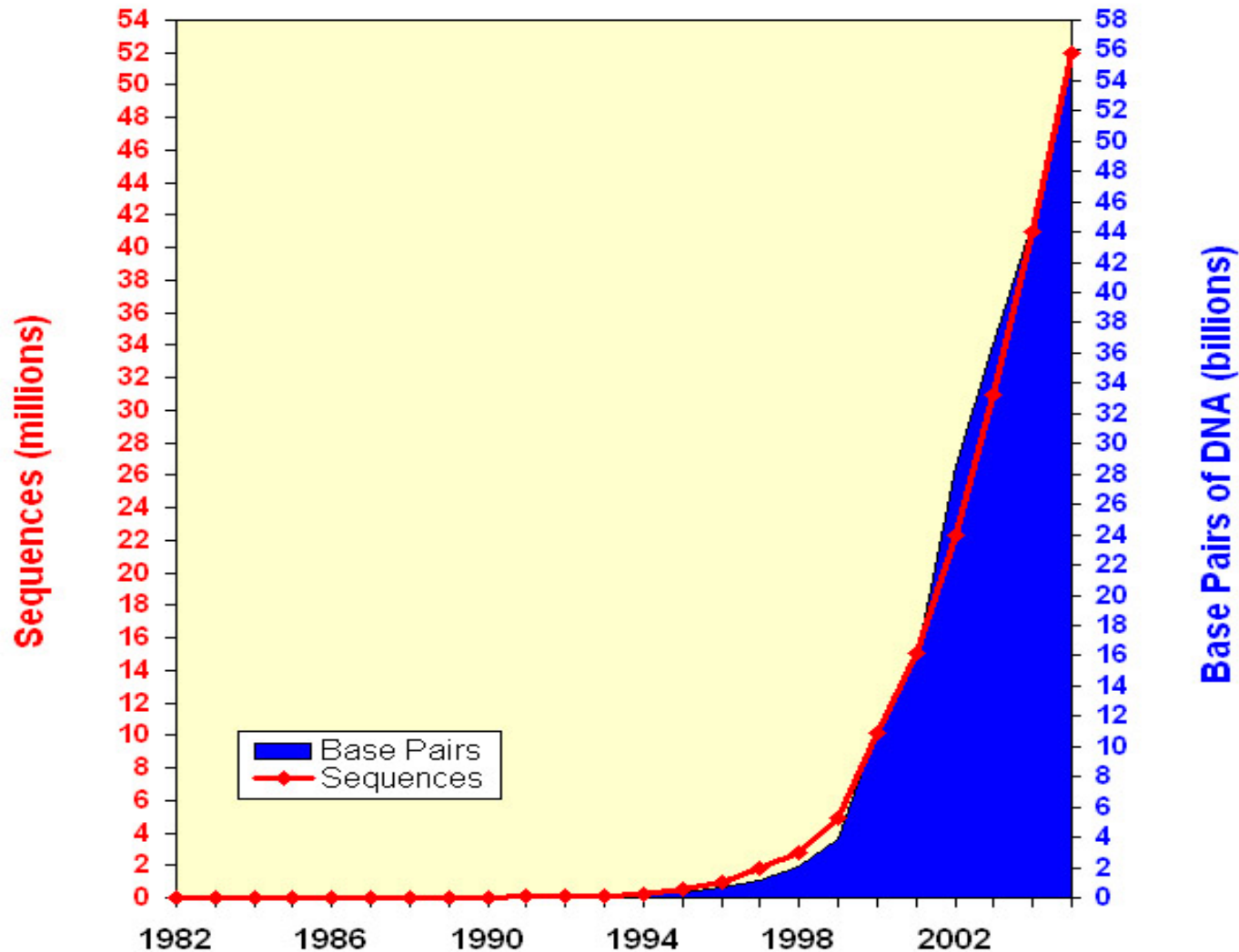
Année 2007

La naissance de l'immunologie systémique

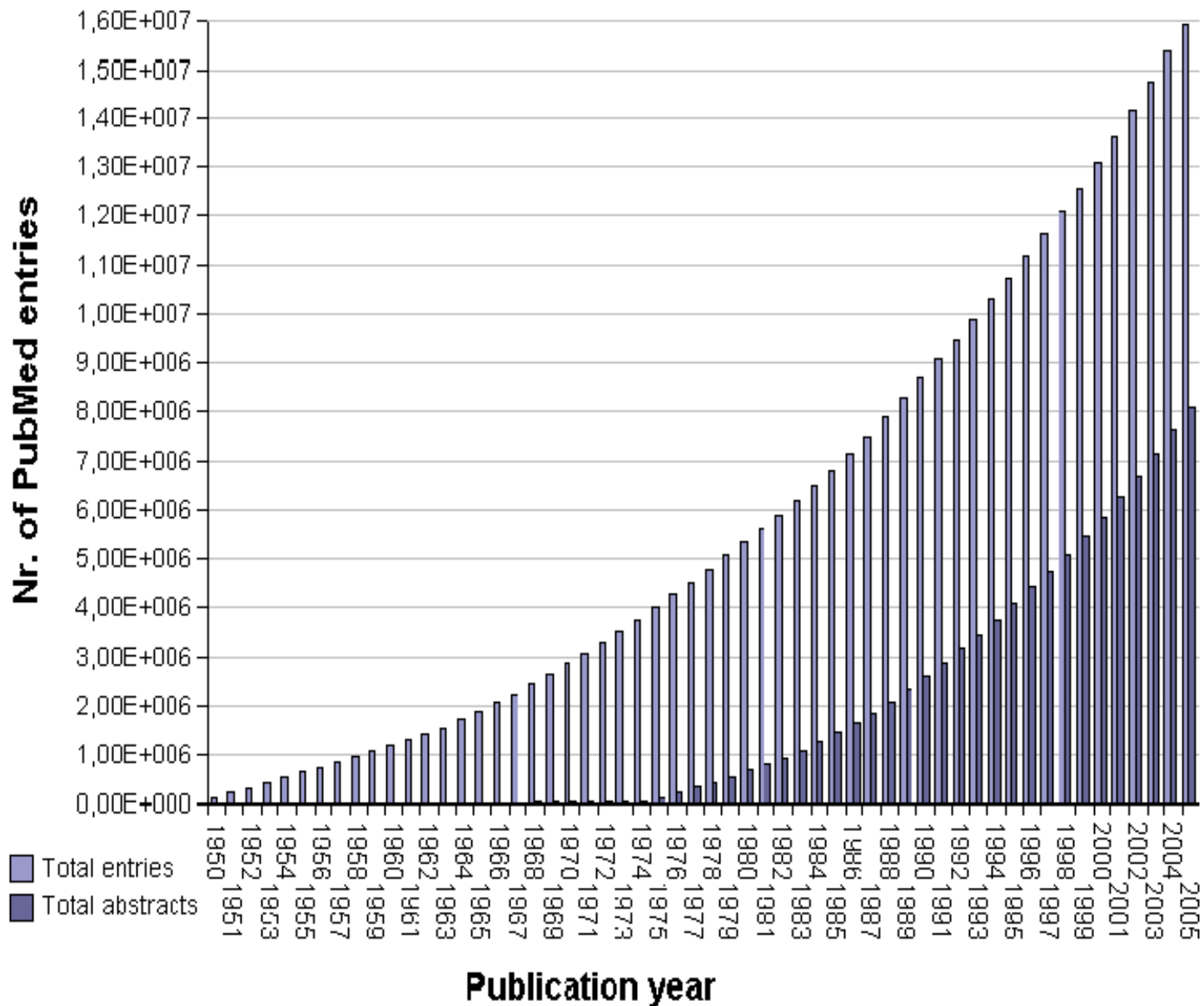
- I. Qu'est ce que la biologie systémique ?**
 - A. Le contexte : l'acquisition massive des données biologiques.**
 - B. Quelques réflexions générales.**
 - C. Une diversité de regards.**
 - D. La naissance d'une nouvelle discipline.**

