

Enjeux conceptuels et méthodologiques de la biologie systémique intégrative

A l'interface des sciences du vivant, de l'informatique
et des mathématiques

Lyon - CIRC - 10 juin 2010

Charles AUFFRAY

charles.auffray@vjf.cnrs.fr

Genexpress - SYSTEMOSCOPE
Génomique Fonctionnelle et Biologie Systémique pour la Santé
Institut des Sciences Biologiques du CNRS
Villejuif - France

Introduction à la biologie systémique intégrative

(1) Principes et méthodes

Définitions

Caractéristiques

Un processus itératif

Principes

Défis

Disciplines

Méthodes

Modélisation

La biologie systémique intégrative

From functional genomics to systems biology: concepts and practices

Auffray, C., Imbeaud, S., Roux-Rouquié, M. and Hood, L.

(2003) C. R. Biologies 326, 879-882.

Systems medicine: the future of medical genomics
and healthcare

Auffray, C., Zhu Chen, Z. and Hood, L.

(2009) Genome Medicine 1, 2.

Définitions de la biologie systémique intégrative

Biologie : science de la vie (Lamarck)

Systémique : relative à un ensemble cohérent de composants doté de propriétés émergentes ; fondée sur la théorie des systèmes

Intégrative : basée sur l'interconnection d'éléments et de propriétés

Etude des interactions entre composants de systèmes biologiques

Antithèse (ou complément) du réductionnisme analytique

Stratégie de recherche itérative combinant modélisation et expérimentation

Effort communautaire multi- inter- et trans-disciplinaire

Caractéristiques de la biologie systémique intégrative

Considère les propriétés (émergentes) et le comportement dynamique d'un système biologique comme différents (en plus ou en moins) de ceux de leurs composants (élémentaires ou modulaires) en interaction

Combine les investigations exploratoires de données globales avec celles fondées sur des hypothèses et des questions formelles

Visé à identifier les caractéristiques nécessaires et suffisantes permettant de comprendre (expliquer et prédire) et piloter le comportement des systèmes biologiques dans des conditions normales (évolution, développement, physiologie) ou perturbées (modifications de l'environnement, maladies, expérimentation)

Caractéristiques de la biologie systémique intégrative

S'appuie de manière complémentaire sur les préceptes du réductionnisme analytique d'objectivité, de décomposition, de causalité et d'exhaustivité et les préceptes systémiques de contextualisation, de relation, de conditionnalité et de pertinence

Utilise les modèles comme des représentations (plus ou moins abstraites et fidèles) des systèmes biologiques

Stimule le développement technologique pour permettre des mesures globales, précises et peu coûteuses, utilisant les micro et nanotechnologies ou les grilles de calcul

Le processus itératif de la biologie systémique intégrative

- 1- Formuler une question (générale ou particulière)
- 2- Définir les composants d'un système biologique approprié et collecter des données globales
- 3- Les intégrer pour formuler un modèle initial du système
- 4- Perturber systématiquement les composants du système (expérimentalement et par simulation) et étudier les résultats
- 5- Comparer les réponses observées à celles prédites par le modèle
- 6- Affiner le modèle pour que ses prédictions se rapprochent des observations expérimentales
- 7- Concevoir et tester de nouvelles perturbations expérimentales permettant d'arbitrer entre différentes hypothèses en compétition
- 8- Recommencer le processus jusqu'à obtention d'une réponse

