



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2007

## La naissance de l'immunologie systémique

<b>7 mars</b>	17H00	Qu'est ce que la biologie systémique ?
	18H00	Les outils de la biologie systémique.
<b>14 mars</b>	17H00	Les concepts de la biologie systémique.
	18H00	La robustesse dans les systèmes biologiques.
<b>21 mars</b>	17H00	Qu'est-ce que l'immunologie systémique?
	18H00	Conférence d'Ana Cumano, Prix Lacassagne 2005 « Développement des cellules hématopoïétiques chez l'embryon ».
<b>28 mars</b>	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 » .
<b>4 avril</b>	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*

## **Les concepts de la biologie systémique.**

**Introduction : Systèmes et réseaux**

**I. La théorie mathématique de la communication.**

**II. La topologie des réseaux.**

**III. L'arithmétique des réseaux.**

**IV. La dynamique des réseaux.**

**Conclusion : les niveaux d'organisation**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## Introduction : Systèmes et Réseaux.

- A l'intérieur d'un système (supposé complexe), les **interactions** entre l'ensemble des éléments, ou un sous-ensemble des éléments constructifs, sont décrites dans un "**réseau**".
- Toute interaction suppose une **communication**. D'où l'importance d'examiner comment ces dernières sont modélisables, ou mathématisables au sein des réseaux.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- Une première voie de caractérisation des réseaux est de déterminer leurs **topologies**, et d'y rechercher d'éventuels traits communs ou similarités – et, pourquoi pas, des lois ?
- **Toute topologie repose sur une architecture interne.** D'où une approche d'explicitation de la topologie qui repose sur l'étude des «briques» que constituent les « motifs » décrivant les interactions binaires, ternaires, quaternaires, etc, et qui s'articulent dans une sorte d'arithmétique.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Un réseau n'est pas statique mais dynamique.** Il peut avoir une dynamique interne **déterminée** (notamment, dans le vivant, par le programme génétique. Ex.: la division cellulaire). Il peut aussi répondre à une perturbation déterminée issue de l'environnement (dont l'expérimentation fait partie).
- Certaines perturbations, internes ou externes, sont aléatoires. Se pose donc la question du « **bruit** ».



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- La notion de **plasticité** recouvre plusieurs aspects :
  - La plasticité dynamique « interne » (par ex: au cours du développement).
  - La plasticité dynamique en réponse à des perturbations externes (par ex: agents infectieux).
  - La plasticité évolutive, qui suppose l'adjonction de modules nouveaux et / ou le remodelage d'anciens modules.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## I. LA THEORIE MATHEMATIQUE DE LA COMMUNICATION

. W. Weaver and C. E. Shannon, *The Mathematical Theory of Communication*, Urbana, Illinois: University of Illinois Press 1949,  
<http://www.press.uillinois.edu>

- **La communication est définie comme l'ensemble des procédures par lesquelles un esprit (mind) peut affecter un autre –et plus largement par lesquelles un dispositif peut affecter un autre dispositif.**

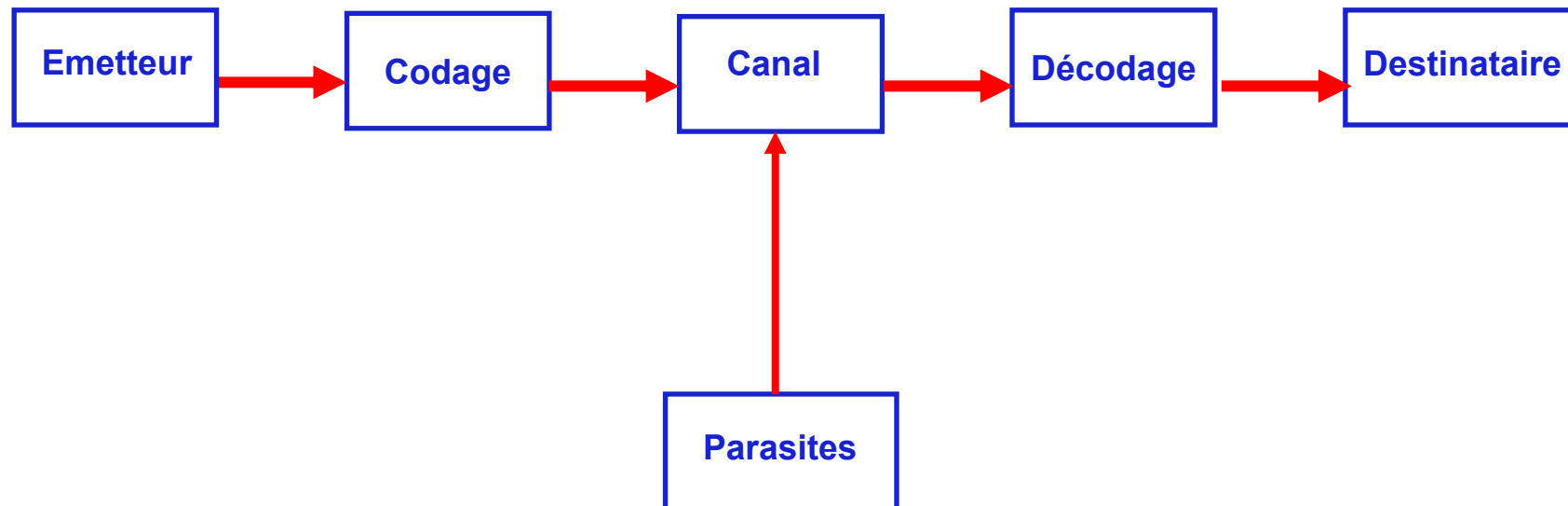




COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

1. **Tout système de communication** comprend au minimum les éléments suivants :



Ex. : Cerveau → Téléphone → Circuits → Téléphone → Cerveau



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## **2. La source d'information sélectionne un message à partir d'un ensemble de messages possibles .**

- **L'information n'a rien à voir avec le sens. C'est une mesure de la liberté de choix lorsqu'un message est sélectionné.**
- **Le choix de symboles successifs est gouverné par des probabilités.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

**3. L'entropie est une mesure du degré d'aléatoire dans un système physique.**

**- L'entropie relative d'une source reflète la fraction de la structure d'un message qui est redondant.**

**4. Si un canal de communication n'est pas capable de gérer n'importe quel message émis par la source, le point de vue de l'ingénieur sera de le doter de la capacité de gérer les messages les plus probables.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

**5. Il existe 3 niveaux de problèmes dans la communication.**

- a. Technique : Les symboles sont-ils transmis de façon exacte ?**
- b. Sémantique : Le message est-il précisément véhiculé par les symboles ?**
- c. Efficacité : Le message produit-il l'effet voulu ?**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## **6. Conclusions : Application aux processus biologiques (immunologiques)**

- « Hygiène intellectuelle », qui oblige au minimum à s'interroger sur :
  - La source et la destination de l'information.
  - La nature de cette dernière comme liberté de choix dans un ensemble de possibles.
  - Les structures statistiques associées aux sources, émetteurs, récepteurs, destinations.
  - La nature des symboles.
  - L'entropie et le bruit.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## II. LA TOPOLOGIE DES RESEAUX.

### - Le vocabulaire :

- Sommets ou nœuds (à faible densité) (vertices).
- Côtés (edges).
- Nœuds (à haute densité ou concentrateurs) (hubs).