A. Le contexte : l'acquisition massive des données biologiques.

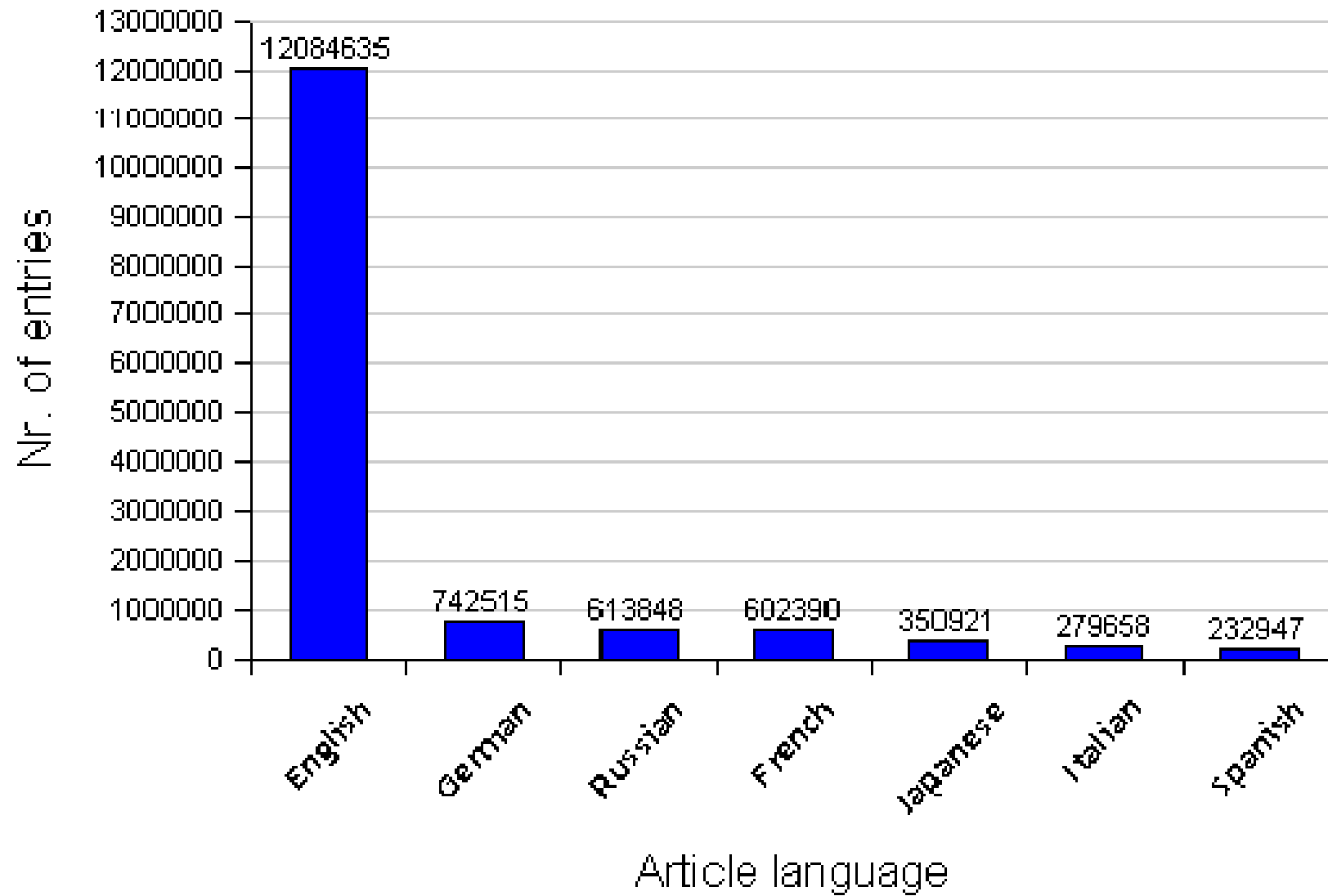
Growth of GenBank (1982 - 2005)



PubMed growth (accumulated)



Nr. of PubMed entries / language



Avalanche of data

Evolutionary dynamics of tumor suppressor gene inactivation

Martin A. Nowak^{1,2,3}, Franziska Michor⁴, Natalia L. Komarova⁵, and Yoh Iwasa⁶

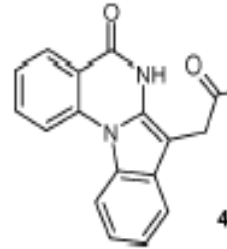
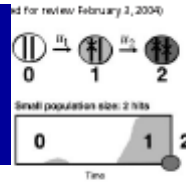
¹Program for Evolutionary Dynamics and Departments of ²Organismic and Evolutionary Biology and ³Mathematics, Harvard University, Cambridge, MA 02138; ⁴Department of Mathematics, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, NJ 08854; and Departments of Biology, ⁵Kyushu University, Fukuoka 812-8581, Japan

Edited by George Klein, EMBL

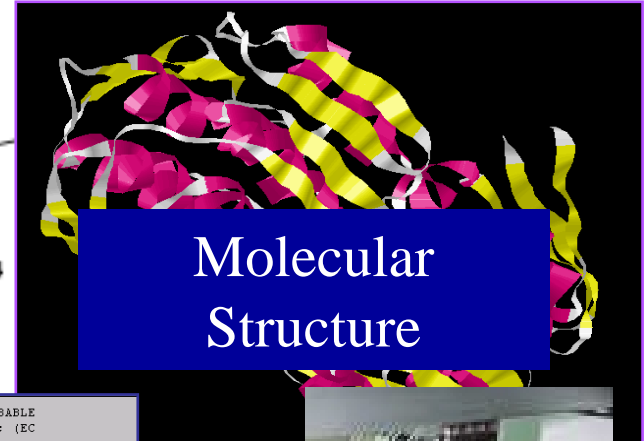
Tumor suppressor genes protect against somatic mutations. In a single cell, how the kinetics of TSG inactivation and the size of cells and the mutation rate affect the probability that a TSG has been generated within a population of three different kinetic populations, it takes several steps to inactivate a TSG. We also study the effect of chromosomal and other genetic instabilities. Small lesions without genetic instability can take a very long time to inactivate the next TSG, whereas the same lesions with genetic instability pose a much greater risk for cancer progression.

In 1971, Knudson (1) performed a statistical analysis of the incidence of retinoblastoma in young children. This analysis and subsequent work eventually led to the model invoking two hits of the retinoblastoma gene as rate-limiting steps in tumorigenesis (2–6). In the inherited form, the first mutation is already present in the germ line, whereas the second mutation emerges during somatic cell divisions. These observations led to the concept of a tumor suppressor gene (TSG). In the meantime, a large number of TSGs have been discovered that are involved in various human cancers (7–10). Here, we will calculate the

Literature patents



Molecular Structure



Bacillus subtilis complete genome - 3751965..3801964

```
>saSB401469 src:1511_2272 PID:P19670 Bacillus subtilis. PROBABLE
UDP-N-ACETYLGLUCOSAMINE 1-CARBOXYVINYLTRANSFERASE; (EC
2.5.1.7) (ENOYLPIRUVATE TRANSFERASE)
(UDP-N-ACETYLGLUCOSAMINE: ENOYLPIRUVYL TRANSFERASE)
(EPT).;
Length = 253

Score = 194 bits (488), Expect = 6e-51
Identities = 106/245 (43%), Positives = 148/245 (60%), Gaps = 3/245 (1%)

Query: 2 EKIIVRGQKRLNGTVKVEGARNVLPVIAASLLASEEKSVICDVPVLSVYVINEVLRHL 61
E I +RGG+ LNG V + GAKN+ + I A+LLA + +P +SDV T+ +L L
Sbjct: 4 EVIKIRGGRTLNGEVNISGARNSSAVAIIPATLLAQGHVKLE-GLPQISDVKTLVSLLEDL 62

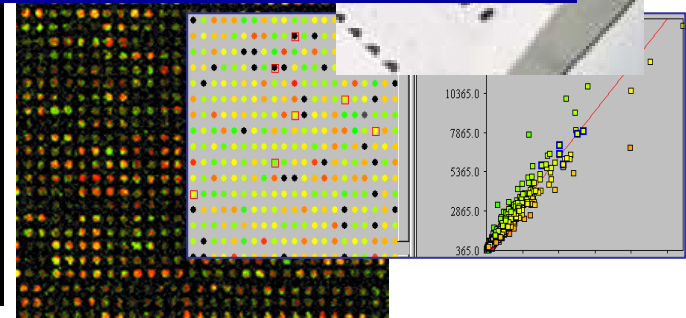
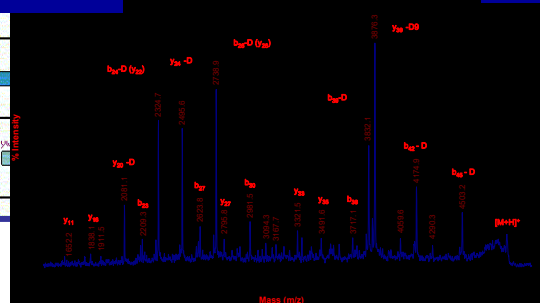
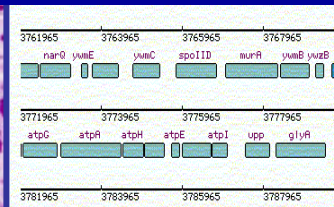
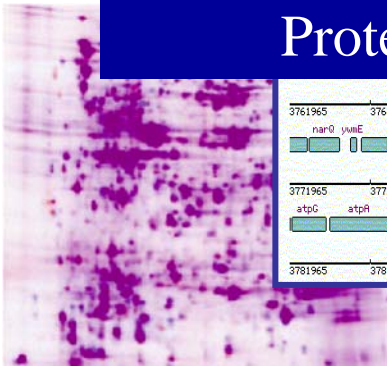
Query: 62 GADVHFEMNEVTVNASYALQTEAPPEYVRKMRASVLVLMGPLLARTGHARVALPGGCAIGS 121
E +V + + P V +RAS +HG +L R + LPGG +G
Sbjct: 63 NIKASLNGTELEVDTEIQNALPNNKVESLRASYHMGALGRFKCVIGLPGGYPLGP 122

Query: 122 RPIDQHLKGFEMGAIE-KVGNQFIEAEVKRLOGAKI
RPIDQH+KGF+A+GAEI + + + E K L+GA I
ct: 123 RPIDQHIKGFALGAEIDESTTSMKIEAK-ELKGAH

Query: 181 XXXXXNVAKEPEIVDLANVINGMGKIRGAGTGTIKIE
N AKEPE+VD+AN++ MG I+GAGT TIKI
ct: 182 QTVIENAAKEPEVVDVANFLTSMGANIKGAGTSTIKIN
```

