

Walter Fontana

Systems Biology
Harvard Medical School, Boston, MA 02115
www.walterfontana.science

Du calcul au vivant: le défi d'une science de l'organisation

Leçon inaugurale, chaire Informatique et sciences numériques 2019-2020
Collège de France, Paris
24 octobre 2019

Published as Leçons inaugurales du Collège de France. no 291. Éditions Fayard
ISBN: 978-2-213-71683-1 (2020)

From computation to life: The challenge of a science of organization

Inaugural Lecture, Chair in Informatics and Computational Sciences 2019-2020
Collège de France, Paris
October 24, 2019

Version française

| | |
|---|------|
| Introduction | F-1 |
| La chimie du calcul | F-2 |
| La chimie organique | F-7 |
| La chimie évoluée de la signalisation | F-12 |
| Clôture | F-18 |

English version

| | |
|--|------|
| Introduction | E-1 |
| The chemistry of computation | E-2 |
| Organic chemistry | E-6 |
| The evolved chemistry of signaling | E-11 |
| Closure | E-16 |

Monsieur l'Administrateur,
Monsieur le Président d'Inria,
Monsieur le Président du CNRS,
Chers collègues, chers amis,
Mesdames, Messieurs,

Je voudrais tout d'abord remercier le professeur Gérard Berry et les professeurs qui ont proposé ma candidature à la chaire annuelle Informatique et sciences numériques. Je remercie également l'Assemblée des professeurs du Collège de France d'avoir pris la décision de m'inviter pour cette année académique. J'en suis extrêmement honoré et reconnaissant. Ma gratitude va aussi à l'Inria, qui a créé cette chaire en partenariat avec le Collège de France et qui la soutient. Enfin, merci au professeur Xavier Leroy pour son introduction précise.

Introduction

L'informatique et la biologie se recoupent en de nombreux points que je vais essayer d'exposer en utilisant un axe d'enchevêtrement conceptuel progressif.

(1) Les scientifiques collectent de grandes quantités de données relatives aux structures, séquences, et états des molécules biologiques. Ces données sont annotés et organisé avec l'aide d'une « science de la bibliothéconomie » computationnelle qui construit des espaces de stockage et dessine *représentations des connaissances*.

(2) Dans les données ainsi accumulées, les scientifiques recherchent des tendances en utilisant des méthodes d'*inférence statistique*. Les statistiques sont actuellement remodelées par l'intelligence artificielle, une puissante approche qui trouve son origine dans l'informatique.

(3) En plus des modèles statistiques, les scientifiques créent également des *modèles mécanistes* pour mieux comprendre les processus dynamiques qui génèrent l'état d'un système reflété dans les données. L'analyse du comportement dynamique des réseaux d'interactions moléculaires permet d'expliquer comment et pourquoi un système biologique fonctionne. Ces réseaux sont modélisés à différents niveaux d'abstraction. Une nouvelle approche consiste à représenter chaque interaction comme une instruction dans un langage de programmation créé à cet effet. Un modèle représente alors en réalité un système biologique tel un programme. Cela est plus subtil que d'utiliser un ordinateur pour exécuter un modèle informatique entendu comme codant le comportement d'un système. Il s'agit de représenter un système complexe en utilisant des idées issues du calcul.

(4) À un niveau plus fondamental, nous observons que de nombreux systèmes, dans la nature, sont constitués de composants qui se construisent mutuellement d'une manière qui les rassemble pour former une unité: métabolismes, cellules, organismes, écologies, systèmes cognitifs, économies, cultures. Tous ces systèmes constituent des *organisations fonctionnelles*. Quelle dynamique produit des organisations de ce type? Quelle part de leur architecture dépend du hasard et quelle autre part est inévitable? L'idée de calcul est la formalisation moderne de l'idée de mécanisme. Cependant, contrairement à ses prédécesseurs, l'horloge et la machine à vapeur, l'essence du calcul met l'accent sur l'aspect constructif de l'interaction. Cette notion de mécanisme est-elle fondamentale à notre compréhension de la nature?

Dans cette leçon inaugurale, je mettrai davantage l'accent sur la modélisation, bien que les bases de données et l'inférence statistique revêtent une importance cruciale pour la modélisation. Néanmoins, j'aborderai également le quatrième point, à savoir les fondations. Même s'il s'agit d'une

entreprise risquée, c'est le moins que je puisse faire pour vous remercier de l'honneur que vous m'avez accordé en m'invitant à cette chaire.

Cette leçon inaugurale aura pour fil conducteur l'*idée* de chimie, ce qui inclut, bien sûr, la chimie organique, celle que nous connaissons toutes et tous, mais également la chimie évoluée, qui fonctionne à travers les protéines et organise le comportement des cellules vivantes. Cependant, je commencerai par considérer le calcul dans une perspective chimique en définissant une sorte de « chimie idéale de logique ». Celui-ci donne naissance à des organisations qui, sans constituer le thème typique de la physique et peut-être même pas celui de l'informatique traditionnelle, présentent néanmoins une phénoménologie que nous rencontrons dans les systèmes vivants. Ce rapprochement permettra de susciter le type de questions que je souhaite poser avec des représentations plus fidèles, et donc plus pratiques, de la chimie organique et de la biologie moléculaire vers lesquelles je me tournerai ensuite.