### - Exemples :

#### Génétique

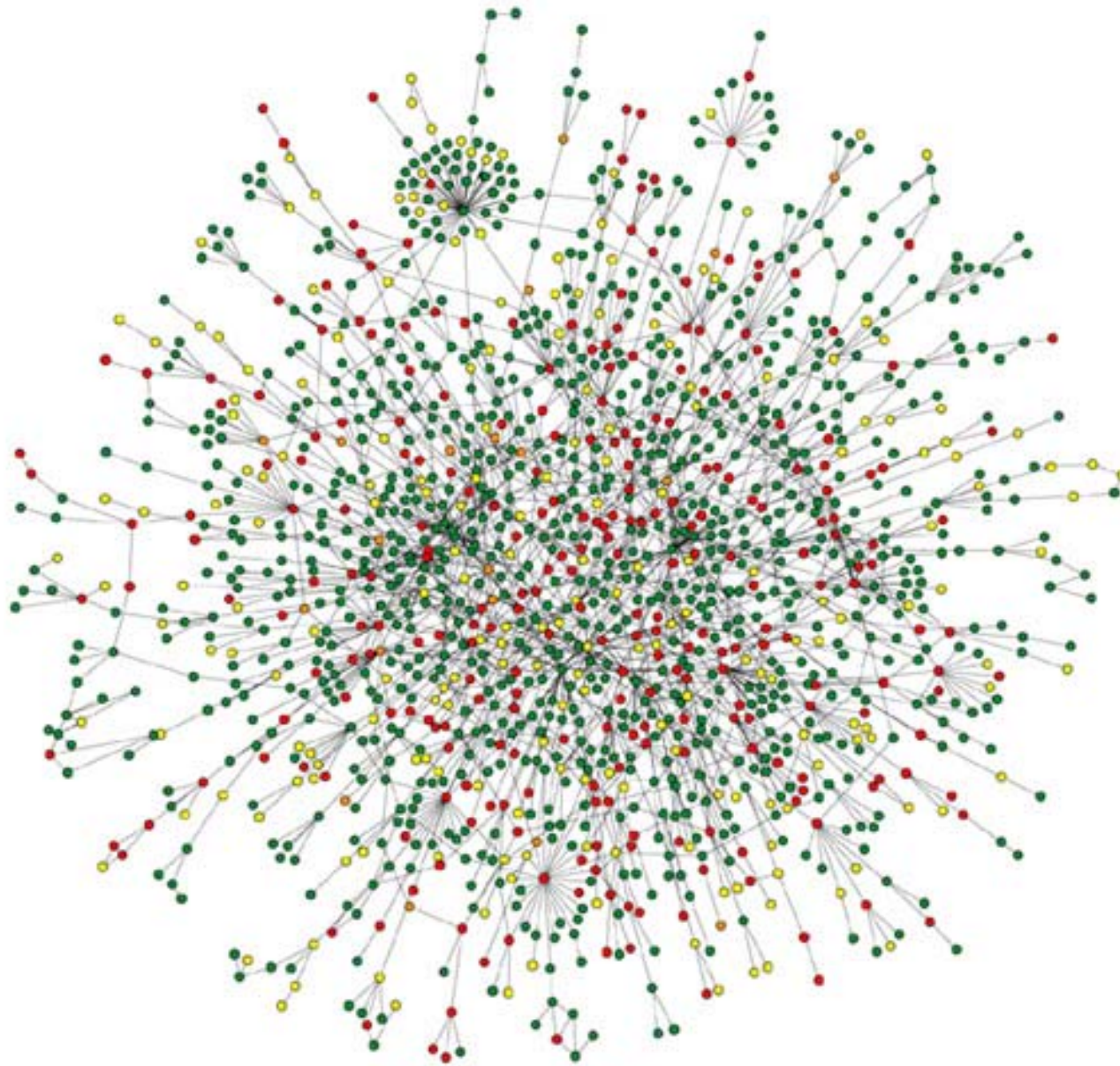
- Protéines
- Interactions chimiques

#### Système Nerveux

- Cellules nerveuses
- Connections axonales

#### www

- Doc. html
- Liens



- From the article: Barabási et al. Network Biology: Nature Reviews | Genetics Understanding the cell's functional organization [ 5, 101-113 (2004) ]



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## 1. La propriété des « petits mondes ».

- **Watts, DJ., Strogatz, SH. - Collective dynamics of 'small-world' networks Nature 393, 440-442(June 1998).**

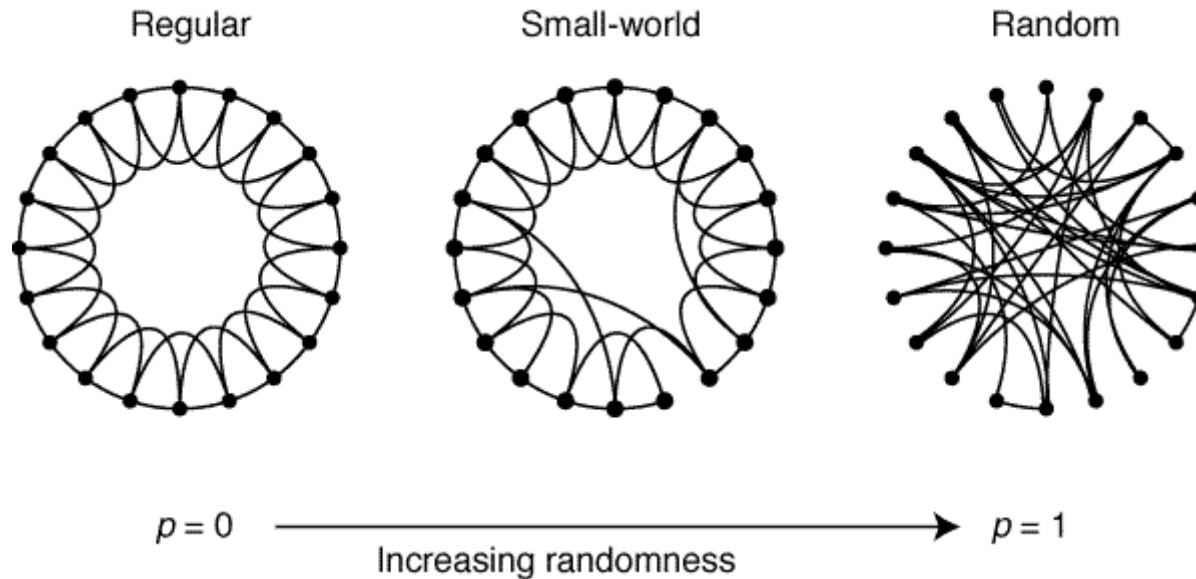
**Topologie des réseaux de connections : entre la régularité et l'aléatoire, les “petits mondes” (propriété liée à des “raccourcis”).**





COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire



- From the article: **Collective dynamics of 'small-world' networks - Duncan J. Watts and Steven H. Strogatz - Nature 393, 440-442 (June 1998)**

**Figure 1: Random rewiring procedure for interpolating between a regular ring lattice and a random network, without altering the number of vertices or edges in the graph.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

**Trois réseaux étudiés ont la propriété des « petits mondes » :**

- Les acteurs de cinéma.
- La distribution d'électricité aux Etats-Unis.
- Le système nerveux de *C.elegans*.
- Les réseaux dotés de cette propriété ont des caractéristiques dynamiques (vitesse de propagation du signal accrue, capacité computationnelle, synchronisabilité).
- La diffusion des agents infectieux est plus rapide dans les réseaux dotés de la propriété des petits mondes.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## 2. Les propriétés d'échelle.

- **Barabasi AL, Albert R. - Emergence of scaling in random networks – Science. 1999 Oct 15;286(5439):509-12.**
- **Mesure de la probabilité qu'un sommet interagisse avec les autres sommets :  $P(k)$ . dans plusieurs réseaux :**
  - **Les acteurs de cinéma.**
  - **Le www.**
  - **Le réseau électrique de l'ouest des Etats-Unis.**
  - **Citation des articles scientifiques.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Observations :**

**P(k) plus ou moins égal à k-puissance – gamma (gamma étant de l'ordre de 2 à 4).**

- **L'existence d'une loi de distribution de ce type (« scale-free ») n'est pas incompatible avec le modèle des « petits mondes », pour autant que l'on ajoute deux considérations génériques :**
  - **Beaucoup de réseaux sont ouverts** et sont (ou ont été) constitués par addition de nouveaux sommets.
  - **L'addition d'un nouveau sommet** n'est pas forcément aléatoire ou uniforme.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Les nouvelles connections ont une probabilité plus élevée d'être établies avec des sommets déjà hautement connectés (attachement préférentiel).**
- **Un modèle utilisant ces deux ingrédients (croissance et attachement préférentiel) conduit à la distribution à échelle invariante qui est effectivement observée.**
- **Réseaux sociaux, d'affaires, de transports, etc.**

**Quid des réseaux biologiques ? L'ouverture et la croissance peuvent être recherchés dans la dimension évolutive.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### 3. Le modèle du brocoli.

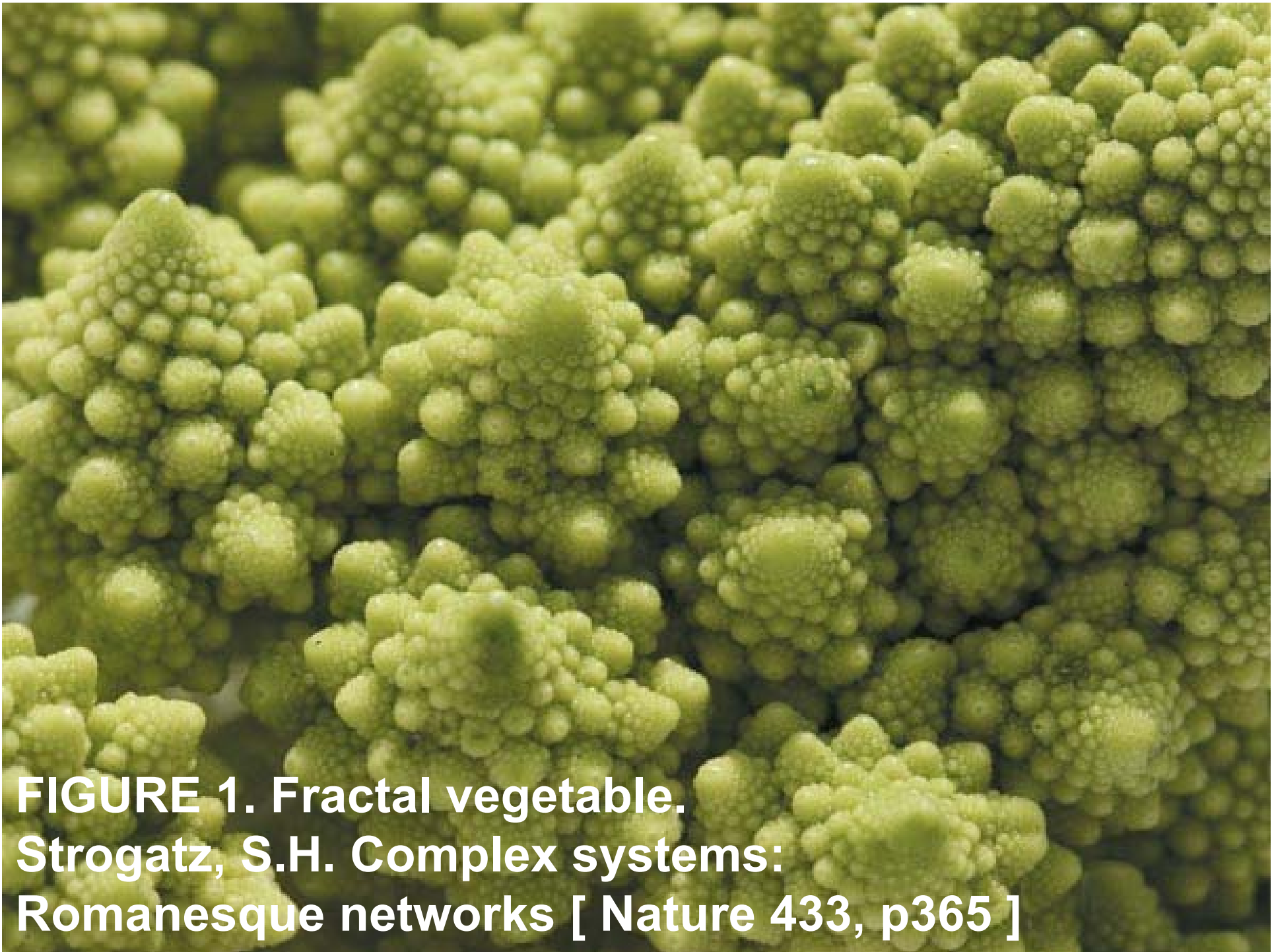
- **Song, C. Havlin, S., et Makse, H.A. - Self-similarity of complex networks - Nature 433, 392-395 (27 January 2005)**
- **Commentaire : Strogatz, S.H. - Complex systems: Romanesque networks Nature 433, p365**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Les deux propriétés (« petits mondes » et « scale-free ») n'impliquent pas que les réseaux aient une structure similaire à divers niveaux de résolution ou d'organisation (propriété d'auto-similarité).**
- **Song, C. et al. s'appuient sur des outils tirés de la géométrie fractale et de la physique statistique pour montrer qu'il est possible de « renormaliser » le système en « boîtes » d'une certaine taille, qui ont une topologie analogue à celle de l'ensemble.**
- **Les boîtes apparaissent articulées entre elles de la même manière que les nœuds du réseau.**