Genomics and Proteomics

Raw data from instruments





COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Quelques réflexions générales

1. La physiologie avec des molécules :

Le retour à la physiologie avec les armes de la biologie moléculaire :

- S'agit-il d'une démarche conventionnelle ?**
- Ou d'une rupture épistémologique ?**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. L'exemple de la génomique :

- Une émergence à l'origine très critiquée.
- Deux approches en compétition.
- L'expérience de la mutualisation des données au sein de la communauté des biologistes.
- L'apparition de problèmes inattendus.
- La réussite de l'approche globale, aveugle (shotgun).



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

3. La « tentation de la génomique » :

- Après le génome, le protéome, le transcriptome, le métabolome, l'immunome...
- Deux catégories de bases de données moléculaires :
 - les éléments.
 - les interactions entre les éléments :
 - protéines-protéines,
 - Facteurs de transcription – ADN (promoteurs)...
- Mais il reste les interactions entre cellules

La « tentation de la génomique », c'est d'extrapoler la même approche fondée sur des technologies toujours plus puissantes, dans une démarche « audacieuse » à des systèmes biologiques.



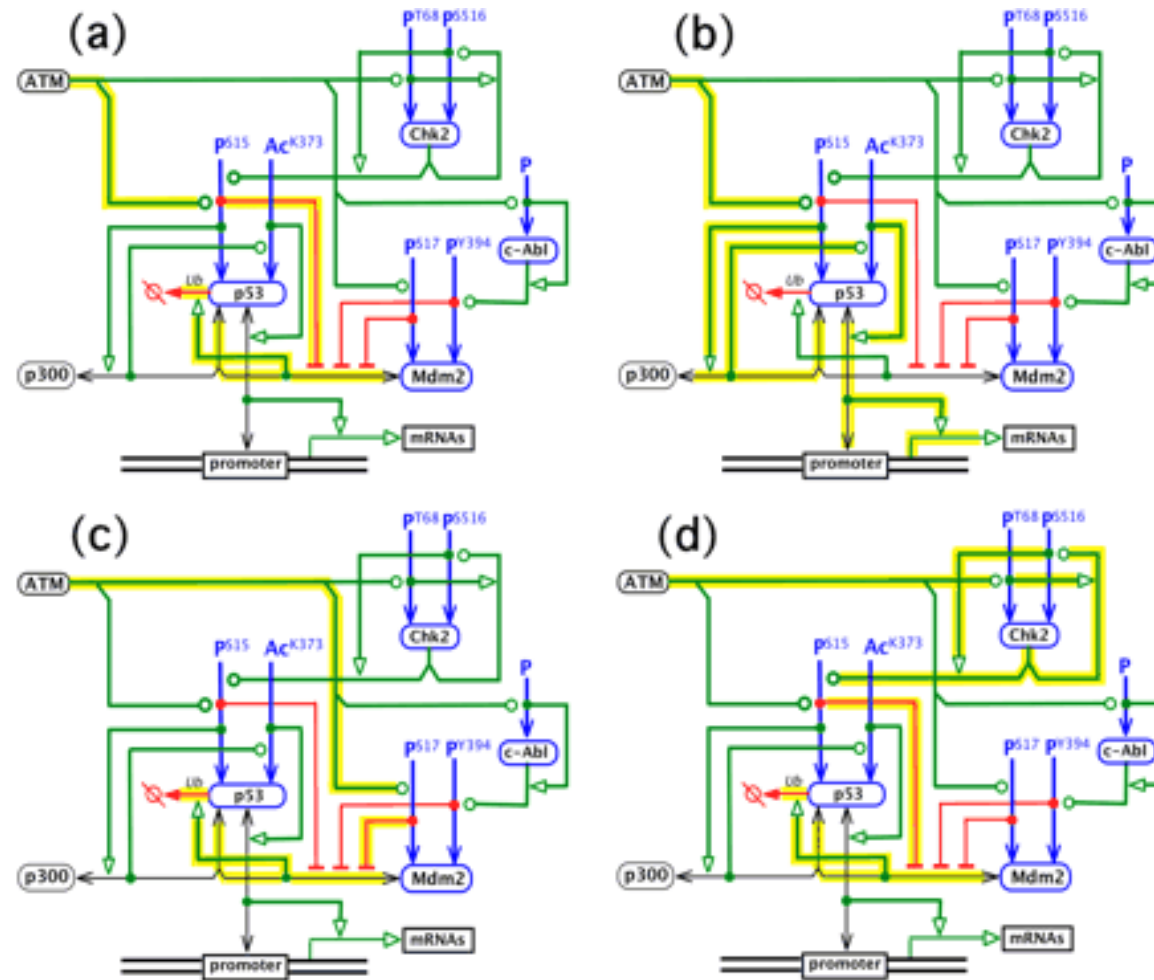
COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

4. L'impérieuse nécessité de la modélisation

- La biologie devient incompréhensible sans modèles.
- La modélisation prend plusieurs formes :
 - Au niveau des publications (ex. les articles de synthèse).
 - Au niveau de la représentation d'un ensemble de données.
 - Problème sociologique d'organisation de la communauté scientifique

Un modèle implique une couche de méta-analyse et une distanciation vis-à-vis des données primaires.

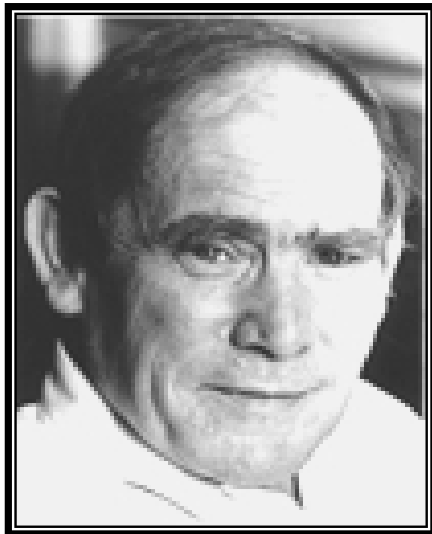


Kurt W. Kohn, et al. - Molecular Interaction Maps of Bioregulatory Networks: A General Rubric for Systems Biology Molecular biology of the cell Vol. 17, Issue 1, 1-13, January 2006 - **Figure 14.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire



**Sydney Brenner,
Nobel Prize Winner**

“We now have unprecedented ability to collect data but there is now a crisis developing in biology, in that completely unstructured information does not enhance understanding. We need frameworks and models to put all of this knowledge and data into — That is the problem in biology. Driving toward these models is really the big challenge of 21st century.”



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

5. Tentation et réalité systémiques

- Le vertige de la technologie.
- Le périmètre d'application de la technologie, qui renvoie à la définition du système ou du sous-système que l'on choisit d'étudier
- Les choix se font à des niveaux de rationalité variables.
- Il s'agit d'une autre manière de poser les questions scientifiques sur un sous-ensemble jugé pertinent d'éléments biologiques reliés par des interactions.
- La délimitation du périmètre pertinent est une problématique en soi.
- Certains choix sont « évidents ». Ex : la cellule ; la question est alors celle du réalisme de l'adéquation des technologies à la question scientifique que le chercheur souhaite poser, et de sa distance par rapport au rêve et à l'inaccessible.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

6. La cellule comme système et ensemble de sous-systèmes

- La définition du périmètre des sous-systèmes est problématique.
- Des sous-systèmes peuvent être articulés, emboîtés, mais aussi se chevaucher.
- Exemples :
 - Cascades de signalisation.
 - Circuits de régulations.
 - Réseaux métaboliques, etc...
- Question du sens biologique de la modularité.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

C. Une diversité de regards

1. La complexité avec E.Morin et son école :

- Edgard Morin : « La Méthode » (6 tomes de 1977 à 2004).
- La pensée de la complexité comme un édifice à deux étapes :
 - a) La théorie de l'information, la cybernétique, la théorie des systèmes.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

b) L'auto-organisation et, pour l'être vivant, «l'auto-éco-organisation » avec :

- **Le principe dialogique (unir des pensées antagonistes).**
- **Le principe de récursion organisationnelle (boucle génératrice dans laquelle produits et effets sont producteurs et causateurs de ce qui les produit).**
- **Le principe hologrammatique (la partie est dans le tout mais le tout est dans la partie).**

→ Intelligence de la complexité : Epistémologie et pragmatique, sous la direction de Jean-Louis Le Moigne et Edgar Morin - Éditions de l'Aube – 2007.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. Theilgaard-Monch K, et al. “Systems biology of neutrophil differentiation and immune response.” Curr Opin Immunol. 2006 Feb;18(1):54-60. Epub 2005 Dec 15. Review.