Avant de continuer, je ferai deux remarques. La première est que le français n'est ni ma langue maternelle, ni ma langue de travail. En effet, il s'agit de ma toute première conférence en français. Mais peu importe les circonstances. L'exercice auquel je me livre en ce moment équivaut à un saut linguistique extrême (*BASE jump*). Je souhaite témoigner toute ma reconnaissance à la personne qui a contribué à réparer les quarante années de négligence faite à mon français depuis mon apprentissage au lycée. Cette personne, c'est Athie Tschibelu, mon professeur de français à Boston. Ma seconde remarque est que cette conférence n'est pas un aperçu de mon cours. J'ai en effet pensé qu'il serait plus approprié, pour cette occasion, d'exposer une vision plus philosophique et personnelle du sujet.

La chimie du calcul

À présent, je vais outrepasser le sens même de la physique en me tournant vers le fondement théorique du calcul. La chimie du calcul est assez évidente: $5 + 3 = 8$ est une réaction « chimique ». Le nombre 5 réagit avec 3 dans un mécanisme que nous appelons « plus » pour construire 8. Mais comment pouvons-nous connaître un mécanisme pour l'interaction plus? Pour cela, nous devons descendre un niveau plus bas dans un monde différent où il n'existe pas de distinction entre les nombres et les opérations; un niveau où des objets agissent sur d'autres pour produire de nouveaux objets; un monde où tout se définit en termes de comportement. C'est là que résident les fondements du calcul. Les travaux d'Alan Turing ont montré qu'il n'existe pas de distinction conceptuelle entre les programmes et les données. Les données peuvent être des programmes sur lesquels d'autres programmes agissent pour produire des données, qui représentent à leur tour des programmes. Cela semble très « chimique ». Il existe une autre base de calcul, équivalente à celle de Turing, dans laquelle l'interchangeabilité des données et des programmes est tout à fait naturelle. C'est un monde de fonctions dans lequel une fonction f agit sur une autre fonction g qui lui est donnée comme argument; et elle génère une autre fonction h comme valeur. Les fonctions sont exprimées sous forme de chaînes symboliques selon une logique particulière dont les détails n'ont pas d'importance ici. Deux chaînes interagissent par concaténation (avec un peu de « colle » syntaxique), ce qui déclenche ensuite un processus de réécriture qui suit une seule loi. Lorsque le processus s'arrête, nous sommes en présence d'une expression qui représente la nouvelle fonction résultant de l'application de f à g . C'est tout. Dans ce qui suit, ce cadre, connu des informaticiens comme lambda-calcul (λ -calcul), fonctionne comme un univers entièrement autonome constitué d'objets en interaction, régi par une seule loi universelle de réécriture. Si c'était le monde, ce serait

une « théorie du tout ».

Maintenant que nous avons une chimie, nous sommes prêts pour une expérience dans laquelle nous mélangerons ce calcul avec un peu de mondanité. Premièrement, ce n'est pas tant le comportement des fonctions simples qui nous intéresse, mais plutôt le comportement d'un ensemble de fonctions. Deuxièmement, comme dans la chimie réelle, nous allons permettre à n'importe quelle fonction d'être présente en plusieurs exemplaires; ainsi, chaque fonction a une abondance ou une concentration. Vous pouvez, dès lors, considérer les fonctions comme des particules¹.

Nous commençons par remplir une fiole avec 1000 particules générées au hasard et nous leur appliquons deux lois dynamiques. La première consiste à « produire ». Prenez au hasard, dans ce mélange, deux particules. Appelez-les f et g . Laissez-les interagir en tant que $f(g)$ pour produire une nouvelle particule h . Conservez f et g dans le mélange et ajoutez h . Nous obtenons maintenant 1001 particules. Appelons la seconde loi « oublier ». Prenez au hasard une particule de la soupe et retirez-la. Nous revenons à 1000 particules. Répétez cette opération indéfiniment. La seconde loi signifie qu'aucune particule ne dure éternellement: un jour ou l'autre, elle sera prélevée et enlevée.

Au début, les interactions produisent beaucoup de nouveaux types de particules; mais anticipons un peu et pensons sur le long terme. Considérons une particule h . Si h n'est le produit d'aucune interaction, elle disparaîtra tôt ou tard à cause de la loi de l'oubli. Imaginons alors que h soit le produit de l'interaction entre f et g . Si f ou g disparaissent, h ne peut plus être produit de cette façon. Si c'est le seul moyen, alors h est condamné. Le problème passe alors à f et g . Pour que f et g ne disparaissent pas, ils doivent à leur tour être le produit d'une interaction. Et ainsi de suite. Par conséquent, h ne pourra persister dans le système que s'il existe une boucle constructive. À ce point, le système a réussi à s'auto-maintenir collectivement. Il faut garder présent à l'esprit que ces particules sont des particules d'information, non des particules physiques. Il ne s'agit pas d'une auto-maintenance matérielle, mais plutôt d'une auto-maintenance logique. J'appelle un tel système une *organisation*.

On peut analyser une telle organisation comme le ferait un chimiste qui n'a aucune connaissance pratique de la mécanique quantique—dans notre cas, le λ -calcul. L'analyse révélera quelques propriétés intéressantes qui vont de pair avec l'auto-maintenance. Je les illustre avec l'exemple le plus simple (fig. 1), mais ils sont valables pour des cas beaucoup plus complexes.