Le processus itératif de la biologie systémique intégrative

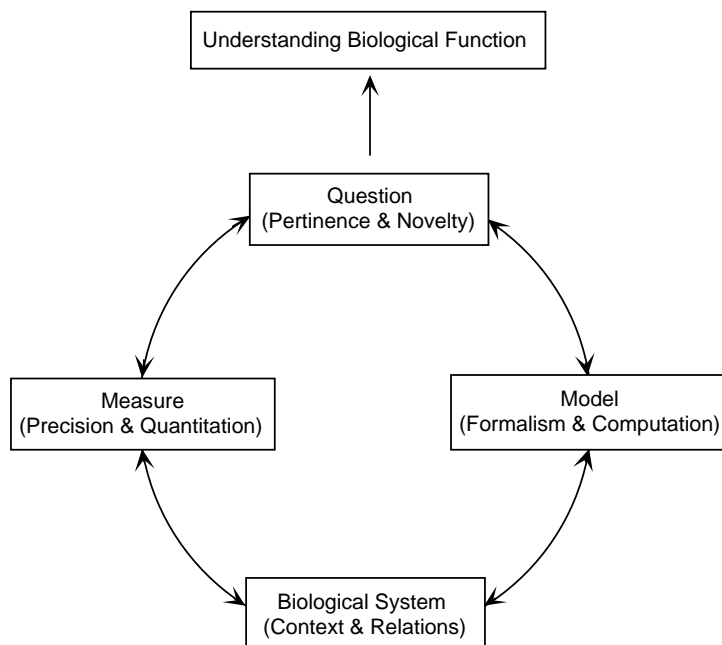


Schéma « middle-out » pour l'étude des systèmes biologiques

Principes de la biologie systématique - Denis Noble

The Music of Life
Oxford University Press

La Musique de la Vie
Le Seuil - Paris



Principes de la biologie systémique – Denis Noble

Premier principe

Les fonctions biologiques existent à tous les niveaux
Les gènes sont les prisonniers de l'organisme

Second principe

La causalité descendante se produit entre tous les niveaux
Signalisation cellulaire, contrôle de l'expression génique

Troisième principe

L'ADN n'est pas le seul support de l'hérédité
Modifications épigénétiques

Quatrième principe

La théorie de la relativité biologique
Il n'existe pas de niveau privilégié de causalité

Cinquième principe

Les fonctions doivent être étudiées aux niveaux les plus généraux
Elles n'existent pas aux niveaux moléculaire et cellulaire

Principes de la biologie systémique – Denis Noble

Sixième principe

Le génome n'est en rien un programme qui détermine la vie
Instructions et exécution ne peuvent être séparées

Septième principe

Il n'y a pas de programme aux autres niveaux
La musique de la vie n'a pas de chef d'orchestre

Huitième principe

Il n'y a pas de programme dans le cerveau
La conscience reste un mystère

Neuvième principe

Le soi n'est pas un objet neural
C'est un processus intégratif

Dixième principe

Il y en a encore beaucoup à découvrir !
La théorie de la vie n'existe pas encore

Les défis de la biologie systémique intégrative

Conception de plans d'expérience

Espace multidimensionnel des données
Fluctuations biologiques et expérimentales

Technologiques

Mesures multiparamétriques de haute précision à bas coût
Mesures globales de cellules et molécules individuelles
Imagerie dynamique non invasive

Computationnels

Modèles et simulations dynamiques prédictifs
Intégration multi-échelle (espace et temps)

Sociologiques

Culture multi, inter et trans-disciplinaire
Compréhension et respect mutuels
Formation, évaluation et financement

Disciplines pour la biologie systémique intégrative

Sciences physiques et de l'ingénieur

Physique et Chimie (biologique)
Théories des systèmes (dynamiques)
Théories de l'information et du contrôle
Mathématiques et Informatique
Bioingénierie, Instrumentation

Sciences du vivant

Physiologie, Biochimie, Génétique
Biologie du développement et de l'évolution
Biologie moléculaire, structurale et cellulaire
Biologie des organismes et des populations
Ecologie, Ethologie
Médecine, Pharmacie, Biotechnologie
Agriculture, Environnement

Sciences humaines et sociales

Philosophie, Epistémologie, Histoire des sciences
Ethique, Droit, Education, Architecture
Economie, Santé publique

Modélisation en biologie systémique intégrative

Système / Composant
Complexe / Élémentaire
Voie / Réseau
Fonction / Mécanisme
Statique / Dynamique

Linéaire / Non-linéaire
Déterministe / Stochastique
Précis / Flou
Discret / Continu
Digital / Analogique

Abstrait / Concret
Graphique / Mathématique
Descriptif / Prédicatif
Causatif / Corrélatif
Hiérarchique / Auto-organisé

Modélisation en biologie systémique intégrative

Conception d'expérience, puissance statistique

Fouille de texte et de données, indices de qualité

Intégration de données hétérogènes

Construction, vérification, affinement de modèle

Analyse de modèle : sensibilité, bifurcation, stabilité, contrôle

Simulation numérique, calcul de processus

Modularité, redondance, robustesse, fragilité

Introduction à la biologie systémique intégrative (2) De la bactérie à l'homme

- De la molécule à l'écosystème : un modèle prédictif du contrôle transcriptionnel et de la physiologie
- Biologie systémique intégrative et médecine : analyse systémique de la chimiothérapie des cancers

A Predictive Model for Transcriptional Control
of Physiology in a Free Living Cell

Richard Bonneau ... Leroy Hood and Nitin Baliga
(2007) Cell 131, 1354-1365

<http://baliga.systemsbiology.net>

A Predictive Model for Transcriptional Control of Physiology in a Free Living Cell