« La biologie systémique est **une nouvelle discipline technique** qui a émergé comme conséquence de progrès technologiques tels que les techniques à haut débit et la bioinformatique ».



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

3. Liu ET. Systems biology, integrative biology, predictive biology. Cell. 2005 May 20;121(4):505-6

- **La trinité expérimentation – théorie – technologie qui fonde la méthode scientifique ne peut donner lieu à une hiérarchisation de ces trois éléments.**
- **Les définitions varient, mais tous s'accordent pour penser que la biologie systémique recherche l'explication des phénomènes biologiques au travers de l'interaction de tous les constituants cellulaires et biochimiques d'une cellule ou d'un organisme.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

3. suite

- **Les plus grands enjeux sont computationnels et organisationnels, plus que biologiques.**
- **Nécessité d'encourager une structure d'organisation et une culture sociale qui encouragent les efforts collectifs et l'expérimentation itérative entre les laboratoires humides et secs.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

4. Hartwell LH. et al. From molecular to modular cell biology. Nature. 1999 Dec 2;402(6761 Suppl):C47-52.

- La notion de fonction (de but) différencie la biologie des autres sciences naturelles.
- Pour décrire les fonctions biologiques, on a besoin d'un vocabulaire qui recouvre des concepts tels que amplification, adaptation, robustesse, isolation, correction d'erreurs, détection de coïncidences.

→ Les modules fonctionnels constituent un (le) niveau critique de l'organisation biologique.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

a) La biologie cellulaire est-elle modulaire ?

- Un module fonctionnel est par définition séparable.
- Les modules peuvent être isolés ou interconnectés.
- La notion de module n'est utile que si le module met en jeu un nombre relativement limité d'éléments.
- Les modules sont-ils réels ?
- Un même élément peut appartenir à plusieurs modules



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

a) La biologie cellulaire est-elle modulaire (*suite*) ?

- Plusieurs modules connectés peuvent constituer un « super-module » remplissant une fonction de niveau supérieur.
- Comment une cellule intègre-t-elle l'information ?
- Les contraintes mutuelles entre analyses phénoménologiques et moléculaires sont essentielles à la compréhension.
- Les structures modulaires sont de nature à faciliter l'évolution.
- Les parentés descendantes sont souvent révélées par des homologies de constituants chimiques.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

b) Leçons tirées d'autres sciences :

- **Les propriétés collectives sont depuis longtemps étudiées en physique statistique et dans d'autres disciplines.**
- **L'information biologique navigue de façon bidirectionnelle entre les niveaux d'organisation.**
- **Survie et reproduction, et les notions fonctionnelles concomitantes sont propres à la biologie, pas à la physique.**
- **Toutefois, le concept de fonction apparaît dans l'informatique et les sciences de l'ingénieur comparaisons plus appropriées.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

b) Leçons tirées d'autres sciences (suite) :

- **L'essence des sciences computationnelles réside dans la capacité d'engendrer des circuits qui modifient la forme de l'information selon un jeu de règles.**
 - **L'évolution et la survie constituent un processus computationnel**
 - **Les biologistes essaient souvent de faire de l'ingénierie inverse i.e. déduire les circuits de la liste des constituants et des variations d'output déclenchées par des variations d'input.**
- **Un électronicien aurait d'énormes difficultés à déduire le diagramme d'un circuit de cette façon.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

b) Leçons tirées d'autres sciences (*suite et fin*) :

- Certains principes de design biologique sont familiers aux ingénieurs.
- Les systèmes biologiques peuvent à la fois résister aux fluctuations aléatoires et les exploiter.
- Moins familière aux ingénieurs est la notion que les règles de fonctionnement d'un module, bien qu'inscrites de façon rigide dans ses éléments structuraux (protéines), **produisent des intermédiaires mal ordonnés (« messy ») qui sont raffinés pour produire une solution unique.**
- Des intermédiaires « messy » et probabilistiques apparaissent dans les réseaux de neurones.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

c) Les contraintes de l'évolution :

- **A part les lois de la physique et de la chimie, la plupart des contraintes des systèmes biologiques proviennent de l'évolution.**
- **Les modules d'aujourd'hui ont été construits par bricolage du préexistant. Ils n'ont aucune raison d'être optimaux du point de vue de leur fonction présente.**
- **Cette historicité est similaire à celle des objets fabriqués par l'Homme.**
- **La survie des systèmes vivants implique que les paramètres critiques des modules essentiels sont robustes (i.e. insensibles à beaucoup de perturbations environnementales et génétiques).**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

d) Vers la biologie modulaire :

- La biologie cellulaire est en transition de l'étude des molécules vers celle des modules.
 - Trois approches complémentaires :
 - Améliorer les méthodes de perturbation et d'analyse des processus dynamiques dans les cellules et les organismes.
 - Améliorer les méthodes de reconstitution des modules (biologie synthétique).
 - Mieux intégrer les données expérimentales dans des modèles et des cadres conceptuels.
- La prochaine génération d'étudiants et de chercheurs devrait apprendre à se mouvoir dans les circuits logiques, les oscillateurs, etc., tout autant que dans les gènes et les molécules.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

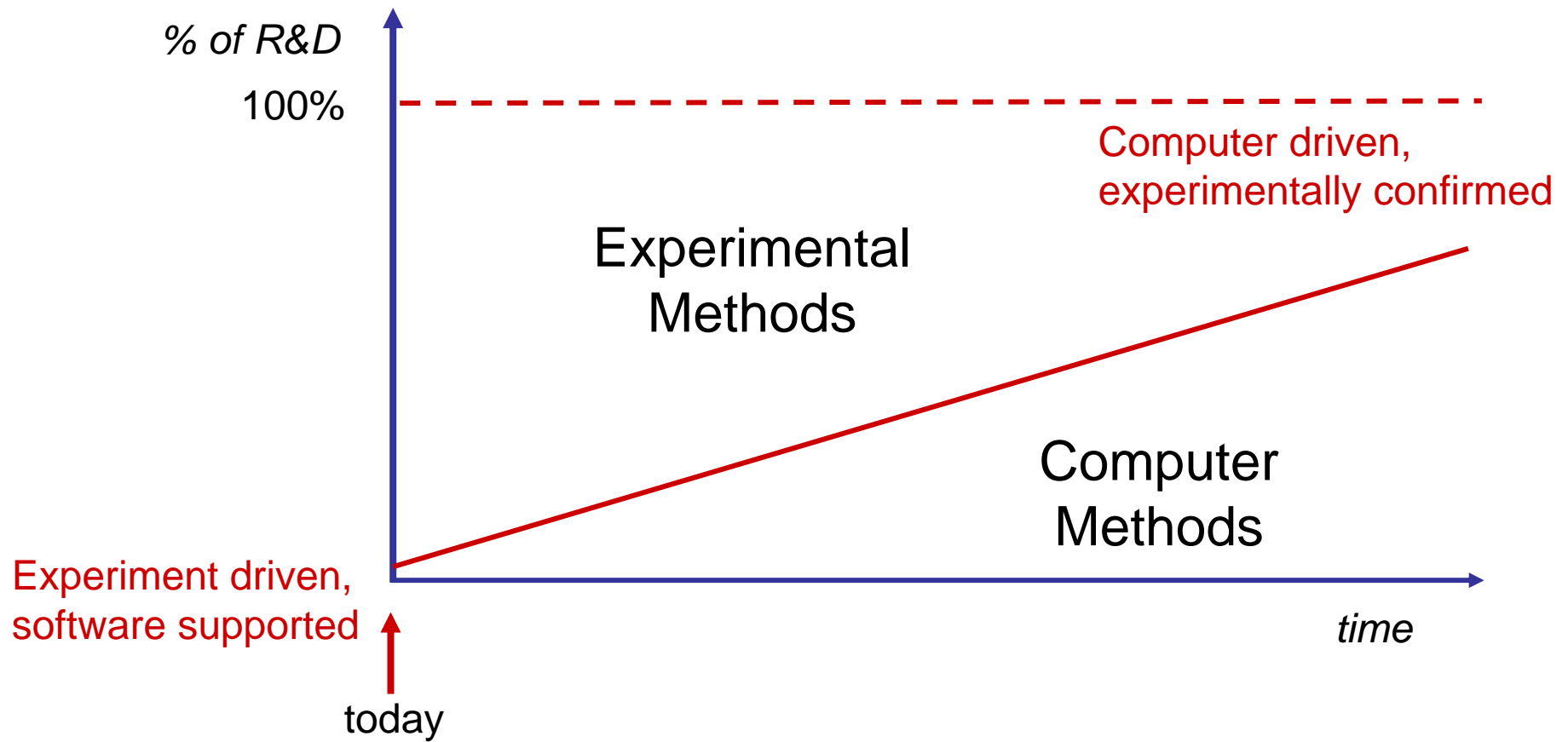
D. La naissance d'une nouvelle discipline.