1. Les objets appartenant à une organisation peuvent être décomposés en blocs de construction et décrits au moyen d'une *grammaire*. Cette grammaire n'est pas la même que celle qui définit les objets au niveau microscopique du λ -calcul. Il s'agit plutôt d'un langage spécifique à cette organisation. De même, toutes les interactions peuvent être décrites en termes de règles qui définissent le comportement de ces blocs de construction. Cela signifie qu'une organisation auto-maintenante admet une description grossière qui est indépendante de la mécanique microscopique sous-jacente du λ -calcul. Néanmoins, dans ce changement de description, nous devons remplacer une loi universelle d'interaction microscopique par un ensemble de *règles* macroscopiques plus spécialisées.
2. Le système ainsi fermé, les objets à l'intérieur de l'organisation interagissent pour ne produire

¹W. Fontana et L. W. Buss, « The barrier of objects: from dynamical systems to bounded organizations », in J. Casti et A. Karlqvist (dir.), *Boundaries and Barriers: On The Limits To Scientific Knowledge*, Reading (Mass.), Addison-Wesley, 1996, p.56-116. W. Fontana et L. W. Buss, « What would be conserved if “the tape were played twice”? », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91/2, 1994, p.757-761.

que des objets au sein de la même organisation. Un système auto-maintenant est une unité syntaxique et comportementale qui ne nécessite pas de clôture physique.

3. Typiquement, une organisation consiste en une infinité d'objets, mais seul un noyau est maintenu de manière persistante dans un volume restreint de réactions, limité à 1000 particules. Cela nécessite un confinement cinétique, qui a quelque chose à voir avec le nombre de possibilités dont dispose un objet pour être produit au sein de l'organisation. Une organisation est dotée d'un centre vers lequel il y a davantage de routes qui convergent que de routes qui s'en éloignent.
4. Il existe une quatrième propriété: la stabilité constructive. Imaginez un réseau d'interactions dans lequel un objet de type A agit sur un objet B pour produire une copie de l'objet B ; de même, un objet B agit sur un objet C pour copier l'objet C , et ainsi de suite, jusqu'à ce que le système se ferme sur lui-même. Il s'agit d'un système auto-maintenant. Mais si nous enlevons complètement un certain type d'objet, par exemple le type A , tout le système s'effondre. En revanche, considérons un objet A qui interagit avec un autre élément du même type pour produire un objet B et un objet B qui agit sur un autre élément de type B pour produire un objet C , etc. Nous pouvons maintenant enlever tous les types d'objets à l'exception d'un seul, choisi arbitrairement, et le système va se régénérer complètement.

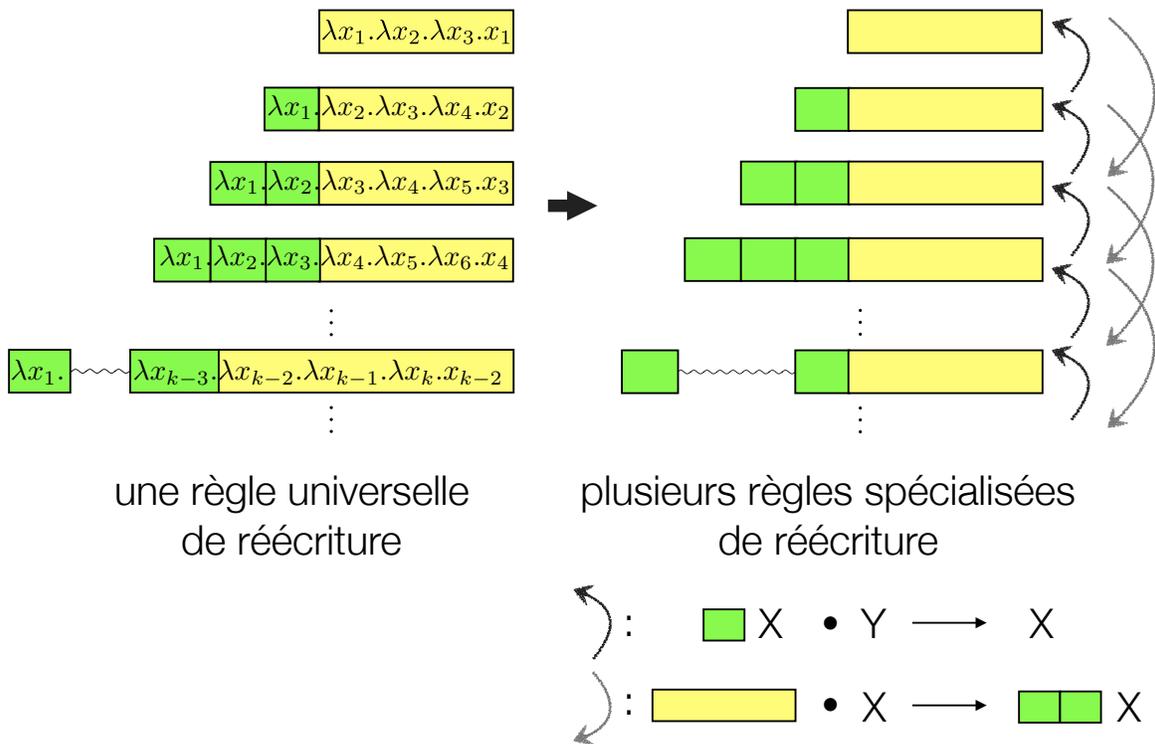


Figure 1: Un système devenu auto-maintenant peut être décrit par une grammaire émergente qui fait abstraction de la structure microscopique sous-jacente.