**FIGURE 1. Fractal vegetable.  
Strogatz, S.H. Complex systems:  
Romanesque networks [ Nature 433, p365 ]**





COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Quels réseaux ?**
  - **www 325.729 pages.**
  - **392.340 acteurs de cinéma.**
  - **Protéomes d'E.coli (429 protéines) et de l'homme (676 protéines).**
  - **Bases de données de voies biochimiques.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

#### 4. Les réseaux biologiques

- **L'analyse de plusieurs réseaux biologiques (métaboliques, protéome de la levure, etc) montre qu'ils possèdent les deux propriétés précédentes.**
- **Jeong H, et al. The large-scale organization of metabolic networks. Nature. 2000 Oct 5;407(6804):651-4.**
- **Wagner A. The yeast protein interaction network evolves rapidly and contains few redundant duplicate genes. Mol Biol Evol. 2001 Jul; 18(7):1283-92.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Giot, L. et al. - A protein interaction map of *Drosophila melanogaster*. *Science*. 2003 Dec 5;302(5651):1727-36.**
- **Barabasi AL, Oltvai ZN. Related - Network biology: understanding the cell's functional organization. -*Nat Rev Genet*. 2004 Feb; 5(2):101-13.**
- **L'image qui se dégage est celle de réseaux comprenant un nombre limité de têtes de réseau (hubs), hautement connectés, et une grande quantité de sommets (nœuds), beaucoup moins largement connectés, de sorte que chaque sommet est assez proche d'une tête de réseau (petits mondes).**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### III. L'ARITHMETIQUE DES RESEAUX

- . Milo R, et al. : Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science*. 2002 Oct 25;298(5594):824-7.
- . Milo R, et al. : Superfamilies of evolved and designed networks. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1538-42.
- . Artzy-Randrup Y, et al. : Comment on "Network motifs: simple building blocks of complex networks" and "Superfamilies of evolved and designed networks". *Science*. 2004 Aug 20;305(5687):1107;
- . Milo R, et al. : Response to comment. *Science*. 2004 Aug 20;305(5687):1107; author reply 1107.
- Reigl M, et al. : Search for computational modules in the *C. elegans* brain. *BMC Biology* 2004, 2:25 (2 December 2004).



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## **1. Principe : comptage des sous-graphes comprenant $> 2$ éléments (a)**

- . **Sous-graphes à 3 nœuds : 0013 types possibles.**
  - . **Sous-graphes à 4 nœuds : 0199 types possibles.**
  - . **Sous-graphes à 5 nœuds : 9364 types possibles.**
- **La comparaison est effectuée avec des réseaux randomisés. La démarche est appliquée à plusieurs réseaux : biochimiques (transcription) écologiques, neuronaux, électroniques**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

**Table I**  
R. Milo, et al.  
**Network Motifs:**  
**Simple Building**  
**Blocks of Complex**  
**Networks. Science**  
**Oct 2002: Vol. 298.**  
**no. 5594, pp. 824-7**

Network	Nodes	Edges	$N_{real}$	$N_{rand} \pm SD$	Z score	$N_{real}$	$N_{rand} \pm SD$	Z score	$N_{real}$	$N_{rand} \pm SD$	Z score
<b>Gene regulation (transcription)</b>											
<i>E. coli</i>	424	519	40	7 ± 3	10	203	47 ± 12	13			
<i>S. cerevisiae</i> *	685	1,052	70	11 ± 4	14	1812	300 ± 40	41			
<b>Neurons</b>											
<i>C. elegans</i> †	252	509	125	90 ± 10	3.7	127	55 ± 13	5.3	227	35 ± 10	20
<b>Food webs</b>											
Little Rock	92	984	3219	3120 ± 50	2.1	7295	2220 ± 210	25			
Ythan	83	391	1182	1020 ± 20	7.2	1357	230 ± 50	23			
St. Martin	42	205	469	450 ± 10	NS	382	130 ± 20	12			
Chesapeake	31	67	80	82 ± 4	NS	26	5 ± 2	8			
Coachella	29	243	279	235 ± 12	3.6	181	80 ± 20	5			
Skipwith	25	189	184	150 ± 7	5.5	397	80 ± 25	13			
B. Brook	25	104	181	130 ± 7	7.4	267	30 ± 7	32			
<b>Electronic circuits (forward logic chips)</b>											
s15850	10,383	14,240	424	2 ± 2	285	1040	1 ± 1	1200	480	2 ± 1	335
s38584	20,717	34,204	413	10 ± 3	120	1739	6 ± 2	800	711	9 ± 2	320
s38417	23,843	33,661	612	3 ± 2	400	2404	1 ± 1	2550	531	2 ± 2	340
s9234	5,844	8,197	211	2 ± 1	140	754	1 ± 1	1050	209	1 ± 1	200
s13207	8,651	11,831	403	2 ± 1	225	4445	1 ± 1	4950	264	2 ± 1	200
<b>Electronic circuits (digital fractional multipliers)</b>											
s208	122	189	10	1 ± 1	9	4	1 ± 1	3.8	5	1 ± 1	5
s420	252	399	20	1 ± 1	18	10	1 ± 1	10	11	1 ± 1	11
s838‡	512	819	40	1 ± 1	38	22	1 ± 1	20	23	1 ± 1	25
<b>World Wide Web</b>											
nd.edu§	325,729	1.46e6	1.1e5	2e3 ± 1e2	800	6.8e6	5e4 ± 4e2	15,000	1.2e6	1e4 ± 2e2	5000



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Dans les deux réseaux biologiques, deux motifs sont très fréquents :**
  - **Feed-forward (3).**
  - **Bi-fan (4).**
  - **Feed forward loop :**
    - ❖ **L'output est activé tant que l'input persiste.**
    - ❖ **La désactivation est rapide lorsque l'input disparaît.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## 2. Recherche de structures (b)

- Une difficulté touche aux différences de taille.
- **Superfamille 1** : Réseaux de transcription sensoriels.  
→ Capacité de réponse rapide aux variations de l'environnement (qlq mn.)
- **Superfamille 2** : Signaux de transduction - Transcription au cours du développement - Réseau neuronal *C. elegans*.  
→ Temps de réponse plus long.
- **Superfamille 3** : Web et réseaux sociaux. Transitivité élevée.





COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Superfamille 4 : Langages**
- « **Non-directed networks** » (pas de directionnalité dans les valences).
- **Réseaux de distribution d'électricité, structure des protéines considérées comme ensemble d'hélices  $\alpha$  et feuillets  $\beta$  .**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### 3. Contestation ? (c)

- Les réseaux randomisés sont considérés comme nuls. Validité de l'hypothèse ? « Toy models ».
- Modèles aléatoires avec probabilités gaussiennes → On retrouve certaines des préférences observées par Milo et al.
- « The preferential attachment rule » : **suggéré par Barabási A.L, et Albert R. : Emergence of Scaling in Random Networks - Science 15 October 1999: 509-512.**
- Réponse de Milo, R et al. : En fait, les « Top models » produisent des résultats assez différents de ceux des réseaux réels.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

#### 4. L'étude des motifs pour eux-mêmes.

- Kalir S, et al. A coherent feed-forward loop with a SUM input function prolongs flagella expression in Escherichia coli. Mol Syst Biol. 2005;1:2005.0006.
- Mangan S, et al. - The incoherent feed-forward loop accelerates the response-time of the gal system of Escherichia coli. - J Mol Biol. 2006 Mar 10;356(5):1073-81



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## 5. Intégration dans les modèles topologiques globaux.