- **Une méthodologie.**
- **Des journaux scientifiques spécialisés.**
- **Des institutions de recherche «dédiées ».**
- **Des entreprises nouvellement créées.**
- **Des moteurs économiques.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire





COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

→ **Quelques institutions travaillant sur la biologie systémique dans le monde :**

- Inria @ (<http://www.inria.fr>)
- Institute for Systems Biology @Seattle (<http://www.systemsbiology.org>)
- Systems biology @Harvard (<http://sysbio.med.harvard.edu>)
- Systems Biology @PNNL (<http://www.sysbio.org>)
- The system biology institute @Tokyo (<http://www.sbi.jp/aboutSBI.htm>)
- Systems biology @Stuttgart (<http://www.sysbio.de>)
- Medical system biology @Leiden (<http://www.cmsb.nl>)
- System X @Bale (<http://www.biozentrum.unibas.ch>)
- Computational & systems biology @MIT (<http://csbi.mit.edu>)
- Plant systems biology @Ghent (<http://www.psb.ugent.be>)
- Institute for advanced study @Princeton (<http://www.csb.ias.edu>)
- Systemes biology laboratory @Seoul (<http://systemsbiology.snu.ac.kr>)
- Institute for molecular systems biology @Zurich (<http://systemsbiology.snu.ac.kr>)
- Center for bioinformatics technology @Shanghai (<http://www.scbit.org/>)
- Genome institute @Singapore (<http://www.gis.a-star.edu.sg>)
- Laboratory of molecular genetics systems @Novosibirsk (<http://compel.bionet.nsc.ru>)
- Center for virtual cell @Farmington (<http://www.cbit.uchc.edu>)
- E-cell project @Japan & Singapore (<http://www.e-cell.org>)



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

→ Quelques Start-up:

- **Accelrys** (<http://www.accelrys.com/>)
- Computational science and informatics software for R&D to transform the process of discovering and developing drugs to software-driven process.
- **Entelos** (<http://www.entelos.com/>)
- Using PhysioLab technology, Entelos develops dynamic large-scale computer models of human disease.
- **Ingenuity** (<http://www.ingenuity.com/>)
- Provides systems biology expertise to biologists through pathways analysis software, genome-scale computable databases, and knowledge management services.
- **Gene Go** (<http://www.genego.com/>)
- Tools for integration and systems level analysis of high-throughput experimental data in human biology and medicinal chemistry.
- **Ariadne Genomics** (<http://www.ariadnegenomics.com/>)
- Soft tools for biologists in the areas of pathway analysis, automated scientific text processing, and statistical algorithms designed to functionally interpret novel genetic information.
- **Gene Logic** (<http://www.genelogic.com/>)
- Portfolio of drug discovery and development solutions addressing specific issues in drug development – productivity, safety- and large-stage pipelines.