Il existe un autre point intéressant. On peut perturber une organisation en lui présentant un objet qui existe dans tout l'univers mais qui n'est pas dans le langage de l'organisation. Considérez une organisation constituée de particules conformes au langage « jaune » (fig. 2). Laissez le « bleu »

représenter tout ce qui n'est pas « jaune ». Une particule bleue interagit alors avec les particules jaunes pour produire beaucoup de bruit bleu. Tôt ou tard, la particule bleue disparaît et tout le bruit bleu disparaît avec elle. Mais si les interactions au sein du bruit bleu, ou entre celui-ci et l'organisation, régénèrent la particule perturbatrice, nous obtenons une nouvelle organisation qui s'auto-entretient et qui croît d'une couche l'ancienne organisation. On peut aussi perturber une organisation avec une autre organisation. Les deux organisations peuvent s'intégrer si leur interaction produit un nuage de sous-produits qui n'est pas auto-entretenu en lui-même: une colle. Le fait est que les organisations peuvent changer. Cependant, leur changement est limité.

À peu près à l'époque où Leo Buss, biologiste de l'évolution, et moi-même jouions avec le λ -calcul pour saisir l'idée de chimie, Gérard Berry et Gérard Boudol², inspirés par les travaux de Jean-Pierre Banâtre et Daniel LeMétayer, travaillaient sur l'idée de la chimie pour capturer une nouvelle forme de calcul connue aujourd'hui sous le terme de concurrence.

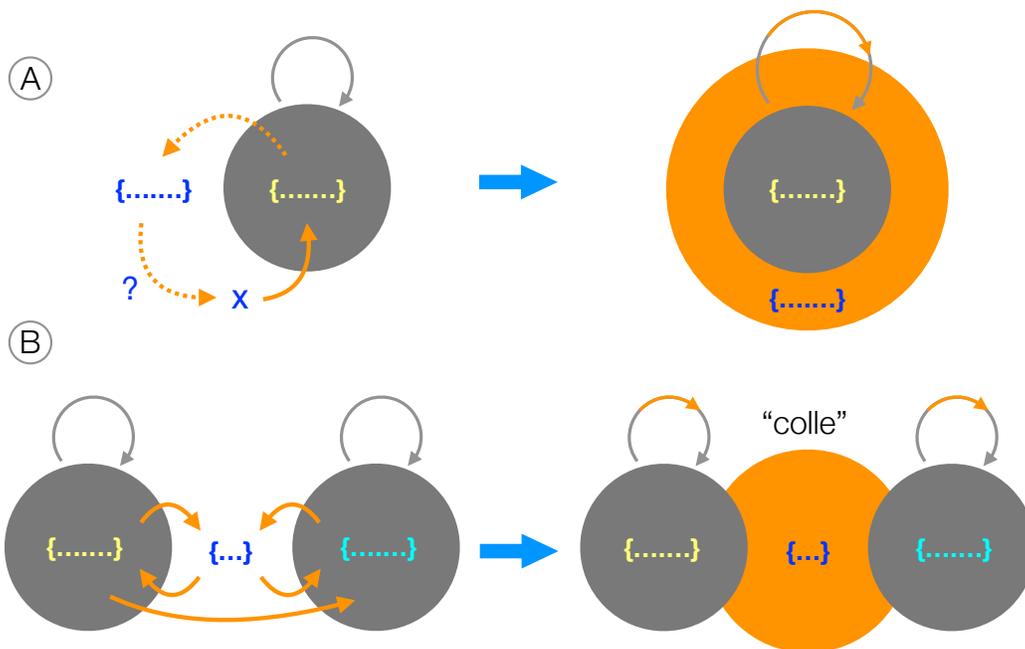


Figure 2: (A) Lorsqu'une organisation est fermée, les interactions entre ses membres sont caractérisées par une grammaire et des règles d'interaction (cf. fig. 1). Cette organisation peut être perturbée par un objet de l'univers sous-jacent qui ne lui appartient pas. (B) Même situation que A, sauf que ce n'est pas un objet, mais une organisation entière qui en perturbe une autre.

Deux idées puisées dans la chimie idéale logique nous fournissent une transition vers la chimie organique et la biologie moléculaire.

La première est la catalyse. En chimie, un catalyseur facilite une transformation sans être consommé dans le processus. Nous associons souvent la fonction catalytique à des objets chimiques individuels ou à des objets physiques spécifiques. Dans la chimie logique, la catalyse était imposée à un seul niveau: f et g n'étaient pas consommés dans la production de h . Cependant, l'exigence pour la persistance de h a conduit à une différente incarnation de la catalyse: la chaîne de catalyse. La figure 3 illustre le concept d'un point de vue plus chimique dans lequel les réactifs sont consommés directement par la réaction plutôt que par oubli aléatoire, comme auparavant. Ici, A

²G. Berry et G. Boudol, « The chemical abstract machine », *Theoretical Computer Science*, 96/1, 1992, p.217-248.

réagit avec a pour produire B et a' ; B réagit avec b pour produire C et b' , et ainsi de suite jusqu'à ce que A soit régénéré. Peu importe si chaque réaction est catalysée par quelque autre agent, le cycle lui-même agit comme un catalyseur: les éléments du cycle $\{A, B, C, D\}$ transforment collectivement les entrées $\{a, b, c, d\}$ en sorties $\{a', b', c', d'\}$, tout en restant inchangés dans l'équilibre global. Les cycles catalytiques de ce type sont responsables de l'auto-maintenance dans notre univers-jouet et en biologie. Un cas particulièrement important se présente lorsqu'au moins une des sorties est un élément du cycle catalytique. Un tel cycle fait plus pour lui-même à chaque tour. Ceci est connu sous le nom de *réseau d'autocatalyse*.