- Vasquez, A. et al – The topological relationship between the large-scale attribute and local interaction patterns of complex networks. PNAS, 101, 17 940 (2004).
- L'organisation topologique à grande échelle et la structure locale, ou sous-graphes, se répondent mutuellement.
- Il existe deux catégories de sous-graphes, à haute et à basse densité.
- Les sous-graphes à haute densité ne peuvent exister sans s'agréger.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## IV. LA DYNAMIQUE DES RESEAUX.

### 1. Dynamique et plasticité :

- Luscombe NM, et al. Genomic analysis of regulatory network dynamics reveals large topological changes. Nature. 2004 Sep 16;431(7006):308-12.
- Intégration de données de transcriptome et de régulation transcriptionnelle chez la **levure** dans des conditions diversifiées.
- Représentation statique (ChIP-chip) : 7074 interactions régulatrices entre 142 facteurs de transcription et 3420 gènes cibles.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Cinq situations :**

- ✓ **Cycle cellulaire**

**Endogène**

- ✓ **Sporulation**

**Endogène**

- ✓ **Diauxie**

**Exogène**

- ✓ **Domages sur l'ADN**

**Exogène**

- ✓ **Réponse au stress**

**Exogène**



- **Les changements sont considérables :**

- **L'occurrence des motifs élémentaires varie entre :**

	<b>endogène</b>	<b>et</b>	<b>exogène</b>
✓ <b>Single input motif (SIM)</b>	<b>+</b>		<b>+++</b>
✓ <b>Multiple input motif (MIM)</b>	<b>++</b>		<b>++</b>
✓ <b>Feed-forward loop (FFL)</b>	<b>+++</b>		<b>+ / ++</b>

- **Il existe des nœuds permanents, mais la plupart (78 %) sont transitoires.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- Certains nœuds permanents changent de fonction.
- 95 des 142 facteurs de transcription sont utilisés dans plus d'une situation (ce qui implique que l'origine de la spécificité est combinatoire).
- Inter-régulation parallèle : les facteurs de transcription ubiquitaire contrôlent les autres.





COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Almaas E, et al. The activity reaction core and plasticity of metabolic networks. PLoS Comput Biol. 2005 Dec;1(7):e68.**
- **Même approche avec des réseaux métaboliques d'E.Coli, Hélicobacter pylori et la levure, dans 300.000 environnements simulés.**
- **Noyau enzymatique conservé dans l'évolution.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Wuchty S, Barabasi AL, Ferdig MT. Stable evolutionary signal in a yeast protein interaction network. BMC Evol Biol. 2006 Jan 30;6:8.**
- **Madan Babu M, et al. Evolutionary dynamics of prokaryotic transcriptional regulatory networks. J Mol Biol. 2006 Apr 28; 358(2):614-33. Epub 2006 Feb 28.**
- **Les facteurs de transcription sont moins conservés que leurs gènes cibles.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## 2. Fluctuations :

- **Rosenfeld N, et al. Gene regulation at the single-cell level. Science. 2005 Mar 25;307(5717):1962-5.**
- **Analyse du promoteur PR du phage lambda dans E.coli.**
- **Isaacs FJ, et al. - Signal processing in single cells. Science. 2005 Mar 25;307(5717):1886-8**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Geva-Zatorsky N, et al. Oscillations and variability in the p53 system. Mol Syst Biol. 2006;2:2006.0033.**
- **p.53 et Mdm2 avec marqueurs de fluorescence, suivis après irradiation gamma de cellules individuelles. Variations considérables.**
- **Rao CV, et al. Control, exploitation and tolerance of intracellular noise. Nature. 2002 Nov 14;420(6912):231-7.**
- **Sigal A, et al. - Dynamic proteomics in individual human cells uncovers widespread cell-cycle dependence of nuclear proteins. Nat Methods. 2006 Jul;3(7):525-31.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### 3. La question du bruit :

- **Pedraza JM, et al. Noise propagation in gene networks. Science. 2005 Mar 25;307(5717):1965-9.**
- **Acar M, Enhancement of cellular memory by reducing stochastic transitions. Nature. 2005 May 12;435(7039):228-32**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

#### 4. Stabilité et robustesse :

- Doyle J, Csete M. - Motifs, control, and stability. PLoS Biol. 2005 Nov;3(11):e392.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## CONCLUSIONS

### 1. Attention aux différents niveaux d'organisation :

- **Grimm V, et al. Pattern-oriented modeling of agent-based complex systems: lessons from ecology. Science. 2005 Nov 310. 987.**
- **Modèles fondés sur des agents autonomes et adaptables. Approches « bottom-up » confrontées à la complexité et l'incertitude.**
- **Stratégic POM = Pattern-Oriented Modeling.** L'idée est qu'un seul « pattern » observé à une échelle donnée et à un certain niveau de la hiérarchie du système ne suffit pas à réduire l'incertitude. D'où l'idée d'en utiliser plusieurs et de réduire l'incertitude en les rendant compatibles.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## 2. D'autres méthodes de modélisation :

- **Sachs K, et al. Causal protein-signaling networks derived from multiparameter single-cell data. Science. 2005 Apr 22;308(5721):523-9.**
  - **Approche fondée sur les réseaux Bayesiens.**
  - **Méthodes d'optimisation, hypothèses liées à la robustesse, aux avantages selectifs, à l'évolution, etc.**





COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Tay, JC, et Jhavar, A. - CAFISS: a complex adaptive framework for immune system simulation. Proceedings of the 2005 ACM symposium on Applied computing. pp.158 - 164**
- **Shinar G, et al. Rules for biological regulation based on error minimization. PNAS 2006 Mar 14;103(11):3999-4004.**
- **Meier-Schellersheim M, et al. - Key role of local regulation in chemosensing revealed by a new molecular interaction-based modeling method. PLoS Comput Biol. 2006 Jul 21;2(7):e82.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### 3. La question de la modularité est critique :

- Elle peut être instruite de plusieurs manières : « bottom-up », « top-down », mathématiquement, biologiquement.
- Balazsi G, Barabasi AL, Oltvai ZN. Topological units of environmental signal processing in the transcriptional regulatory network of Escherichia coli. PNAS 2005 May 31;102(22):7841-6
- Kashtan N, Alon U. Spontaneous evolution of modularity and network motifs. PNAS 2005 Sep 27;102(39):13773-8.



## 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*

## **La robustesse dans les systèmes biologiques.**

- I. Définition de la robustesse par l'approche «mécaniste».
- II. La robustesse dans le monde vivant.
- III. Topologie des réseaux et robustesse.
- IV. Robustesse de modules identifiés.

**Conclusions générales**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## I. Définition de la robustesse par l'approche « mécaniste ».

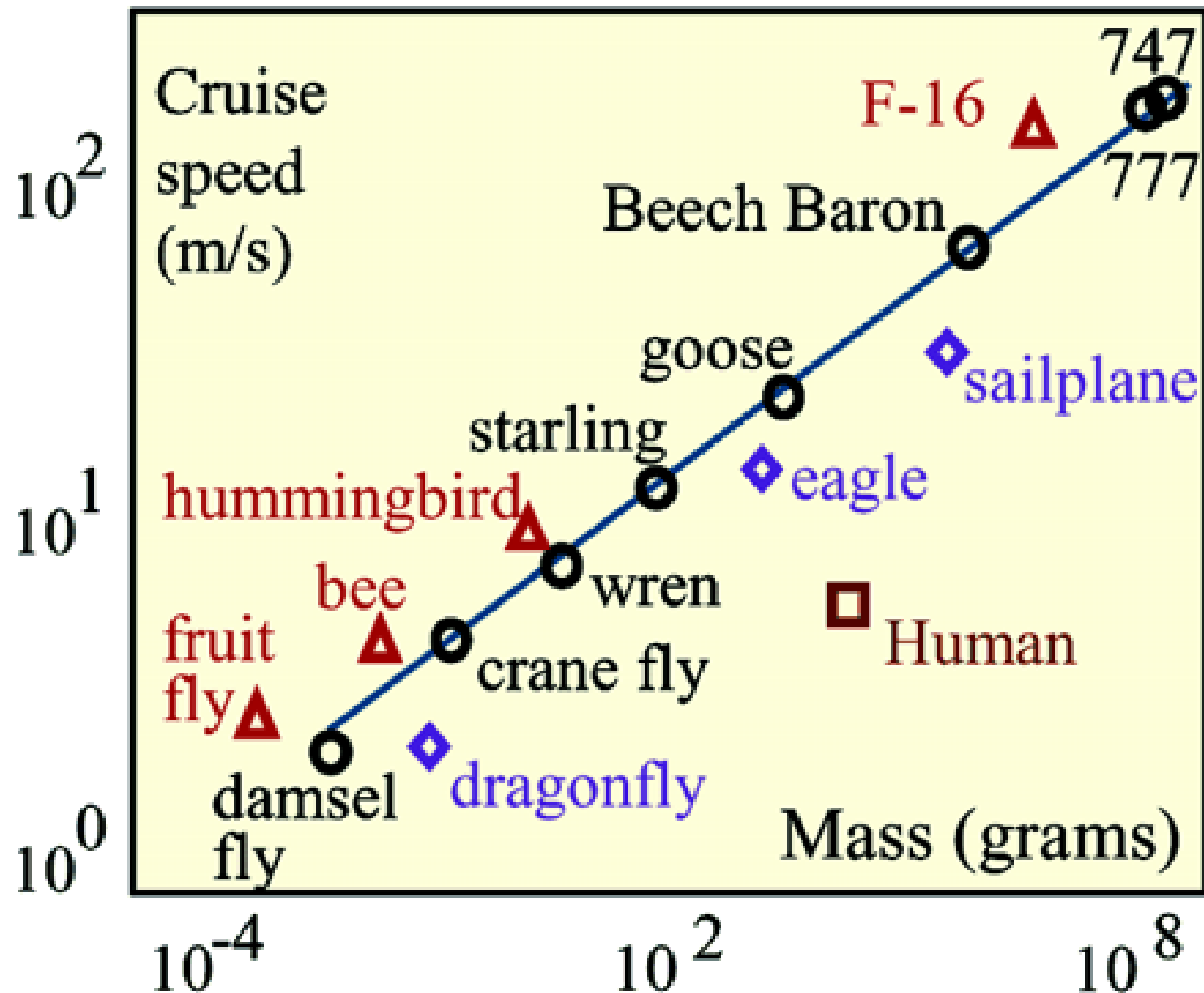
- Csete ME, Doyle JC. - Reverse engineering of biological complexity. *Science*. 2002 Mar 1;295(5560):1664-9.
  - Une expérience considérable et un corpus théorique abondant ont été accumulés dans les **sphères de l'ingénierie qui sous-tendent toutes les technologies avancées.**
  - La convergence d'organisation systémique entre les technologies avancées et la biologie est évoquée dans une revue récente : Csete, Doyle, "Reverse Engineering of Biological Complexity" *Science* (2002), 295, 1664-1669.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Deux propriétés rapprochent l'ingénierie moderne de la biologie :**
  - **La complexité (obscurité ou incompréhension = aspect "magique").**
  - **La robustesse.**
  