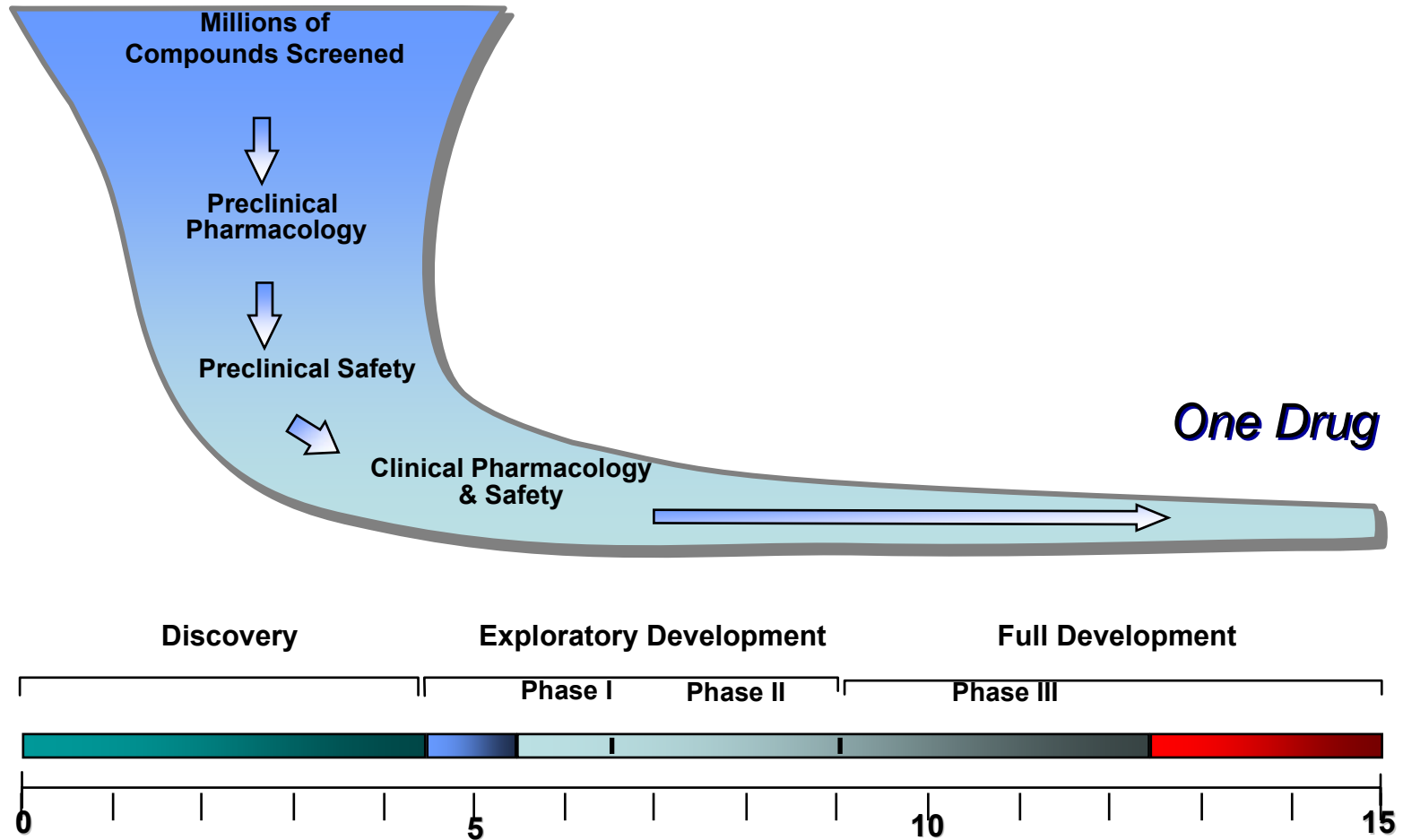


Sociétés travaillant sur systems biology dans le monde



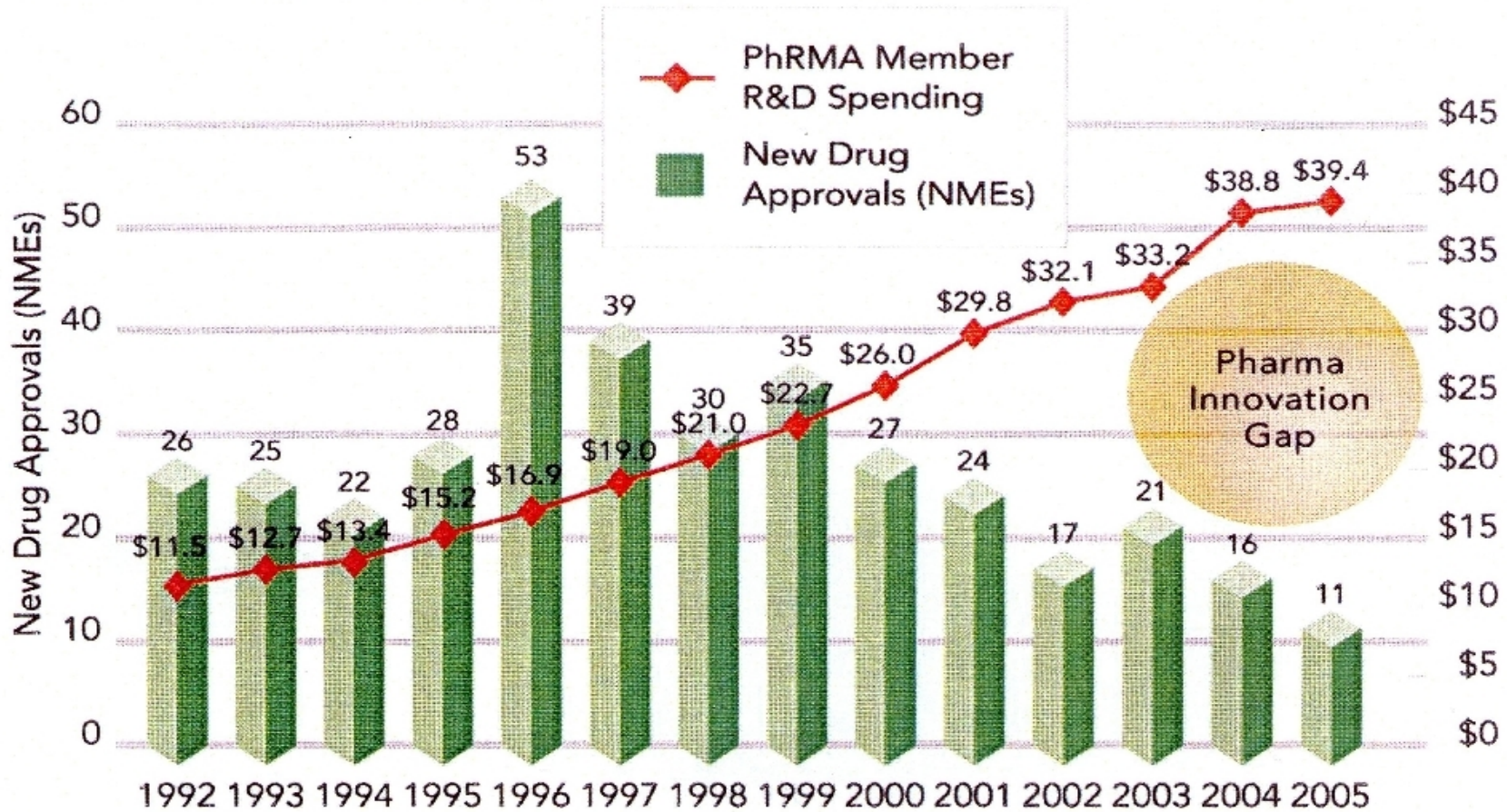
COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire





INNOVATION GAP GETTING WIDER

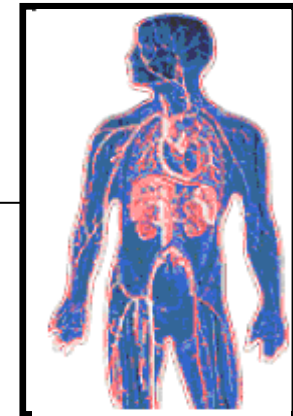
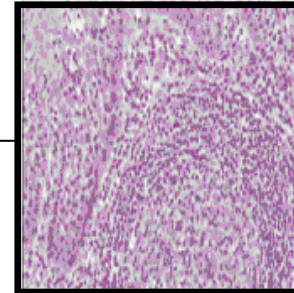
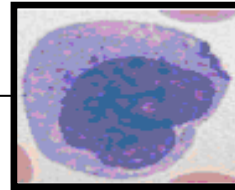
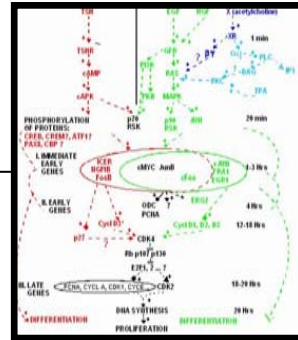
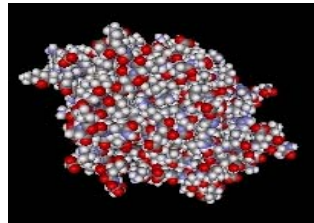


Source: Burrill & Company



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire



Models & Simulations



- Omics

Cell Biology

Animal models

Clinic



Molecules

Networks

Cells

Tissues

Organs

Whole body

Meters 10^{-9} 10^{-8} 10^{-7} 10^{-6} 10^{-5} 10^{-4} 10^{-3} 10^{-2} 10^{-1} 1
 Seconds 10^{-6} 10^2 10^4 10^5 10^8



La naissance de l'immunologie systémique

- I. **Qu'est ce que la biologie systémique ?**
- II. **Les outils de la biologie systémique.**
- III. **Les concepts de la biologie systémique.**
- IV. **La robustesse dans les systèmes biologiques.**
- V. **Qu'est-ce que l'immunologie systémique ?**
- VI. **Les outils de l'immunologie systémique.**
- VII. **Quelques résultats d'immunologie systémique.**
- VIII. **Enjeux et avenir de l'immunologie systémique.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2007

Les outils de la biologie systémique

- I. La démarche d'ensemble.
- II. Le plateau technologique « ordinaire ».
- III. Quelques outils spécifiques.

Conclusions



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

I. LA DEMARCHE D'ENSEMBLE

Aderem A. Systems biology: its practice and challenges. Cell. 2005 May 20;121(4):511-3.

Smith K.D. and . Smith KD, Bolouri H. Dissecting innate immune responses with the tools of systems biology. Curr Opin Immunol. 2005 Feb;17(1):49-54.

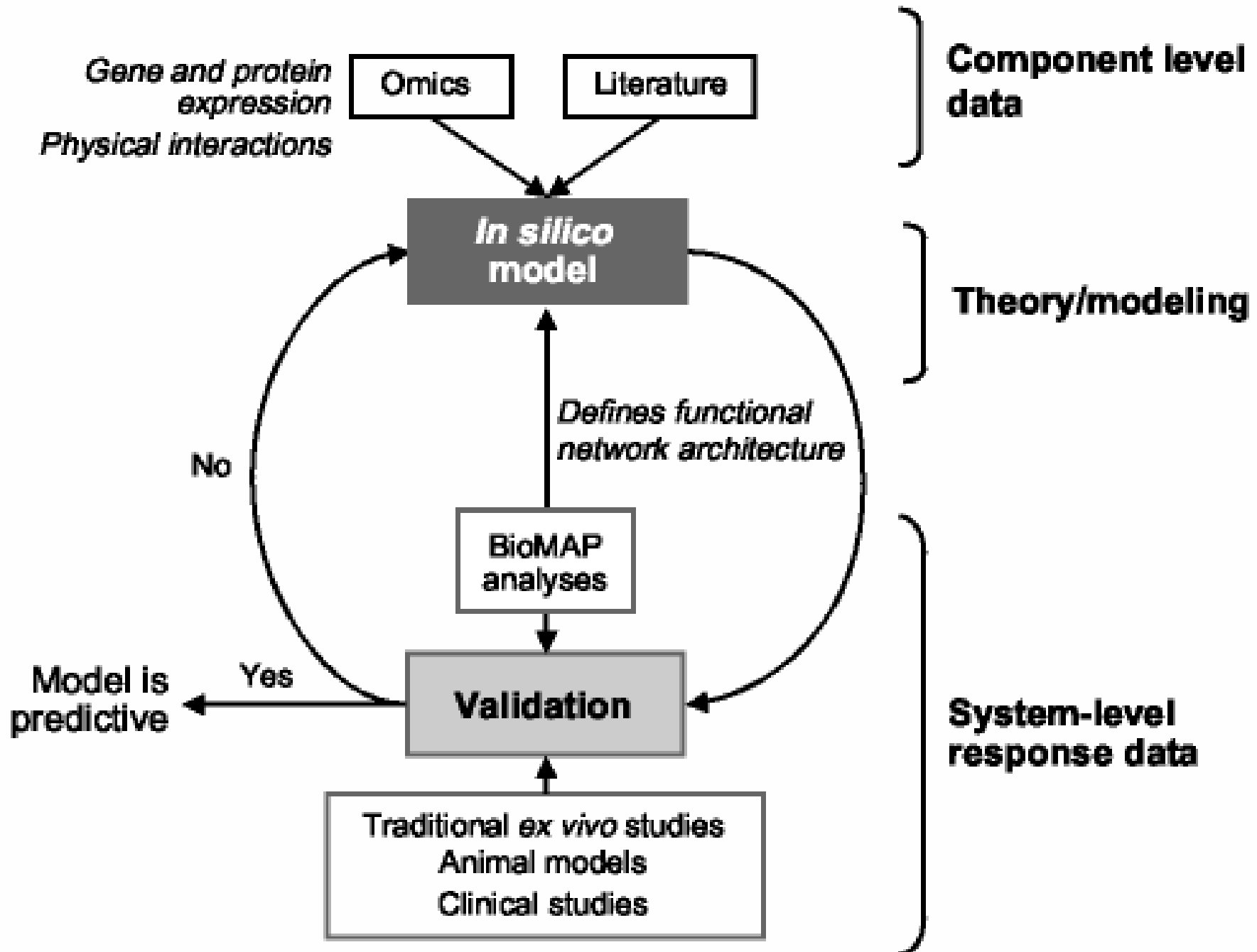
- La biologie systémique implique la « compréhension des conséquences dynamiques des interactions moléculaires entre biomolécules ».