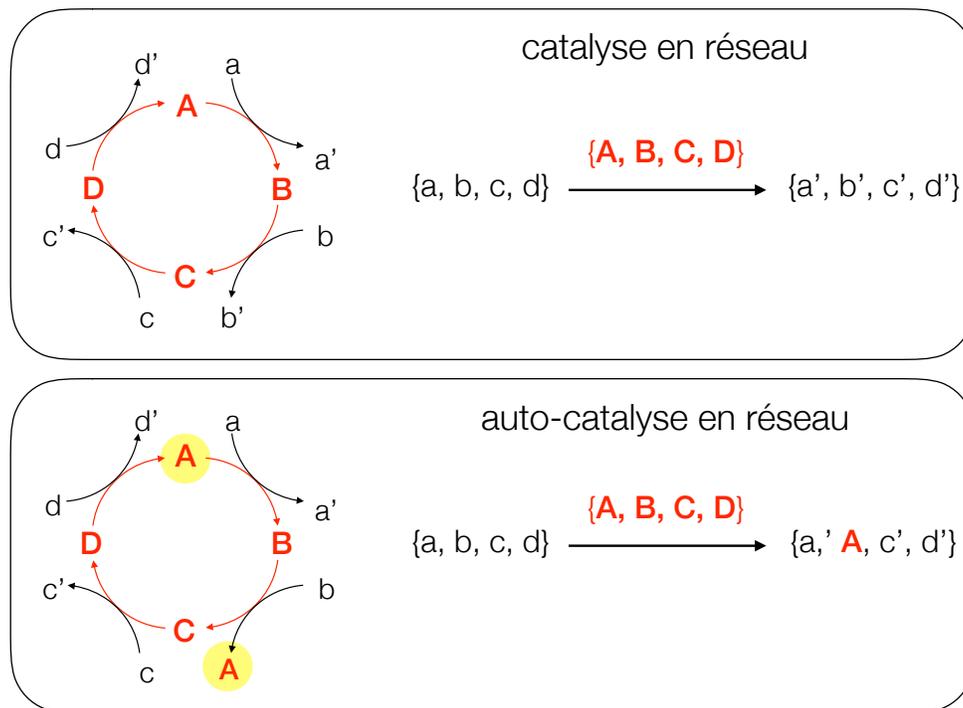


Figure 3: Catalyse et autocatalyse en réseau.

La seconde idée concerne les échelles de résolution. Imaginez une échelle qui indique la résolution à laquelle nous décrivons les objets en interaction. À l'extrême droite se trouve la case dans laquelle les objets sont traités comme des boîtes noires auxquelles nous attribuons des noms propres afin de pouvoir au moins les distinguer les uns des autres. Considérez un objet appelé « Aspirine ». Comme il n'existe pas de structure à laquelle nous pouvons nous référer en définissant les interactions, nous avons besoin de lister explicitement chaque interaction associée avec « Aspirine ». Au fur et à mesure que nous en trouvons, la liste s'allonge. À l'extrême gauche, nous connaissons les objets à résolution maximale; disons que nous connaissons leur fonction d'onde quantique. Dans ce domaine, les interactions entre objets découlent d'un principe physique général, semblable au principe de moindre action. Il est clair qu'un mur de complexité rend les deux extrêmes inextricables dans toutes les situations, sauf dans les plus simples. À gauche, la taille des équations explose; à droite, le nombre des équations explose. Entre ces deux extrêmes, il existe un vaste domaine dans lequel quelque chose, mais pas tout, au sujet de la structure des objets, est exposé. Cela signifie que nous pouvons spécifier des interactions par référence à quelque structure, au moins, comme c'est le cas avec les lois de la chimie vers lesquelles nous nous tournerons dans un instant. Dans ce vaste champ du milieu, le nombre de règles régissant l'interaction sera petit comparé à une énumération exhaustive de toutes les possibilités, mais grand comparé à une loi universelle. Notre

excursion avec la chimie logique suggère que c'est ici que se trouve le domaine de l'organisation fonctionnelle, c'est-à-dire le domaine de l'abstraction ajustable.

La chimie organique

Aujourd'hui, la chimie organique est ancrée dans la physique quantique. Néanmoins, elle jouit d'une autonomie considérable au regard de la physique quantique. En fait, la chimie a développé son propre langage, en grande partie grâce à Lavoisier, qui lui-même s'était inspiré d'une grande idée due à Étienne Bonnot, abbé de Condillac, selon laquelle « les langages sont de véritables méthodes analytiques ». Cela pourrait être une caractérisation en une ligne de l'informatique quelque deux cents ans avant son existence. Aujourd'hui, le langage de la chimie est largement celui des *graphes*.

Une molécule est une structure à laquelle les électrons ont donné forme pour être à l'aise. Mais ce confort est éphémère. Une autre molécule arrive en emmenant avec elle la possibilité d'un plus grand confort électronique. Il en résulte une transformation des molécules dans une réaction chimique. Comme les molécules sont représentées sous forme de graphes, une réaction peut être représentée mathématiquement comme la réécriture d'un graphe. C'est un formalisme bien connu en informatique.