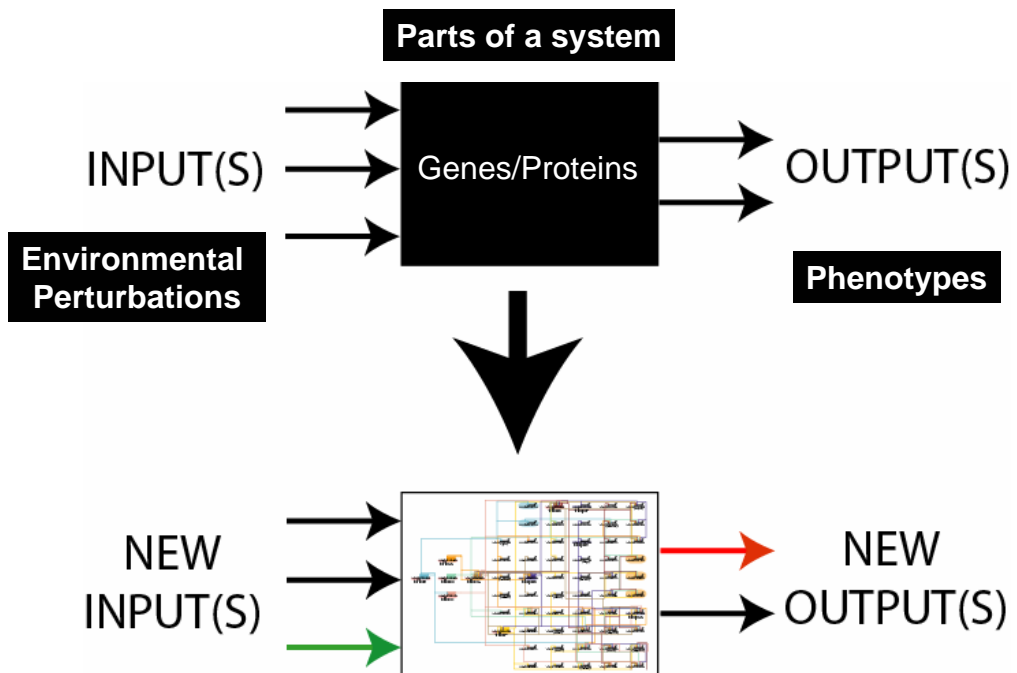
Halobacterium salinarum NRC-1

- Extremophile Archebacteria
- Genome of 2.6 Mb and ~2400 genes
- Thrives in 4.5 M NaCl

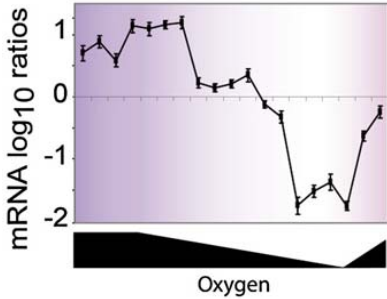
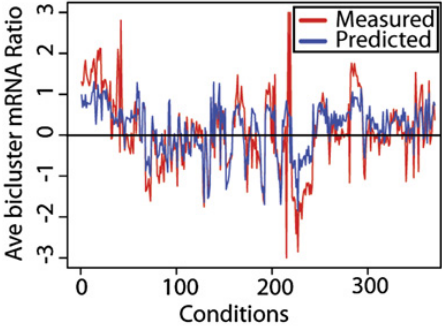
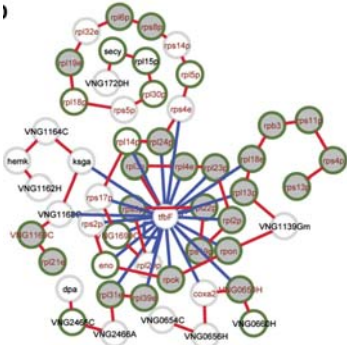
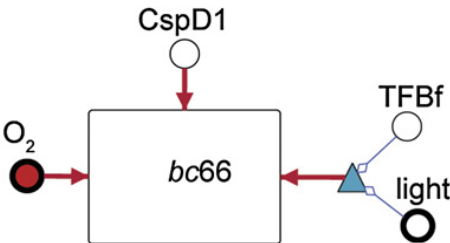
Systems approach

- Perturbations of 10 EFs (light, UV, gamma, O₂, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn) and 32 genes (TFs, signal transducers, metabolic enzymes)
- Register time-series expression profiles in 266 conditions
- Integrate with multiple global data sets
- Infer regulatory network of ~80% genes in 300 biclusters
- Predict kinetic transcriptional changes in perturbed conditions
- Identify time-dependent causal relationships between TFs and EFs
- Validate through 147 independent targeted perturbation experiments
- Correlation ~0.8 between predicted and observed changes