- **La robustesse et son contraire (la fragilité) sont des attributs majeurs des systèmes complexes.**
  
- **La complexité en ingénierie approche aujourd'hui celle des systèmes biologiques (voir Fig. 1, diapo suivante).**



• FIG. 1 Csete ME, Doyle JC. - Reverse engineering of biological complexity. Science. 2002 Mar 1;295(5560):1664-9.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Dans les systèmes technologiques aussi bien que vivants, on peut distinguer les éléments basiques de ceux qui contribuent à la robustesse.**
- **Est-ce toujours faisable dans les systèmes vivants ?**
- **Le prix à payer pour la robustesse, en terme de complexité ajoutée, est généralement élevé, et se traduit par l'introduction de réseaux de régulation.**





COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### ➤ **Modularité et protocole**

- **Les modules sont des composantes, des parties, ou des sous-systèmes qui possèdent au moins certaines des caractéristiques suivantes :**
  - **Comporter une ou plusieurs interfaces avec d'autres modules.**
  - **Pouvoir être modifié de façon plus ou moins indépendante.**
  - **Faciliter la modélisation.**
  - **Maintenir une certaine identité, s'il est isolé et/ou réarrangé.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Les protocoles décrivent les recettes, les architectures, les règles, les interfaces et les codes de conduite.**
- **Les protocoles sont des "lois" (laws) au sens social du terme et non au sens scientifique.**
- **Les protocoles doivent aussi faciliter l'évolution du système par l'addition de nouveaux protocoles et notamment de ceux qui mettent en jeu de nouvelles signalisations et de nouveaux contrôles.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **On peut penser que, dans les systèmes biologiques aussi bien que technologiques :**
  - ✓ **Les fonctions minimales n'occupent qu'une petite fraction de l'ensemble du système.**
  - ✓ **La robustesse tient une place majeure.**
  - ✓ **Les protocoles sont beaucoup plus importants que les modules.**
  - ✓ **Les protocoles les plus critiques sont ceux qui contrôlent les dispositifs de détection, de communication, calcul et actions qui permettent d'obtenir les rétro-actions appropriées.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- Dans les systèmes de rétro-contrôle, il est souvent facile d'obtenir des **constituants imprécis à haute sensibilité, ou précis à basse sensibilité**, mais l'optimisation requiert la précision et la haute sensibilité, qu'il est impossible d'obtenir sans une stratégie particulière, bien formalisée en ingénierie.
- L'ingénierie s'inspire aussi de la biologie systémique. Des informaticiens bâtissent des algorithmes inspirés du système immunitaire, par exemple pour détecter les transactions financières frauduleuses, ou protéger les ordinateurs des virus.
- [Klarreich E. Nature. 2002 Jan 31;415\(6871\):468-70.Nature \(2002\), 415, 468-470](#)



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## II. La robustesse dans le monde du vivant.

### A. Les systèmes vivants sont robustes à tous les niveaux d'organisation.

- **Wagner A. Robustness and Evolvability in Living Systems  
Princeton University Press (2005).**
  - **L'ouvrage est focalisé sur la robustesse vis-à-vis des changements (perturbations) génétiques.**
  - **Un système biologique est robuste s'il continue à fonctionner quand il est confronté à des perturbations.**
  - **Un des arguments centraux repose sur l'idée que plus le système tolère de mutations neutres, plus il est robuste.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## 1. La robustesse au niveau sous-génétique.

- ✓ L'alphabet génétique.
- ✓ Le code génétique.
- ✓ La structure des ARN.
- ✓ Les protéines vs les mutations ponctuelles.
- ✓ Les protéines vs les recombinaisons.



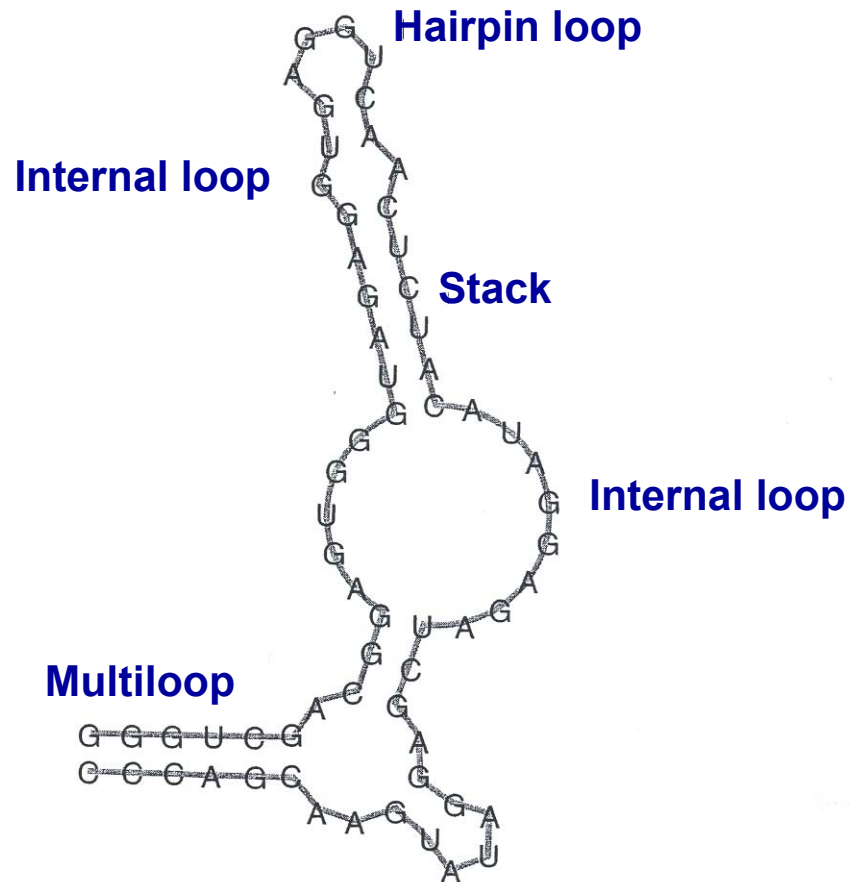
COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

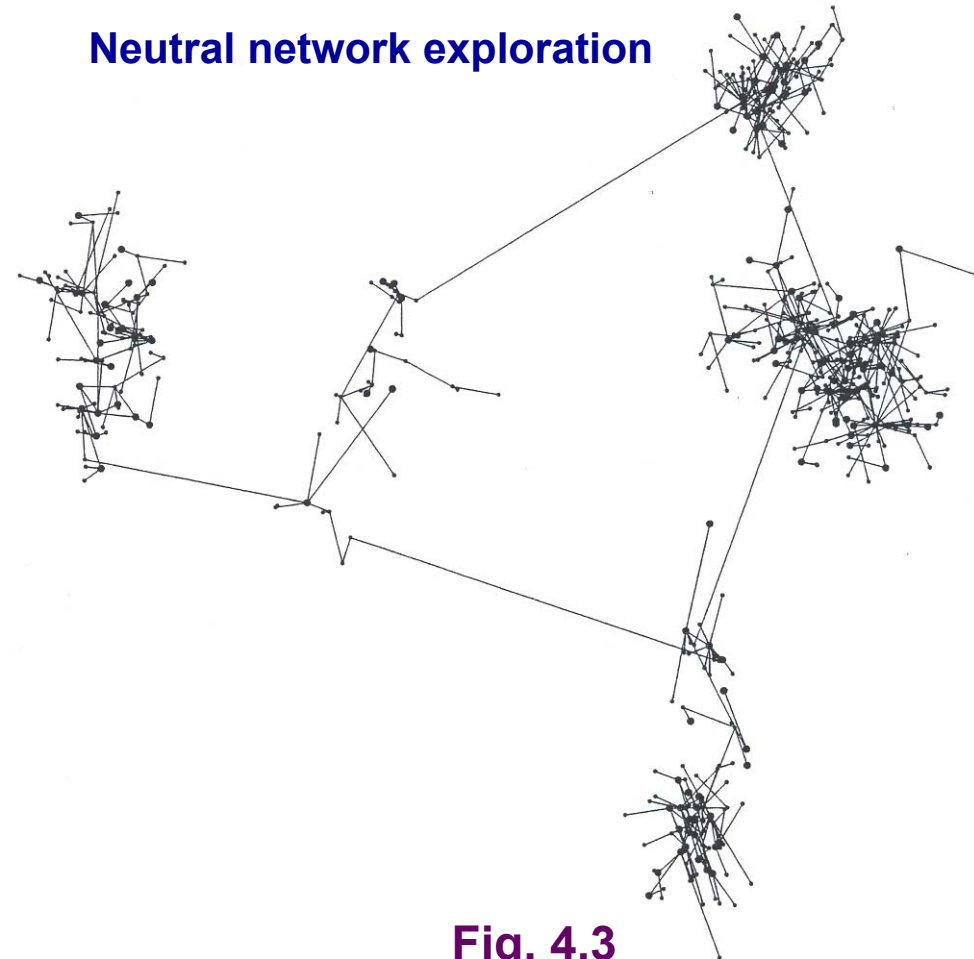
## **2. La robustesse au niveau supra-génétique.**