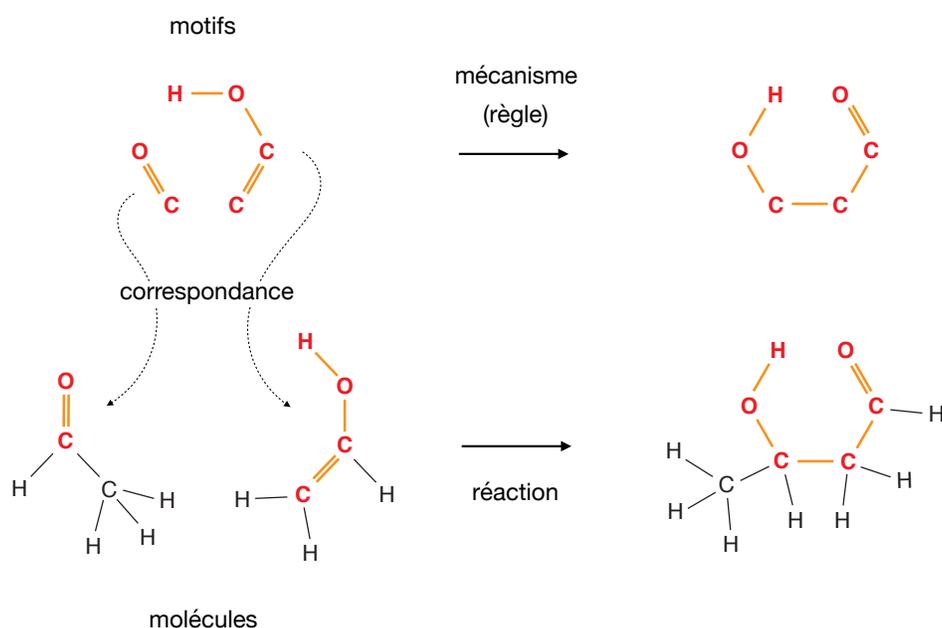


Figure 4: La chimie fait la distinction entre la transformation de motifs composant des molécules et la réaction entre ces molécules qui en résulte.

Un point-clé de la chimie est la distinction entre une *réaction* et un *mécanisme*. Dans une réaction, toutes les parties moléculaires sont spécifiées. Pourtant, empiriquement, ce n'est pas chaque partie qui détermine la transformation résultante. Nous pouvons varier expérimentalement certaines parties, celles-ci semblant pourtant rester intactes pendant la réaction. Cela conduit à l'idée d'un mécanisme de réaction comme spécification des seules pièces nécessaires à une transformation particulière. Un mécanisme est une *règle*, analogue aux règles qui sont apparues dans la chimie logique auparavant.

Une fois la règle connue, elle peut être appliquée en vérifiant d'abord si la configuration à sa gauche correspond aux molécules candidates (fig. 4). S'il existe une correspondance, les parties moléculaires correspondantes sont transformées sur place, comme spécifié par la règle. La correspondance pourrait également se produire à l'intérieur d'une seule molécule. À ce niveau d'abstraction, une règle représente une connaissance empirique au-dessus de principes premiers—telle la règle de l'octet—qui contraignent les liaisons légales des structures.

L'exploration de l'espace chimique nécessite une plateforme pour gérer les règles. Étant donné l'importance de la chimie pour la vie au sens biologique, technologique et commercial, il est surprenant qu'une plateforme rigoureuse et ouverte pour la modélisation de la chimie en termes de réécriture de graphes n'ait été mise en œuvre que durant la dernière décennie. La réécriture de graphes est une représentation naturelle et un terrain fertile pour les méthodes formelles avec des liens vers la théorie des catégories. La plateforme, appelée Mød³, a été conçue et implémentée par Daniel Merkle, Jakob Lykke Andersen, Christoph Flamm et Peter Stadler.

Pendant qu'une règle chimique formalise des observations empiriques, elle peut également être informée par des connaissances à un niveau de description inférieur, mais plus détaillé. Une molécule est un arrangement électronique tandis qu'une réaction est un réarrangement électronique qui peut être conceptualisé en termes de déplacements électroniques élémentaires, exprimés à travers des flèches symboliques. La manière dont les flèches devraient être écrites est codifiée par des règles basées sur les principes de la physique quantique —une codification connue sous le nom de « poussée de flèche » ou « poussée d'électron » (*arrow pushing*). Donc, la flèche au niveau de notre règle chimique peut être déballée pour exposer un mécanisme plus détaillé au niveau inférieur de la poussée de flèche. Ce mécanisme n'a pas besoin d'être strictement séquentiel, étant donné que certains déplacements électroniques peuvent se produire indépendamment des autres. Nous pourrions aussi aller dans la direction inverse et considérer une règle chimique comme faisant abstraction du réseau sous-jacent des poussées de flèche qui décrivent les déplacements électroniques. Dans le vaste territoire des représentations basées sur des règles, nous pouvons monter ou descendre vers divers niveaux d'abstraction si nous avons une méthode (et une justification) pour composer plusieurs règles à un niveau. Le niveau d'abstraction des règles chimiques est justifié par la stabilité des molécules auxquelles les règles s'appliquent. Les états générés par la poussée de flèche sont éphémères et plus conceptuels.

Obtenir les règles de la chimie est un problème ouvert difficile. La base de données chimique la plus importante est probablement Reaxys, propriété d'Elsevier. Reaxys tire ses données de 16000 journaux scientifiques et brevets, couvrant la période de 1771 à nos jours. Près de 20 millions composants chimiques et 16 millions de réactions sont disponibles et utilisables pour apprendre les règles. Toute approche devrait surmonter beaucoup de défis, y compris les avocats. Certaines difficultés consistent à déterminer pour chaque réaction quels atomes de gauche correspondent à quels autres atomes de droite; à identifier le contexte nécessaire à une transformation qui pourrait inclure des pièces non affectées mais néanmoins nécessaires; à estimer la faisabilité énergétique; à évaluer la stéréochimie; à identifier les conditions de réaction, telles que le type de support catalytique et de solvant, ainsi que la température et la pression.

