

Biologie des systèmes: l'organisation multiéchelle des systèmes vivants

Systems biology: the multiscale organization of living systems

Annick LESNE

Institut des Hautes Études Scientifiques, 35 route de Chartres, 91440 Bures-sur-Yvette.

LPTMC, Université Pierre et Marie Curie, 4 Place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05.

lesne@ihes.fr

La complexité des systèmes biologiques vient non seulement de leurs propriétés émergentes mais aussi des rétroactions que ces propriétés peuvent exercer sur les structures et mécanismes élémentaires. Une approche systémique est indispensable pour décrire et comprendre cette organisation multiéchelle mise en place par sélection naturelle: il ne s'agit pas tant de prendre en compte tous les constituants élémentaires du système que de considérer simultanément plusieurs niveaux d'intégration. De nouveaux outils mathématiques sont alors nécessaires pour exprimer comment l'articulation cohérente de ces différents niveaux contrôle les fonctions biologiques.

Complexity of biological systems originates not only from their emergent properties but also from the feedbacks exerted by these properties on elementary structures and mechanisms. A systemic approach is required to capture this multiscale organization and its among-level feedback loops which have resulted from selective pressure during evolution: the scientific challenge is not to take into account all the relevant details but rather to consider jointly several integration levels. New mathematical tools are necessary to express how the consistency and interrelations among these different levels control biological functions.

Les systèmes vivants: une organisation multiéchelle complexe et spécifique

C'est généralement le grand nombre d'éléments impliqués dans une fonction biologique, leur hétérogénéité et la structure en réseau de leurs interactions qui sont donnés comme motivation à la Biologie des Systèmes. Cet argument a de nombreux précédents historiques, par exemple la "théorie générale des systèmes" de L. von Bertalanffy centrée sur les relations entre les éléments constitutifs plutôt que sur leurs spécificités individuelles [1], les travaux de H.A. Simon sur l'architecture hiérarchique des systèmes complexes [2], ou l'étude initiée par J. von Neumann de systèmes numériques discrets appelés automates cellulaires [3]. Ils ont rendu familière l'idée que des structures spatio-temporelles très riches peuvent émerger d'une assemblée d'éléments très simples en interaction locale. Je voudrais souligner ici une motivation supplémentaire, qui fait presque du terme "Biologie des Systèmes" un pléonasm: l'organisation multiéchelle des systèmes vivants, faite d'influences *récioproques* entre leurs niveaux d'organisation [4], qu'il va donc être essentiel de considérer *conjointement* [5]. Cette organisation s'est mise en place au cours de l'évolution, par co-adaptation du niveau moléculaire (ou cellulaire) à la base des mécanismes et interactions, et du niveau organismique qui subit la sélection naturelle. Je citerai comme exemple la fibre de chromatine, niveau supérieur d'organisation du génome dans les cellules eucaryotes, dont la structure très organisée crée des contraintes mécaniques et topologiques au niveau de l'ADN qui la constitue. Nous avons montré que ces contraintes changent l'affinité de cet ADN pour les protéines qui viennent s'y lier [6], et peuvent aller jusqu'à modifier ses potentialités, permettant par exemple de nouvelles transitions conformationnelles. Un autre exemple est celui d'une population cellulaire dont les sécrétions modifient collectivement le microenvironnement lequel contrôle en retour l'état des cellules individuelles [7].

Approches systémiques: bien plus qu'une description exhaustive des facteurs et mécanismes élémentaires

La question est alors de comprendre comment cette organisation multiéchelle permet au système d'être (i) fonctionnel, (ii) robuste et (iii) adaptable [8]. Cette question est fondamentale pour déterminer les cibles et protocoles thérapeutiques permettant de rétablir une fonction ou de corriger sa dérégulation. Pour répondre à cette question, le point de vue doit être systémique: il ne s'agit pas tant de prendre en considération tous les éléments et leurs relations, que de considérer *simultanément* le niveau des éléments et ceux de leurs propriétés émergentes, et la façon dont ils sont couplés. Pour mieux exprimer ce point méthodologique essentiel, je prendrai l'exemple d'un arbre: il peut difficilement se comprendre en restant à l'échelle de ses feuilles, même si on connaît très exactement leur positions dans l'espace. Il ne peut non plus être réduit à son tronc. Il faut donc à la fois dégager son architecture, pour décrire sa croissance et sa réponse aux contraintes environnementales, la garnir de feuilles, pour étudier l'activité photosynthétique, et descendre jusqu'à l'échelle du méristème (le bourgeon en train de se développer) pour comprendre la phyllotaxie. Cet exemple illustre un autre point important: ce qui est essentiel ou secondaire dépend essentiellement de la question envisagée.