- ✓ **Les régions régulatrices de l'ADN.**
- ✓ **Les voies métaboliques.**
- ✓ **Les réseaux métaboliques.**
- ✓ **Les réseaux de régulation des gènes.**
- ✓ **Les traits phénotypiques, variations cryptiques et maladies humaines.**
- ✓ **Les nombreuses façons de bâtir le même organisme.**

# RNA Structure



**Fig. 4.1**



**Fig. 4.3**

Andreas Wagner Robustness and Evolvability in Living Systems  
Princeton University Press (2005)





COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### 3. Quelques principes.

- ✓ **La plupart des problèmes résolus dans le monde vivant ont un nombre astronomique de solutions équivalentes, que l'on peut penser au sein d'un vaste espace neutre.**
- ✓ **La robustesse et les mutations neutres sont essentielles pour l'innovation évolutive.**
- ✓ **La redondance des parties d'un système ne détermine qu'une part mineure de la robustesse qui, pour l'essentiel, apparaît comme une propriété distribuée.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### 3. Quelques principes (*suite*).

- ✓ **La fragilité peut avoir des origines évolutives diverses dont l'existence d'un petit nombre de solutions alternatives et les compromis avec d'autres parties du système.**
- ✓ **Beaucoup de systèmes naturels font preuve d'une grande robustesse vis-à-vis de changements dans leurs parties. Cette robustesse peut s'accroître avec le temps, souvent par le biais de l'auto-organisation, plutôt qu'en raison de la sélection naturelle.**
- ✓ **Beaucoup des principes mécaniques qui sous-tendent la robustesse dans les systèmes vivants peuvent être observés dans des systèmes pensés et fabriqués par l'homme.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Wagner A. Robustness, evolvability, and neutrality. FEBS Lett. 2005 Mar 21;579(8):1772-8.**
- **Felix MA, Wagner A. - Robustness and evolution: concepts, insights and challenges from a developmental model system. Heredity. 2006 Dec 13;**
- **Robustesse distribuée et / ou redondante chez C.elegans.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Ciliberti S, et al. - Robustness Can Evolve Gradually in Complex Regulatory Gene Networks with Varying Topology. PLoS Comput Biol. 2007 Feb 2;3(2):e15**
- **Modèle théorique de N régulateurs transcriptionnels avec des profils d'expression liés à une fonction du temps  $S(t)$ .**
- **L'exploration, par simulation, de millions de réseaux qui diffèrent sans leur topologie, et / ou leur architecture, montre que des réseaux radicalement différents peuvent avoir les mêmes profils d'expression.**
- **La robustesse est variable, et peut évoluer au travers de modifications neutres.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### III. Topologie des réseaux et robustesse.

#### 1. Des préalables méthodologiques :

- Lin N, Zhao H. - Are scale-free networks robust to measurement errors? BMC Bioinformatics. 2005 May 16;6:119.

#### 2. La robustesse dynamique des réseaux complexes est une conséquence directe de leur topologie « scale-free ».

- Aldana M, Cluzel P. A natural class of robust networks. - PNAS 2003 Jul 22;100(15):8710-4



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### **3. La robustesse est plus facile à appréhender dans le cadre d'un système modulaire organisé.**

- **Han JD, et al. Evidence for dynamically organized modularity in the yeast protein-protein interaction network. Nature. 2004 Jul 1;430(6995):88-93.**
- **L'inactivation de gènes codant pour des « hubs » a une probabilité 3 fois plus élevée de produire un phénotype létal.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

➤ **Deux types de « hubs » :**

- **Type 1** : ceux qui interagissent avec la plupart de leurs partenaires simultanément.
- **Type 2** : Ceux qui interagissent avec des partenaires différents dans le temps et dans l'espace.

➤ **Inactivation des gènes : sensibilité égale à deux types.**

➤ **Mutations : perturbations plus fortes du type 2 que du type 1.**

➤ **un modèle où les « hubs » de type 2 sont les organisateurs des « modules », les premiers fonctionnant à l'intérieur des modules.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

#### **4. L'architecture en « noeud papillon » et les compromis entre efficacité, robustesse et capacité d'évoluer.**

- **Csete M, Doyle J. - Bow ties, metabolism and disease. Trends Biotechnol. 2004 Sep;22(9):446-50.**

➤ **Modélisation du métabolisme bactérien.**

➤ **Trois nœuds :**

- **Les transporteurs.**
- **Les précurseurs des macromolécules.**
- **La transcription et la traduction.**





COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **La robustesse et la fragilité proviennent de la mise en commun des mécanismes au centre du nœud papillon. Si la ressource commune est défaillante ou détournée (par un parasite), la pathologie est forcément grave.**
- **En revanche, les avantages d'une architecture HOT (Highly / Heterogeneous, Optimized / Organized, Trade-off / Tolerance) sont nombreux et sur de vastes échelles, spatiales et temporelles.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **De plus, elle permet d'évoluer en accommodant, notamment plus d'informations et/ou plus de contrôle.**
- **Les processus de fabrication d'artefacts ont généralement cette architecture (multitude de matériaux à l'entrée, transformation en un assez petit nombre d'éléments de construction, assemblage diversifié).**
- **Kitano H, Oda K. Robustness trade-offs and host-microbial symbiosis in the immune system. Mol Syst Biol. 2006;2:2006.0022**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## 5. Robuste mais fragile (RYF) :

- Doyle JC, et al. The "robust yet fragile" nature of the Internet.. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Oct 11;102(41):14497-502.
- **Système non affecté par la défaillance aléatoire d'éléments mais vulnérable si des composants critiques sont attaqués (par un virus, notamment).**
- **L'internet a-t-il véritablement une structure « scale-free » ? Une structure de type HOP pourrait s'appliquer tout autant.**
- **L'analyse montre que dans les faits, l'Internet n'a pas une véritable structure « scale-free ».**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