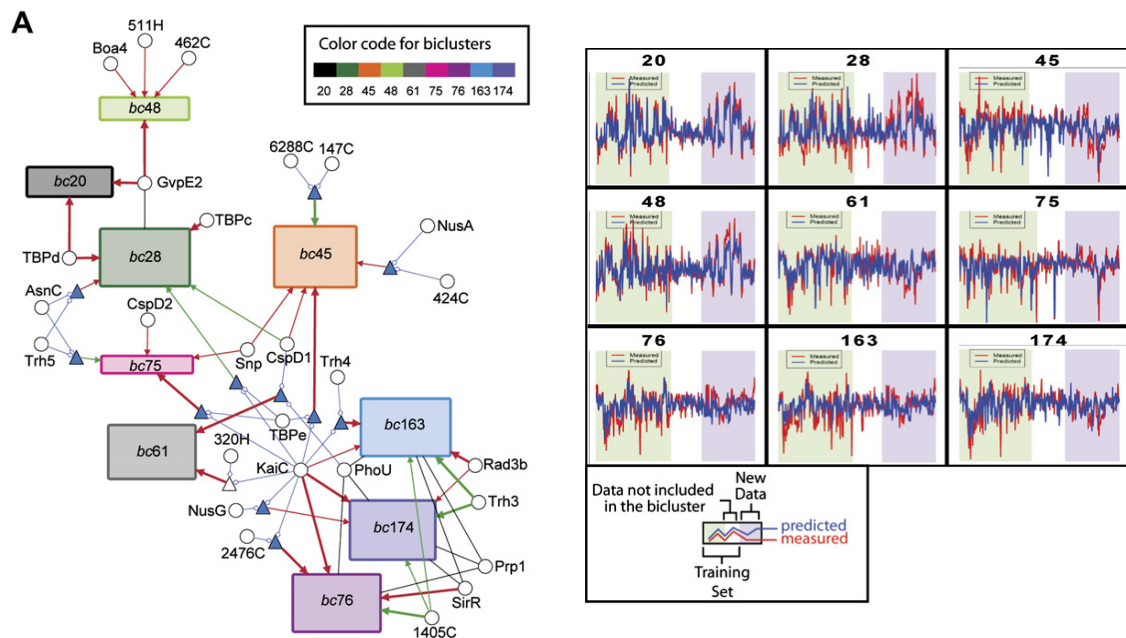
Approach: Perturb, Observe and Model



Discovery of a biological sub-circuit



Regulatory Influences in EGRIN Model Intercoordination of Metabolic Processes in Diverse Environments



A Predictive Model for Transcriptional Control of Physiology in a Free Living Cell

Insights

- Coregulated modules recapitulate and extend known biology
Ex: processes of energy production
- Prediction of novel regulatory control for known biological processes
Ex: integration of direct and indirect EF influences on TF
- Connection of biological processes in previously uncharacterized combinatorial relationships
Ex: Pyruvate metabolism and ATP synthesis
- Accurate prediction of transcriptional responses of ~1900 genes to completely novel TF and EF perturbations
Ex: 131 conditions with correlation of ~0.8 observed/predicted

A Predictive Model for Transcriptional Control of Physiology in a Free Living Cell

Perspectives

- Physicochemical relationships between EFs + highly interconnected networks
- Identification of dominant modes/states of cellular function through EF perturbation only
- Understanding adaptation to hypersaline conditions through model refinement
- Prospect for engineering of halophilicity through module transfer
- Epigenetic and post-translational modifications, miRNA, metabolites not included, as well as ~20% of the genes

Deciphering Cellular States of Innate Tumor Drug Responses
Transcriptome Analysis, Functional Annotation, Systemic Modelling