Outre le caractère circulaire des relations causales entre leurs différents niveaux d'organisation, une autre spécificité des relations causales dans les systèmes biologiques vient de leur structure en réseau [9]. Par exemple, un même effet peut être produit par des événements élémentaires très différents, et inversement, les conséquences d'un événement localisé peuvent dépendre de l'état du réseau dans son ensemble. Il faut également réviser la notion de décomposition d'un système en éléments bien identifiés: par exemple, l'insertion d'un élément dans un réseau modifie radicalement ses propriétés et même ses potentialités.

De nouveaux outils mathématiques pour exprimer la cohérence fonctionnelle des différents niveaux d'organisation

Mais pour réellement intégrer les influences réciproques entre les différents niveaux d'organisation, des méthodes radicalement nouvelles doivent être développées. Une première voie, heuristique, consiste à introduire des variables et paramètres effectifs pour décrire l'effet émergent des structures et mécanismes élémentaires. Cette démarche, classique en physique, doit être complétée dans les systèmes vivants par l'introduction de stimuli, champs et conditions aux limites effectifs pour décrire l'influence réciproque des propriétés macroscopiques aux niveaux élémentaires. Elle s'achève en écrivant que ces deux descriptions complémentaires, "bottom-up" et "top-down", se raccordent de façon cohérente [5].

Pour exprimer de façon plus systématique les relations de cohérence entre les différents niveaux d'organisation du système considéré, il est nécessaire de disposer d'un cadre unificateur, permettant d'exprimer dans un même langage mathématique les propriétés aux différentes échelles et leurs influences réciproques. Dans le cas de la régulation transcriptionnelle, nous avons proposé une telle description unifiée, en termes de profils de probabilité ramenés au niveau du génome, de toutes les propriétés impliquées, qu'elles se situent au niveau de la séquence d'ADN ou de la fibre de chromatine [10]. L'étude est alors fondée sur la comparaison des différents profils de probabilité (typiquement par des méthodes issues de la théorie de l'information), la caractérisation de leurs symétries locales, et la reconstruction des transformations qui les relient les uns aux autres pour en inférer des propriétés statistiques plus globales (probabilités conjointes ou conditionnelles, par exemple). Plus fondamentalement, la caractérisation algébrique et géométrique de la structure mathématique de l'ensemble de ces profils (une structure fibrée au-dessus du génome, où chaque fibre est un espace de distributions de probabilité) fournit un cadre à la fois pour l'analyse des données et pour la formulation de scénarios intégrés de régulation [11].

Pour conclure, je soulignerai que l'approche présentée ici n'est pas contradictoire avec une approche centrée sur l'analyse fine des éléments constitutifs, qu'elle reformule dans un cadre systémique: il devient essentiel d'étudier les propriétés des éléments lorsqu'ils sont insérés dans un

tout, par exemple une superstructure ou une population, puis de fermer la boucle causale en décrivant comment les caractéristiques élémentaires contrôlent les propriétés globales.

Remerciements: je remercie Arndt Benecke, Finn Kjellberg et Jean-Marc Victor pour de nombreuses discussions et leur relecture attentive et critique du manuscrit.

Références:

- [1] von Bertalanffy L. *General System theory: Foundations, Development, Applications*. New York: Braziller, 1968.
- [2] Simon HA. *The sciences of the artificial*. Cambridge MA: MIT Press, 1969.
- [3] von Neumann J. *Theory of Self-Reproducing Automata*. Urbana-Champaign: University of Illinois Press, 1966.
- [4] Ellis GFR. Physics, complexity and causality. *Nature* 2005; 435: 743.
- [5] Lesne A. Multi-scale analysis of biological functions: the example of epigenetic processes. In Benecke A. ed. *Systems Epigenomics*, New York: Springer, sous presse.
- [6] Lesne A, Victor JM. Chromatin fiber functional organization: some plausible models. *Eur. Phys. J. E* 2006; 19:279-90.
- [7] Malo M, Fabre-Guillevin E, Hutzler G et al. When a cell population collective outcome triggers a rare individual event: a mode of metastatic process. *Math. Pop. Studies*, sous presse.
- [8] Lesne A. Robustness: confronting lessons from physics and biology. *Biological Reviews* 2008; 83: 509-32.
- [9] Lesne A. Complex networks: from graph theory to biology, *Lett. Math. Phys.* 2007; 78: 235-262.
- [10] Lesne A, Benecke A. Probability landscapes for integrative genomics. *Theor. Biol. Med. Model.* 2008; 5: 9.
- [11] Lesne A, Benecke A. Feature context-dependency and complexity reduction in probability landscapes for integrative genomics. *Theor. Biol. Med. Model.* 2008; 5: 21.