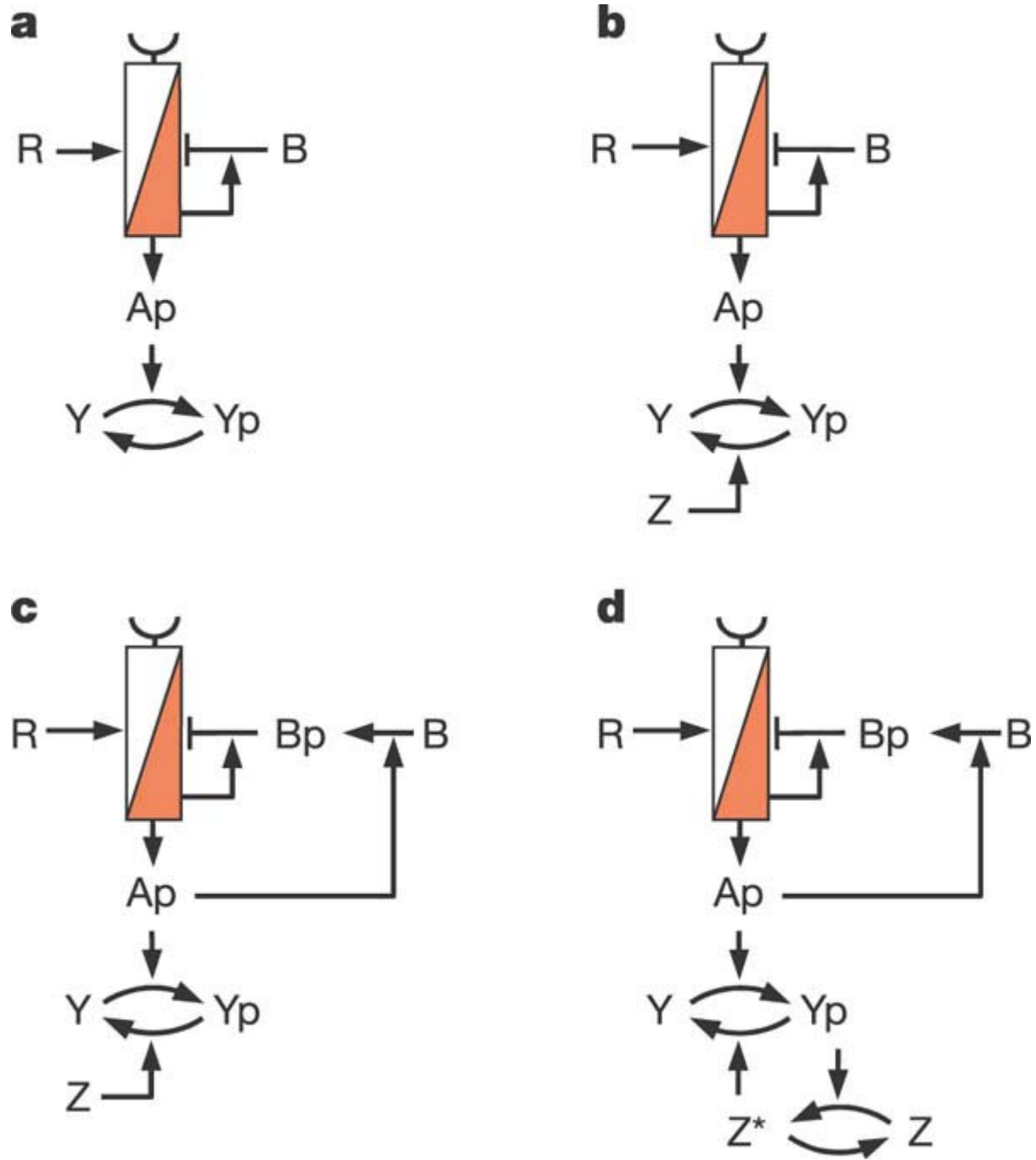
Chaire d'Immunologie Moléculaire

## IV. Robustesse de modules identifiés.

### 1. La chemotaxie bactérienne

- Kalir S, et al. A coherent feed-forward loop with a SUM input function prolongs flagella expression in *Escherichia coli*. *Mol Syst Biol.* 2005;1:2005.0006.
- Kollmann M, et al. Design principles of a bacterial signalling network. *Nature.* 2005 Nov 24;438(7067):504-7.

Cf. ci-après Fig. 1



**Fig. 1**

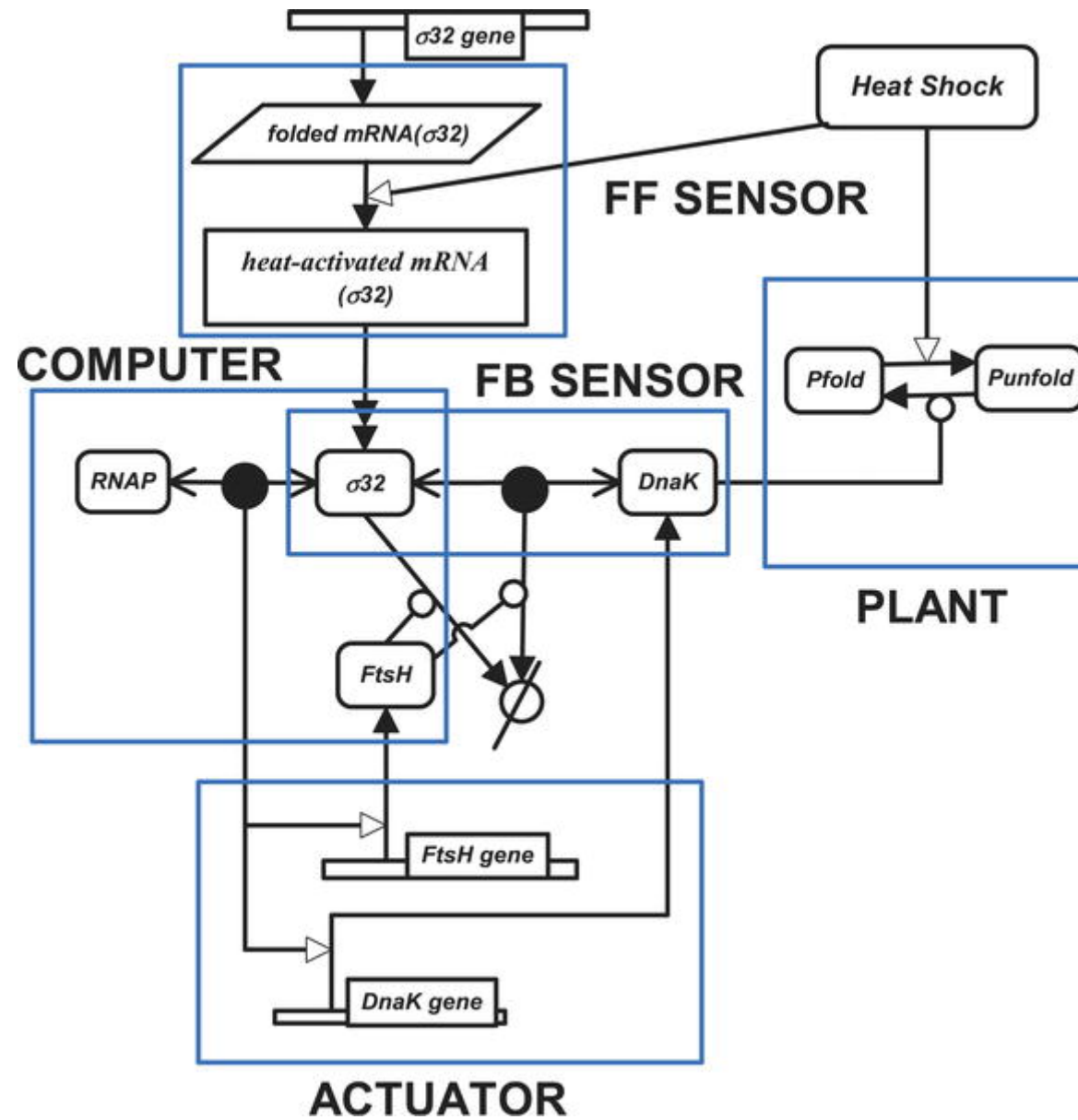


COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## 2. La réponse bactérienne au choc thermique :

- Kurata H, et al. Module-based analysis of robustness tradeoffs in the heat shock response system. PLoS Comput Biol. 2006 Jul 28;2(7):e59.
- Le facteur sigma 32 est un régulateur central qui intègre plusieurs motifs (modules ?) « feed-forward » and « feed-back ».
- Chaque « module » produit un type de robustesse différent.
- L'architecture globale équilibre les faiblesses et compromis.
- L'exploration mathématique suggère l'existence d'autres solutions.



**FIG 1** Kurata H, et al. Module-based analysis of robustness tradeoffs in the heat shock response system. PLoS Comput Biol. 2006 Jul 28;2(7):e59.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

### **3. Intégration de la robustesse des modules dans la robustesse du système :**

- **Tanaka R, et al. Highly optimised global organisation of metabolic networks. Syst Biol (Stevenage). 2005 Dec;152(4):179-84.**





COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## CONCLUSIONS GENERALES :

- **Les concepts de la biologie systémique.**
  - **La robustesse dans les systèmes biologiques.**
- 1. Un domaine foisonnant et loin d'être stabilisé dans ses concepts, ses modalités opératoires, ou même dans son vocabulaire :**
- **Son vocabulaire :**
    - « hubs » = nœuds, concentrateurs...
    - « modules », « motifs », etc.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. La plupart des résultats acquis à ce jour concernent **des cellules d'un type donné**, ou des groupes de cellules relativement homogènes (appartenant à un même organe).
  
  3. D'ores et déjà, **des applications considérables**.
- Davidson, E.H. et al. A Genomic Regulatory Network for Development - Science 1 March 2002 Vol 295, Issue 5560:1669-1678.
- Un article « historique » sur le développement de l'oursin.