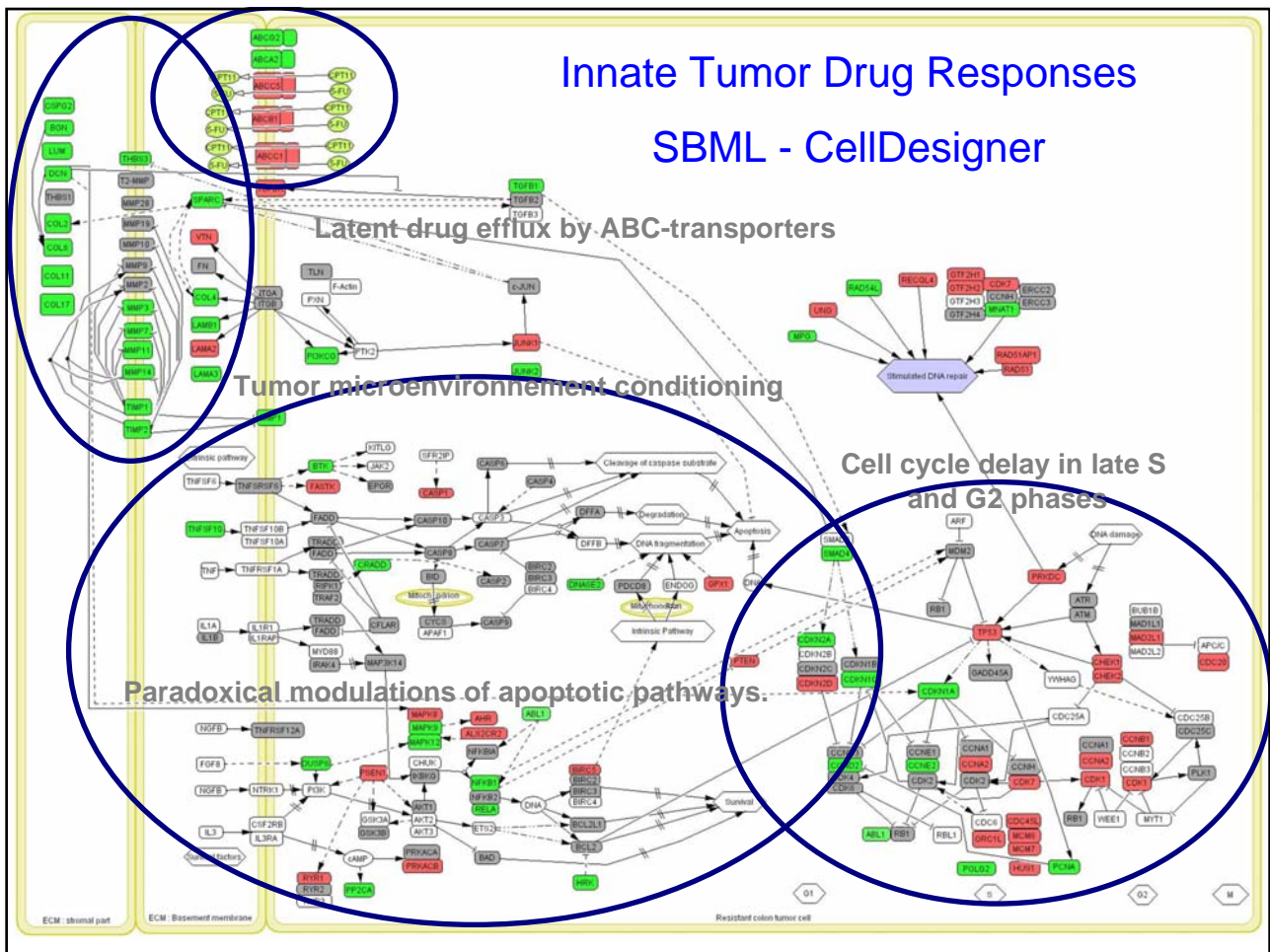
Esther Graudens, Virginie Boulanger, Cindy Mollard,
Régine Mariage-Samson, Guilaine Grémy,
Christine Couillault, Patrick Zaborski, Eric Eveno,
Charles Auffray and Sandrine Imbeaud

(2006) Genome Biology 7, R19

<http://genomebiology.com/2006/7/3/R19>

Innate Tumor Drug Responses

SBML - CellDesigner



Introduction à la biologie systémique intégrative (3) Vers une biologie relative d'échelle

- Un grand défi de la biologie systémique intégrative :
l'intégration multi-échelle
- Conjectures pour la biologie systémique
- La théorie de la relativité d'échelle
- Vers une biologie relative d'échelle

Un grand défi de la biologie systémique intégrative : l'intégration multi-échelle

Des **formalismes multiples** sont utilisés pour modéliser les systèmes biologiques à leurs **différents niveaux** d'organisation

Moléculaire: p. ex. équations différentielles ordinaires ou aux dérivées partielles