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **La méthodologie de la biologie systémique est un processus itératif qui débute par l'identification des composants et de leurs interactions.**
- **L'élaboration d'un modèle prédictif vient ensuite, généralement mathématique, qui est testé expérimentalement.**
- **Les tests permettent de raffiner le modèle et de formuler de nouvelles hypothèses..**

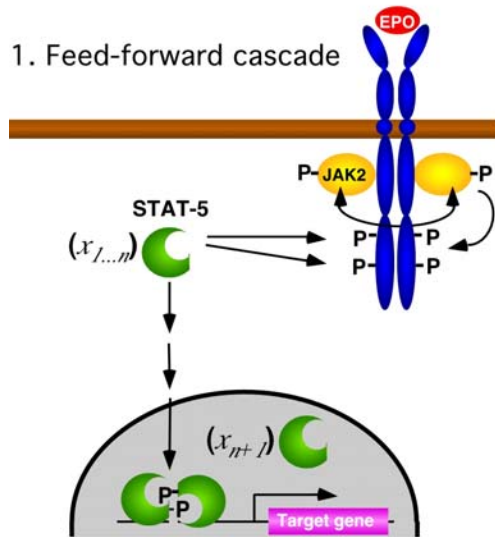


Data-based mathematical modelling of the JAK2-STAT5 Pathway

Hypothesis

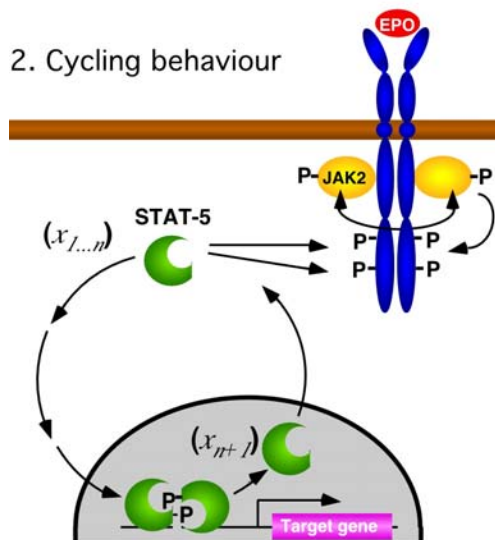
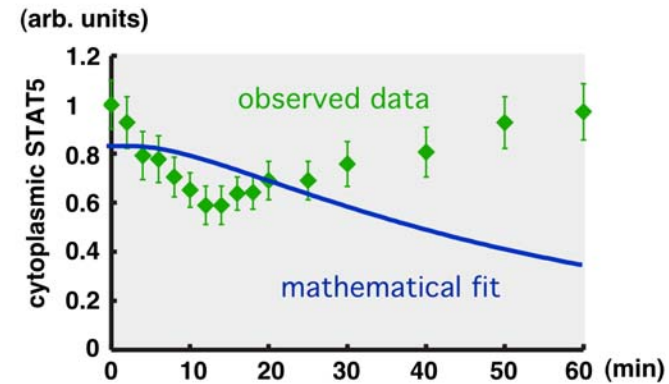
Mathematical Model

Modelling of Experimental Data



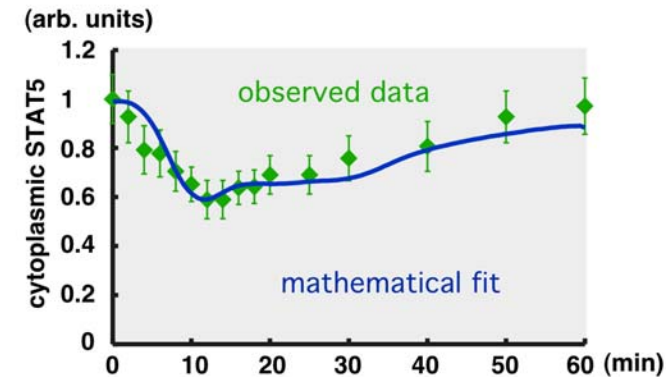
mathematical fit of experimental data not possible

$$\begin{aligned} (1) \quad \dot{x}_1 &= f(x, k) \\ &\vdots \\ (n+1) \quad \dot{x}_{1+n} &= f(x, k) \end{aligned}$$



mathematical fit of experimental data possible → **confirmation of hypothesis**

$$\begin{aligned} (1) \quad \dot{x}_1 &= f(x, k) \\ &\vdots \\ (n+1) \quad \dot{x}_{1+n} &= f(x, k) \end{aligned}$$





COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

II. LE PLATEAU TECHNOLOGIQUE « ORDINAIRE »

A. Les technologies biologiques

1. Technologies génomiques :

- Régulation de la transcription = expression des gènes.
- Régulation de la transcription = interactions ADN – protéines.
- Variations génétiques.
- RNA interférence



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. Protéomique :

- **Technique levure deux hybrides = Y2H.**
- **TAP = Tandem Affinity Purification.**
- **Spectrométrie de masse.**
- **Puces à protéines.**
- **Localisation des protéines au sein des cellules.**
- **FRET = Fluorescence Resonance Energy Transfer.**
- **Métabolome et lipidome.**



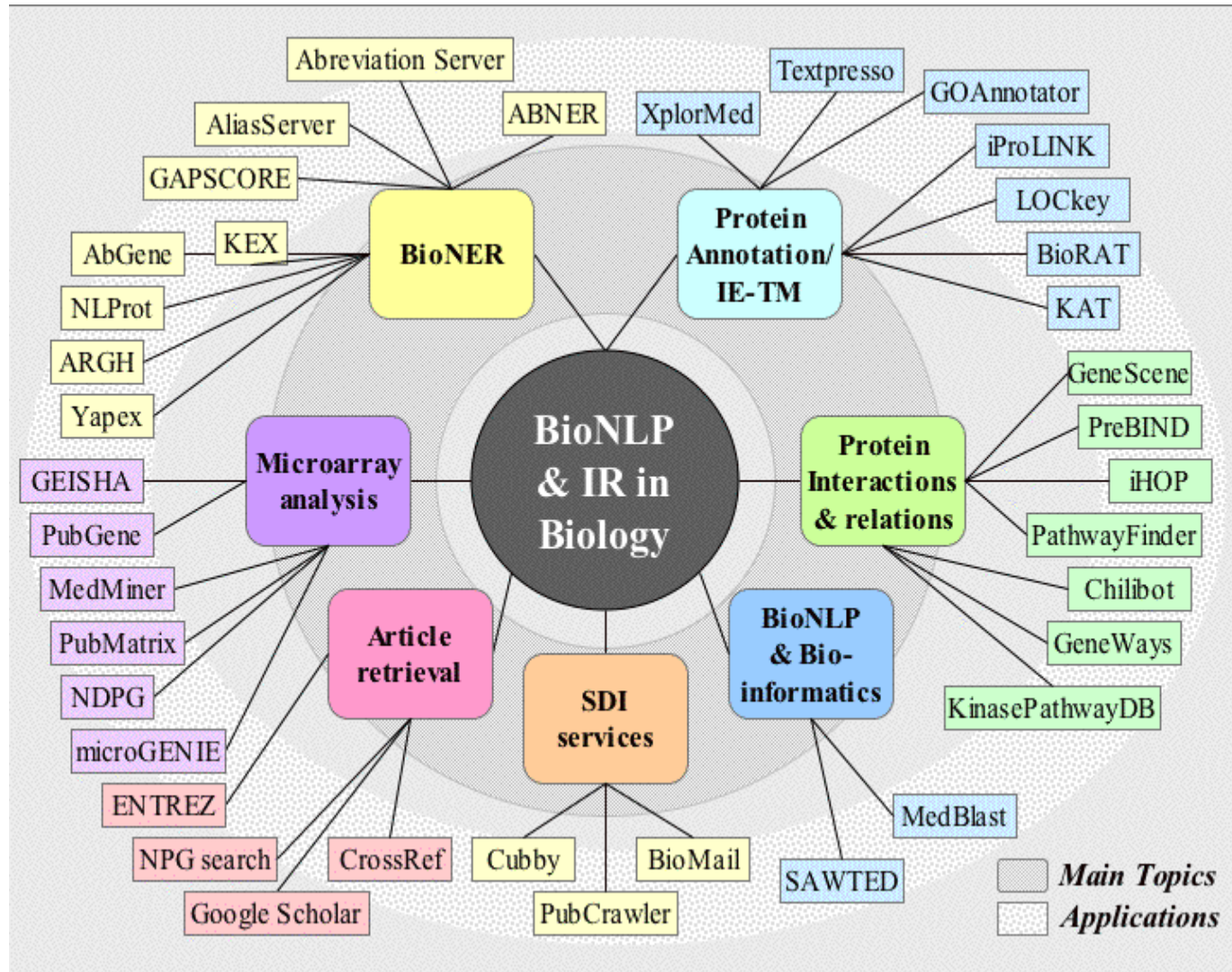
COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. L'analyse computationnelle.