Il semble parfaitement raisonnable et faisable d'identifier des règles qui s'appliquent à des do-

³J. L. Andersen, C. Flamm, D. Merkle et P. F. Stadler, « A software package for chemically inspired graph transformation », R. Echahed et M. Minas (dir.), *Graph Transformation: 9th International Conference, ICGT 2016*, Springer, Lecture Notes in Computer Science Series, volume 9761, 2016, p.73-88.

maines spécialisés de l'espace chimique, tels que les sucres ou les graisses. Cependant, il n'est pas clair, en ce qui me concerne, de dire si cela fait sens de parler de règles chimiques dans toute leur généralité. Mon raisonnement est le suivant. La représentation basée sur des règles se fait au prix d'une séparation entre, d'une part, les objets physiques tels que les molécules et, d'autre part, les objets épistémiques comme les règles. Je voudrais suggérer que cette séparation entre les objets et les règles peut ne pas être absolue, en particulier lorsque nous nous tournons vers la biologie.

En biologie, il existe des objets moléculaires, comme les protéines, qui sont très grands et dont la fonction chimique bien spécifique consiste le plus souvent en une catalyse. Revenons donc à la catalyse. La β -lactamase est une enzyme qui détruit les substances antibiotiques connues sous le nom des β -lactames, qui bloquent la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne (fig. 5A). L'un des mécanismes proposés, par lequel l'enzyme désactive l'antibiotique, implique une série d'échanges de protons dans son domaine catalytique, ce qui permet aux électrons de s'écouler de manière à rompre l'anneau de l'antibiotique. Après la rupture de l'anneau, l'enzyme doit se nettoyer pour revenir à son état d'origine (fig. 5B). À strictement parler, il ne s'agit pas d'un état identique, étant donné qu'après le nettoyage, les protons ne sont plus les protons d'origine. Mais à des fins chimiques, tous les protons sont équivalents.

Il convient de noter que la catalyse ne consiste pas en une seule étape. Elle en comprend plusieurs dans un petit réseau de réactions: c'est la catalyse en chaîne, comme on l'a vu dans la partie sur les organisations auto-maintenants, mais elle se produit ici dans un environnement protégé par la protéine qui garantit la séquence causale des événements. Nous pouvons considérer l'ensemble du processus comme une seule règle en ne conservant que les parties moléculaires nécessaires au niveau de l'abstraction défini par le langage de la chimie organique que nous avons abordé auparavant (fig. 5C). La justification pour faire cela est la suivante. Étant donné deux règles et une raison de croire qu'elles s'appliquent dans un ordre particulier, puisqu'une règle produit un état dont dépend l'autre règle, il semble légitime de les regrouper en une seule⁴. Toutefois, nous devons être conscients que cela élimine la possibilité de propos croisés ou d'interférences provenant d'autres règles qui peuvent s'opérer de manière concurrente. L'imposition d'un tel ordre peut paraître appropriée ou non, selon la question qui est posée. Par exemple, la composition de toutes les règles de la glycolyse en une seule règle globale pourrait empêcher tout raisonnement sur les destins alternatifs des intermédiaires. La composition des règles est une forme d'emballage, à la manière de la composition des flèches de déplacement électroniques mentionnée précédemment. Dans l'enveloppe catalytique d'une protéine, le risque d'interférence extérieure est faible et nous pourrions tout aussi bien composer toutes les règles dans une règle chimique générale.

Faisons cela pour la β -lactamase. Dans la figure 5C, je montre la règle composée. La partie constante (en bas, en vert) provient de l'enzyme et fournit le contexte nécessaire à la transformation. Je voudrais prétendre que cette règle est l'enzyme en vertu du raisonnement suivant. La transformation en noire (en haut de 5C) ne se produirait pas par elle-même. C'est le contexte vert qui rend possible cette transformation. Pourtant, l'enzyme n'est pas seulement le contexte vert, mais la règle entière, car ce contexte n'a pas de sens sans la partie en noire. Le contexte vert est actif, pas passif. Un contexte passif serait la liaison carbone-carbone qui permet la connectivité au sommet du cycle lactame (en noir) sans que celle-ci soit altérée. En revanche, le contexte actif (en vert) subit une transformation cyclique en vertu de l'interaction avec la partie du substrat (en noire). Toute la transformation peut être cachée—enveloppée—sous une seule flèche car un seul

⁴J. L. Andersen, C. Flamm, D. Merkle et P. F. Stadler, « Rule composition in graph transformation models of chemical reactions », *MATCH. Communications in Mathematical and in Computer Chemistry*, 80/3, 2018, p.661-704.