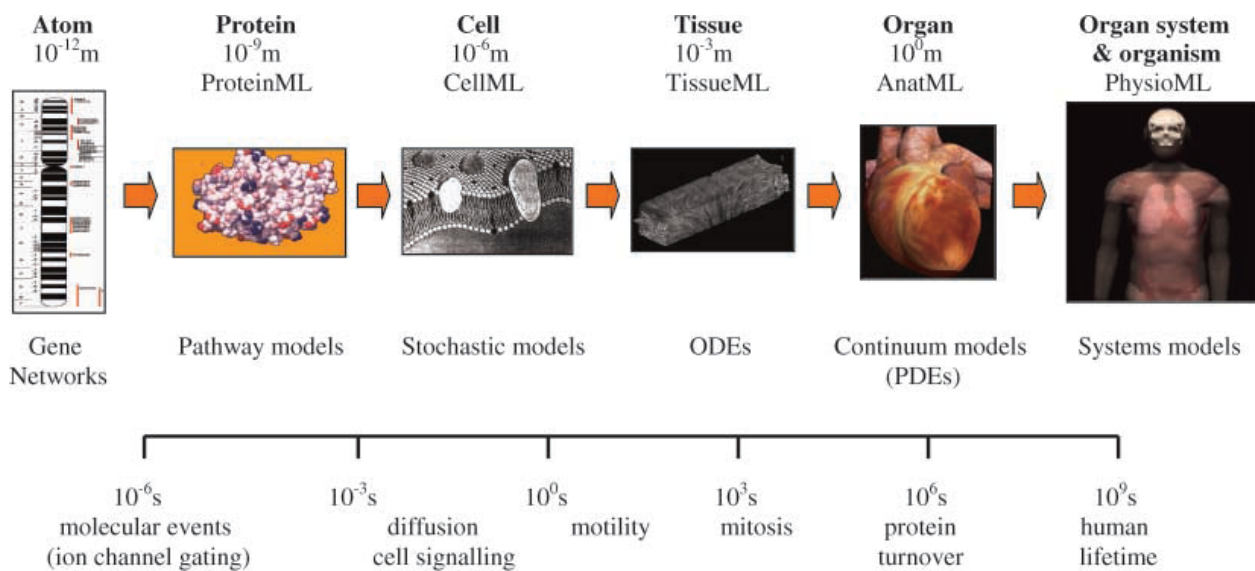
Cellulaire: p. ex. réseaux Booléens et logiques, automates cellulaires

Organique : e.g. réseaux d'éléments finis

Ils sont souvent fondés sur des **principes incompatibles**

Un **cadre mathématique étendu** est nécessaire pour permettre l'**intégration multi-échelle** de tous les niveaux d'organisation

Un grand défi de la biologie systémique intégrative : l'intégration multi-échelle



Peter Hunter, University of Auckland – Denis Noble, Oxford University

Théorie de la relativité d'échelle et biologie systémique intégrative

Self-organized living systems: conjunction of a stable
organization with chaotic fluctuations in biological space-time

Auffray, C., Imbeaud, S., Roux-Rouquié, M., and Hood, L.
(2003) Philos. Transact. Roy. Soc. Math. Phys. Eng. Sci. 361, 1125-39.

Scale Relativity Theory and Integrative Systems Biology

1. Founding Principles and Scale Laws

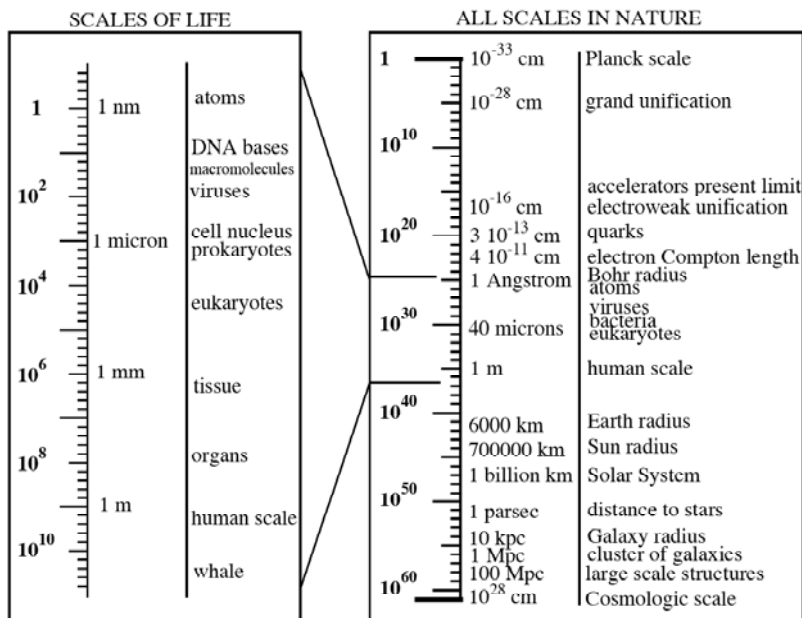
Auffray, C. and Nottale, L.
(2008) Prog. Biophys. Mol. Biol. 97, 79-114.