- **Analyse des séquences d'ADN et de protéines.**
- **Banques de données de voies et de réseaux.**
- **Visualisation de la topologie des réseaux.**
- **Intégration des données génétiques.**
- **Modélisation qualitative et quantitative des comportements dynamiques.**

Bio-NLP/Text mining applications





COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

III. QUELQUES OUTILS SPECIFIQUES

A. En matière de séquençage à haut débit.

1. Technologies génomiques :

- Le système développé par « 454 Life Science».
- 100.000 billes portant des millions de molécules d'ADN et fixées dans des micro-puits.
- La synthèse est enregistrée par caméra CCD.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **La lecture était limitée à 100 nucléotides, soit 20 megabases en 4 à 5 heures.**
- **La 2^{ème} génération atteint 250 nucléotides et 50 megabases.**
- **Margulies M, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. Nature. 2005 Sep 15;437(7057):376-80. Epub 2005 Jul 31.**
- **Sogin ML, et al. Microbial diversity in the deep sea and the underexplored "rare biosphere". Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Aug 8;103(32):12115-20. Epub 2006 Jul 31.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. Le génome humain séquencé pour 1.000 US \$ avec une nouvelle génération d'instruments ?

- Zhang P., Gu H.

Méthode fondée sur l'hybridation sur des puces qui sont ensuite analysées à l'aide d'un AFM (Atomic Force Microscope). Nano impression de milliards de sondes sur une seule puce.

- Lindsay S.

L'ADN passe au travers d'un anneau moléculaire de cyclodextrine. Les différences de friction permettent de lire la séquence.



Chaire d'Immunologie Moléculaire

3. Des applications nombreuses et diverses :

- Reinartz J, et al. Massively parallel signature sequencing (MPSS) as a tool for in-depth quantitative gene expression profiling in all organisms. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 2002 Feb;1(1):95-104



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Utilisation de l'interférence ARN et études de la chromatine.

- Li CC, et al. : Pursuing gene regulation 'logic' via RNA interference and chromatin immunoprecipitation. *Nat Immunol.* 2006 Jul;7(7):692-7.

1. RNAi:

a) Un mécanisme « ancestral » pour rendre silencieux des gènes au niveau post-transcriptionnel et de façon spécifique de la séquence.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

1. RNAi (*suite*) :

b) L'interférence est médiée par 2 classes de dsRNA (19-26 nucléotides) :

- siRNA = small interfering RNA
- miRNA = micro RNA

qui diffèrent par :

- Biogenèse
- Complémentarité
- Mécanisme



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

1. RNAi (*suite*) :

c) Caractéristiques :

- Extinction non totale ;
- Modulation possible ;
- Haut débit : collections génomiques de RNAi.

Plasterk RH. Micro RNAs in animal development. *Cell*. 2006 Mar 10;124(5):877-81.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. CHIP et CHIP-chip :

a) CHIP .

- En général, des cellules sont « fixées » par la formaldéhyde pour lier de façon réversible les protéines à l'ADN à proximité de, ou sur leurs sites de liaisons spécifiques.

b) L'approche CHIP-chip initiale .

- L'ADN co-immunoprécipité est marqué avec fluorophores (via PCR) et hybridé sur des puces ADN.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

3. Exemples :

- Ramirez-Carrozzi VR, et al. : Selective and antagonistic functions of SWI/SNF and Mi-2beta nucleosome remodeling complexes during an inflammatory response. *Genes Dev.* 2006 Feb 1;20(3):282-96
- Alekseyenko AA, et al. : High-resolution ChIP-chip analysis reveals that the Drosophila MSL complex selectively identifies active genes on the male X chromosome. *Genes Dev.* 2006 Apr 1;20(7):848-57. Epub 2006 Mar 17.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

C. Les développements des puces.

- Les réactions in situ :

- Traduction de cADN in situ.
 - Ramachandran N, et al. : Self-assembling protein microarrays. Science. 2004 Jul 2;305(5680):86-90.
- Transfection in situ.
- La glycobioologie.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

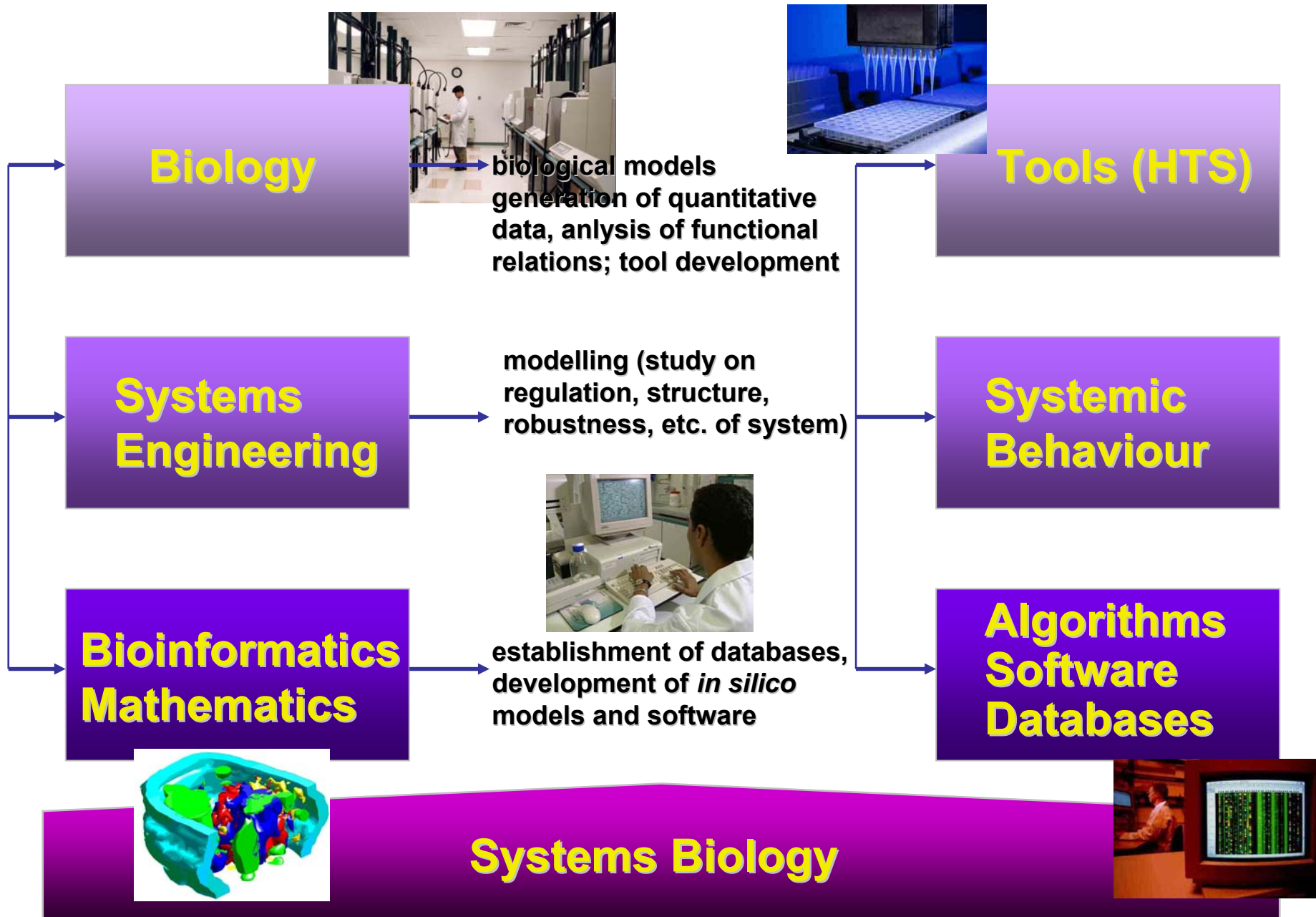
Chaire d'Immunologie Moléculaire

CONCLUSIONS

- Une démarche véritablement pluri et transdisciplinaire, avec d'innombrables et importantes applications

Exemples :

- **La question de la toxicité des nouveaux médicaments.**
- **Des essais cliniques partiellement « virtualisés ».**



Modeling Disease from a Mathematical Point of View