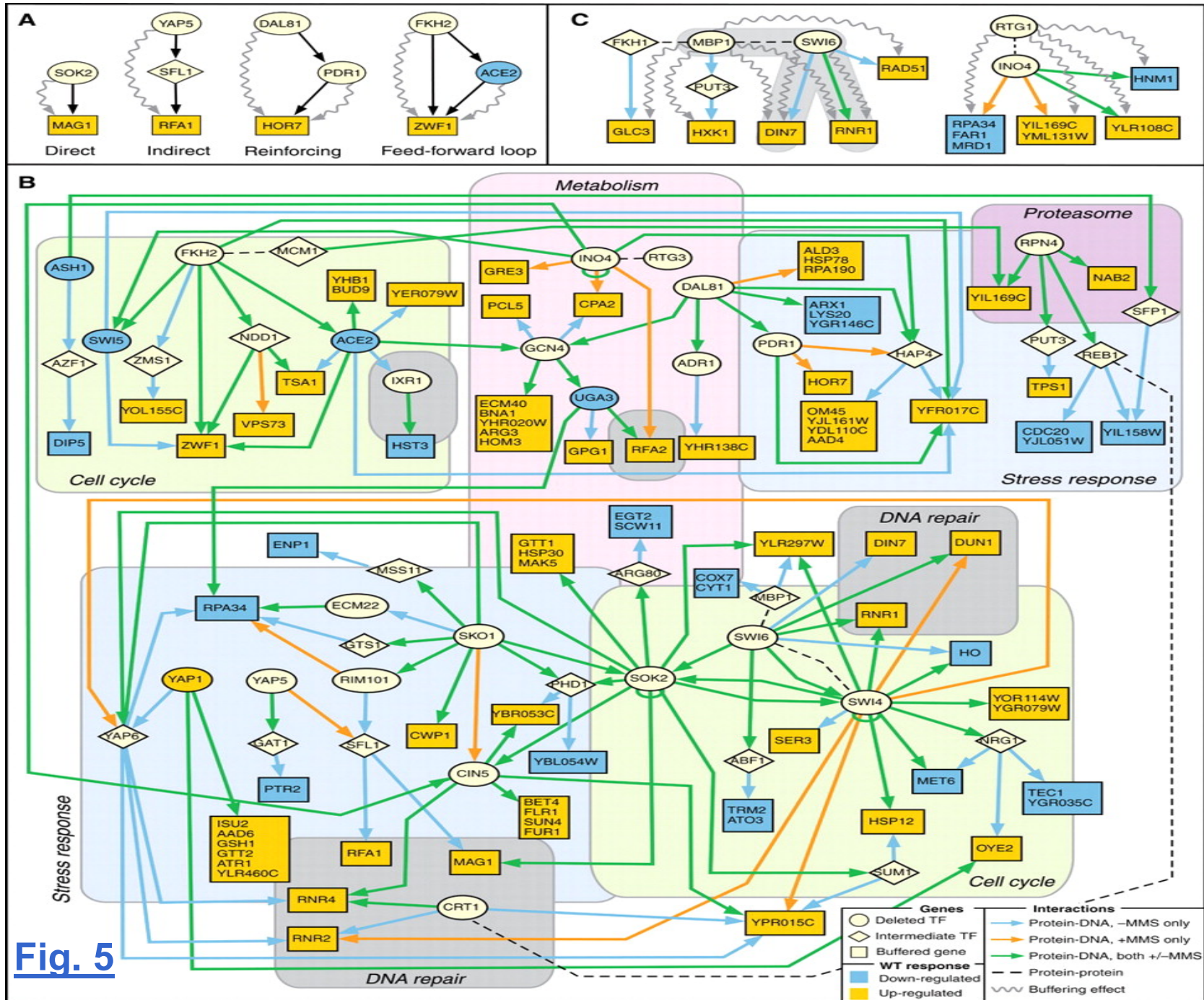
COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Workman CT, et al. A systems approach to mapping DNA damage response pathways. Science. 2006 May 19;312(5776):1054-9.**
- **30 facteurs de transcription** liés aux dommages provoqués par le MMS chez la levure.

**5272 cibles sur l'ADN.**

**Cf. ci-après Fig. 5**





COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## ➤ Prostate : l'approche génomique

- **Pierce BL, et al. Genomic scan of 12 hereditary prostate cancer families having an occurrence of pancreas cancer. Prostate. 2007 Mar 1;67(4):410-5.**
- **12 familles analysées avec 441 micro-satellites qui couvrent l'ensemble du génome.**
- **Corrélations non statistiquement significatives, mais suggestives de 4 régions chromosomiques porteuses de loci potentiellement impliqués (3 déjà connus).**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

## ➤ **Prostate : l'approche transcriptomique :**

- **Rostad K, et al. ERG upregulation and related ETS transcription factors in prostate cancer. Int J Oncol. 2007 Jan;30(1):19-32.**
- **Comparaison de tissus provenant de 29 tumeurs primaires de la prostate et de 23 contrôles bénins (puis 37 et 38).**
- **Puces avec 40.000 gènes. Surexpression d'ERG facteur de transcription lié à ETS (20 x à 100 x chez 50% des patients).**
- **Non corrélation avec lignées cellulaires prostatiques.**
- **Hybridation **in situ** sur tissus cancéreux et cellules endothéliales associées.**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

➤ **Prostate : l'approche transcripionique (suite) :**

- **Halvorsen OJ, et al. Increased expression of SIM2-s protein is a novel marker of aggressive prostate cancer. Clin Cancer Res. 2007 Feb 1;13(3):892-7.**
- **Le gène SIM2 est localisé dans une région des chromosomes 21 impliquée dans le syndrome de Down, et code pour des facteurs de transcription (développement du cerveau).**
- **Rôle possible dans les tumeurs solides.**
- **SIM2s = isoforme courte : transcription accrue dans 29 échantillons de tumeurs de la prostate.**
- **L'expression de la protéine SIM2s corrèle avec une espérance de vie réduite.**





COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

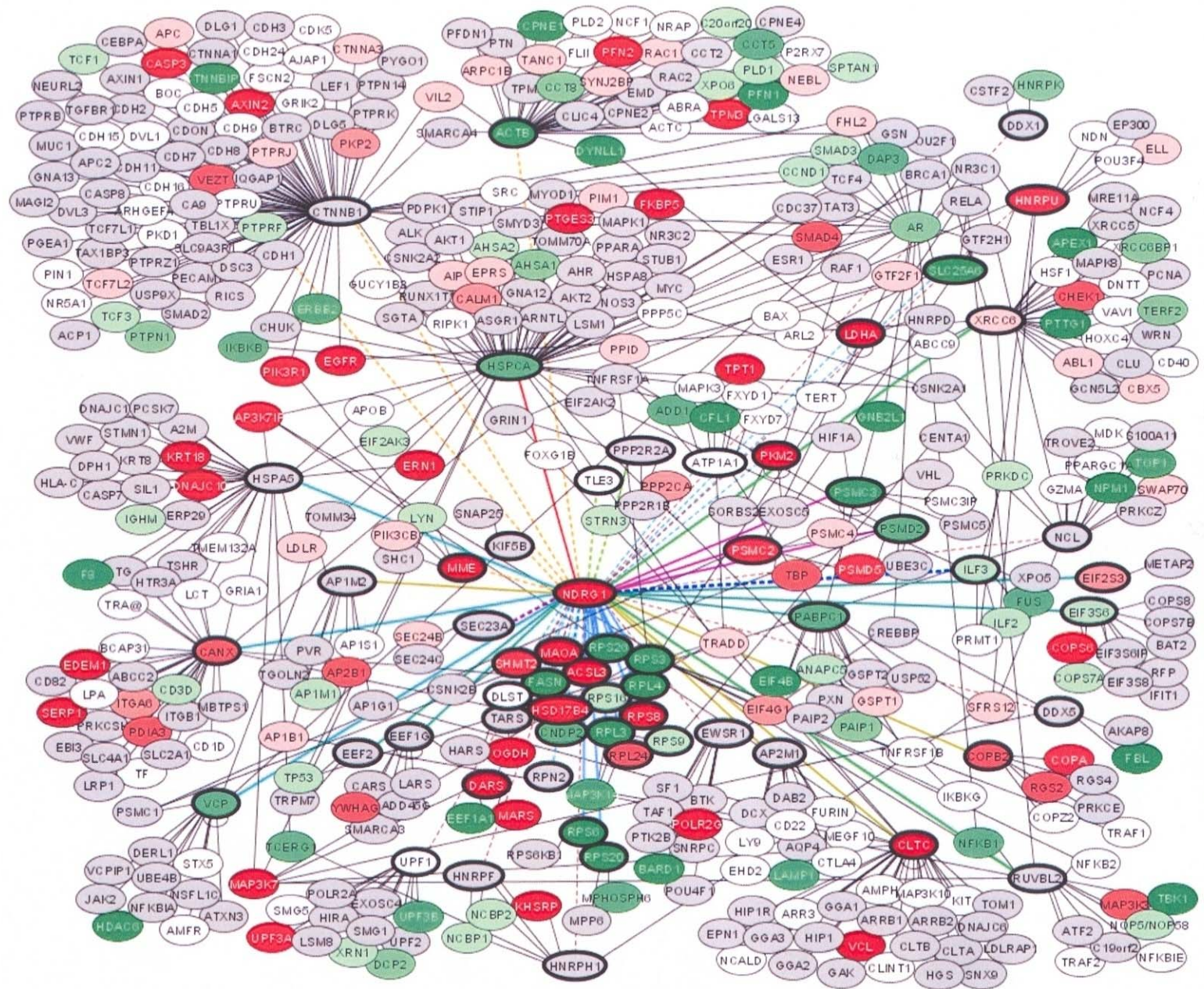
Chaire d'Immunologie Moléculaire

## ➤ **Prostate : l'approche protéomique :**

- **Tu LC, et al. Proteomics analysis of the interactome of N-myc downstream regulated gene 1 and its interactions with the androgen response program in prostate cancer cells. Mol Cell Proteomics. 2007**
- **Le gène NDRG1 joue un rôle important dans la différenciation induite par les androgènes et dans les métastases des cancers de la prostate.**
- **Par co-immunoprécipitation et spectrométrie de masse, on identifie 58 protéines qui interagissent avec NDRG1 dans les cellules cancéreuses.**
- **L'interactome comprend plusieurs modules (nucléaire, membranaire) qui rendent compte de la versatilité fonctionnelle de NDRG1.**

[Cf. ci-après Fig. 1](#)





**Fig. 1**



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **La phosphorylation de NDRG1 et ses effets sont étudiés (RNAi).**
- **La réponse aux androgènes touche de nombreux membres de l'interactome.**
- **Les interactions médiées par la beta-catenine et la protéine hp 90 sont critiques.**
- **Une analyse complémentaire du transcriptome confirme la réponse aux androgènes de nombreux gènes de l'interactome.**
- **Image dynamique de l'interactome.**



## 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	<b>Qu'est-ce que l'immunologie systémique?</b>
	18H00	<b>Conférence d'Ana Cumano, Prix Lacassagne 2005</b> <b>« Développement des cellules hématopoïétiques chez l'embryon ».</b>
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.