2. Macroscopic Quantum-type Mechanics

Nottale, L. and Auffray, C
(2008) Prog. Biophys. Mol. Biol. 97, 115-157.

La théorie de la relativité d'échelle

Les échelles de la nature



La théorie de la relativité d'échelle

Selon le **principe de relativité**, les lois de la nature sont valides dans tout système de coordonnées, quel que soit leur état.

L'état de tout système ne peut être défini que relativement à un autre système.

Seuls les **rapports d'échelle** ont un sens physique, **il n'existe pas d'échelle absolue**.

La résolution est une propriété intrinsèque de la géométrie de l'espace-temps.

Selon le **principe de relativité d'échelle**, les lois fondamentales de la nature s'appliquent quel que soit l'état d'échelle du système de coordonnées.

La théorie de la relativité d'échelle

L'espace-temps est **continu et généralement non-différentiable**,
donc **fractal** (explicitement dépendant d'échelle).

Aussi, il existe une **infinité de trajectoires, les géodésiques**
(les plus courts chemins en temps propre),
qui sont elles-mêmes **fractales**.

Dans ce cadre, les équations fondamentales de la dynamique
prennent la forme d'une **équation de Schrödinger généralisée**.

Il devient possible de dériver des **lois d'échelle linéaires**
et non-linéaires pour décrire l'**auto-organisation des structures**
biologiques et des **comportements quasi-quantiques**.

Théorie de la relativité d'échelle et biologie systémique intégrative

Prédictions de la relativité d'échelle en astrophysique

Plus de 50 validées par des observations subséquentes

Dérivation des axiomes de la mécanique quantique

Réconciliation de la relativité générale et de la mécanique quantique

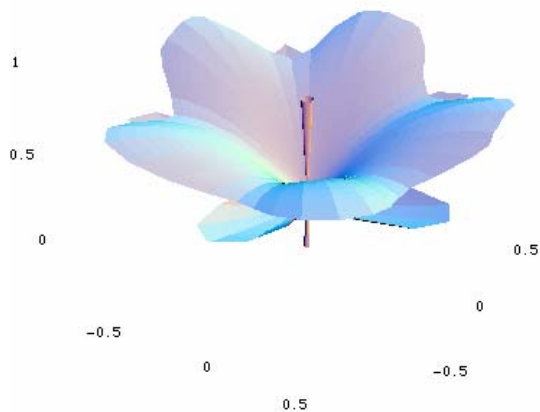
Modèles de l'auto-organisation des systèmes biologiques

Arbre de la vie décrite par des lois d'échelle log-périodiques

Morphogenèse et croissance décrites par une équation de Schrödinger macroscopique

Théorie de la relativité d'échelle et biologie systémique intégrative

Ceci n'est pas une fleur



Fleur de Platycodon



Solutions d'une équation de Schrödinger
généralisée de la croissance sphérique
diffusive à partir d'un centre

Théorie de la relativité d'échelle et biologie systémique intégrative

Fondation d'éléments d'une théorie intégrative du vivant sur des principes premiers de la relativité d'échelle

Evolution, développement, biochimie, biologie cellulaire

Extension du cadre classique pour l'intégration multi-échelle

Relever le grand défi de la biologie systémique intégrative

Conception d'expériences et de dispositifs macroscopiques ayant des propriétés de type quantique

Mesure et pilotage chaotique de trajectoires de santé

Théorie de la relativité d'échelle et biologie systémique intégrative

Des lois d'échelle généralisées et quantiques pourraient permettre d'identifier des **champs et des charges biologiques**, et aider à mesurer la **complexergie** dans les systèmes biologiques.

La **complexergie** est une mesure de la complexité d'un **système structuré en échelle** ou en niveau imbriqués d'organisation.

Théorie de la relativité d'échelle et biologie systémique intégrative

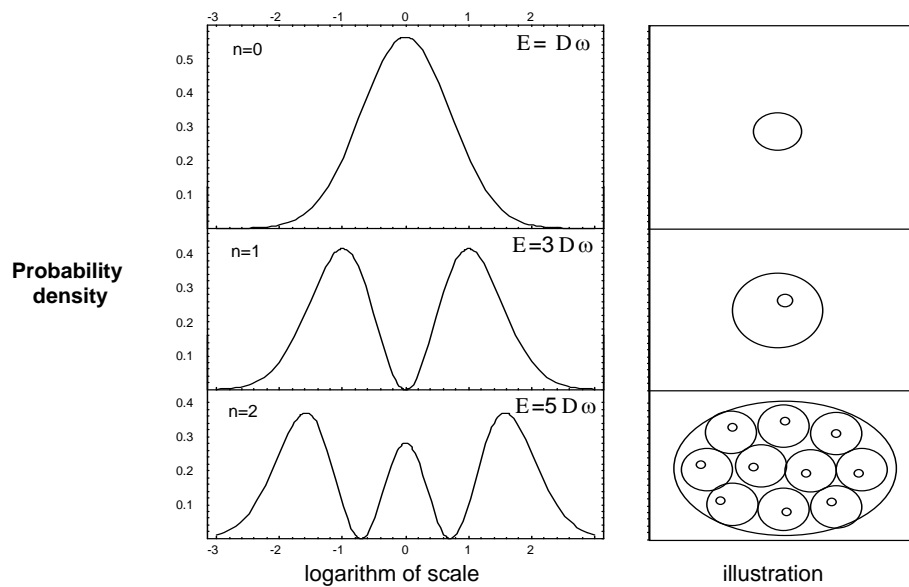
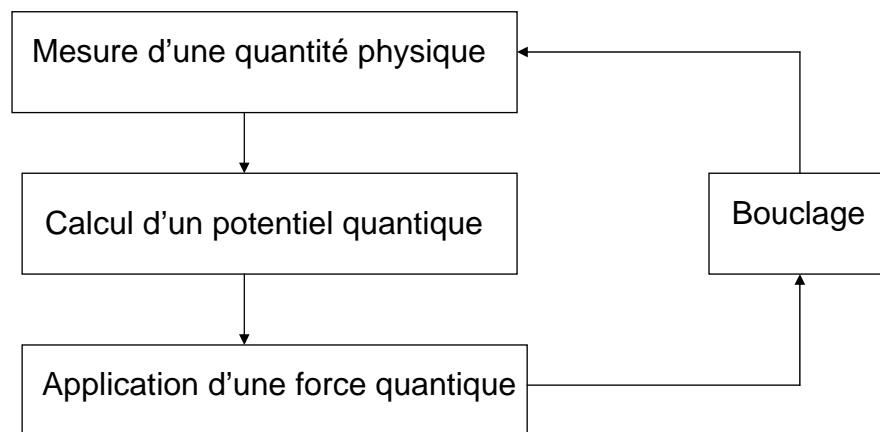


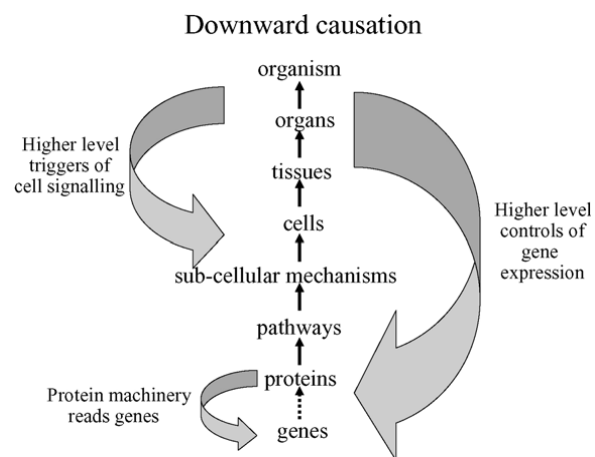
FIGURE 6. Solutions of increasing complexity of the scale-Schrödinger equation for an harmonic oscillator scale-potential. These solutions can be interpreted as describing systems characterized by an increasing number of hierarchical levels, as illustrated in the right hand side of the figure. For example, living systems such as procaryots, eucaryots and simple multicellular organisms have respectively one (cell size), two (nucleus and cell) and three (nucleus, cell and organism) characteristic scales.

Théorie de la relativité d'échelle et biologie systémique intégrative



Expériences et dispositifs macroscopiques
ayant des propriétés de type quantique

Théorie de la relativité d'échelle et biologie systémique intégrative



Il n' y a pas de niveau privilégié de causalité

Vers une biologie relative d'échelle



Charles Auffray
Qu'est-ce que la vie ?

Le Pommier

Denis Noble
La musique de la vie

Le Seuil

Laurent Nottale
La relativité dans
tous ses états

Hachette