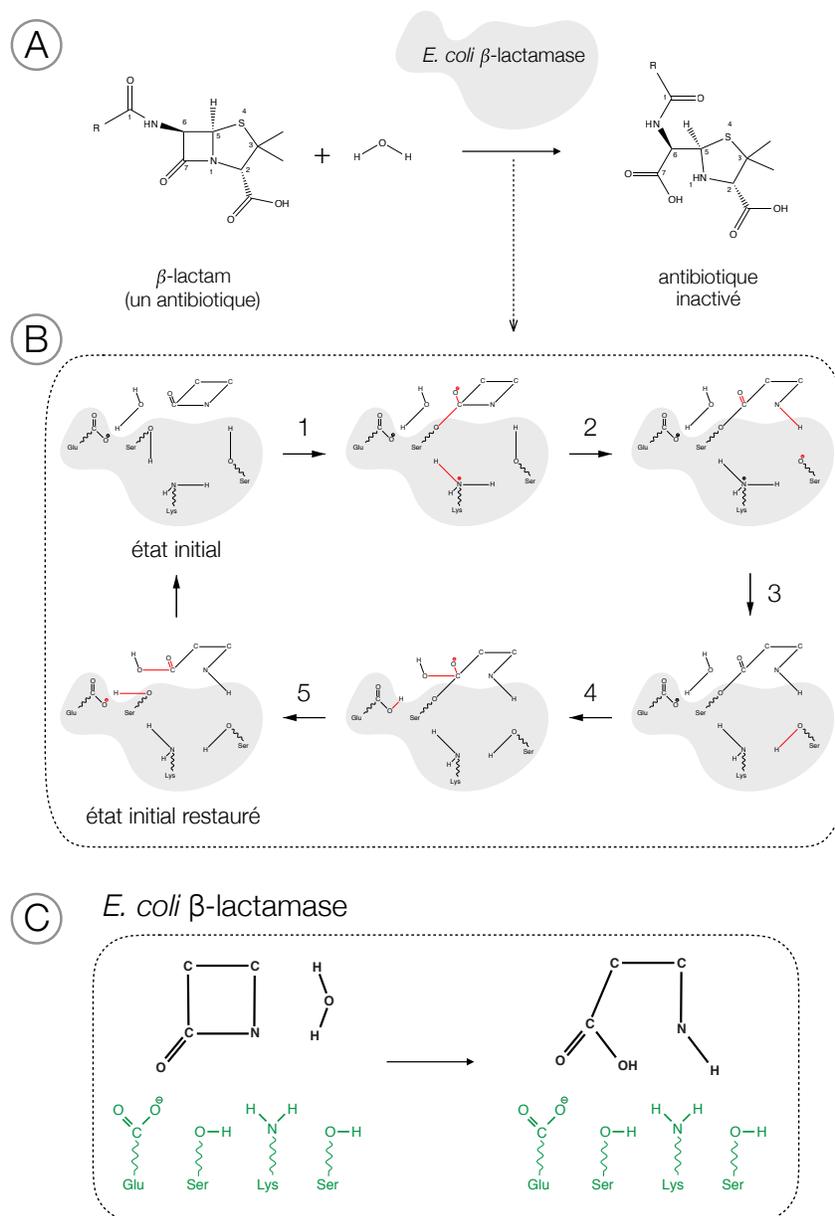


Figure 5: (A) Un antibiotique est désactivé par l'enzyme β -lactamase. (B) Le processus se déroule en cinq étapes représentées par des règles. (C) Ces règles impliquent des résidus d'acides aminés qui apparaissent comme un contexte invariant du processus grâce à un cycle catalytique qu'ils rendent possible en conjonction avec le motif du substrat. La composition des règles est justifiée grâce à l'enzyme qui garantit la séquence causale sans interférence de l'extérieur. Vue sous cet angle, l'enzyme est une réification de la règle qui en résulte. Les lignes ondulées et les identifiants d'acides aminés servent uniquement à améliorer la lisibilité; ils doivent être considérés comme des métadonnées qui indiquent que les groupes carboxyle, amino et hydroxyle proviennent de résidus d'acides aminés de la protéine.

objet—la protéine—garantit l'ordre causal. Cela suggère que, au moins dans certaines parties de l'espace chimique, les règles de la chimie peuvent être réifiées comme molécules. Cependant, les molécules comme les protéines sont capables d'évoluer et, avec eux, le réseau catalytique qu'elles

protègent. On peut alors penser que les règles de la chimie évoluent. Les informaticiens appellent cette propriété *réflexion*. La réflexion se produit lorsqu'un système accède aux processus qui font de lui le système qu'il est, par exemple lorsqu'un langage de programmation offre la possibilité de réécrire l'interprète qui l'exécute.

Passant à une plus grande échelle, nous pourrions utiliser la plateforme Mød pour construire des réseaux en appliquant à plusieurs reprises des collections de règles pour étendre un ensemble initial de d'espèces moléculaires et, ensuite, demander si le réseau qui en résulte est devenu catalytique ou auto-catalytique.

Un exemple d'autocatalyse qui est au centre de l'histoire de la vie est le cycle réductif de l'acide tricarboxylique (TCA), que je montre dans la figure 6 en me concentrant uniquement sur les molécules à l'intérieur du cycle. Le cycle fonctionnant en sens inverse, dans des conditions oxydatives, est connu sous le nom de « cycle de Krebs », dont la chimie est au centre du métabolisme dans tous les systèmes vivants. Il décompose les aliments et acquiert des électrons qui sont transférés à l'oxygène dans le processus de la respiration, ce qui produit de l'énergie. Toutefois, la vie a pris naissance dans une atmosphère réductrice, bien avant que la vie elle-même ne génère de l'oxygène atmosphérique par la photosynthèse en évolution. Dans un contexte réducteur, le cycle TCA fonctionne à l'envers, en consommant du dioxyde de carbone et de l'énergie pour construire des matériaux. En ce sens, il est auto-catalytique (fig. 6). Remarquez sa beauté. Une molécule croît progressivement jusqu'à atteindre une forme symétrique. À ce stade exact de croissance, la même séquence de réactions se produit avec une des moitiés de cette molécule, qui se brise enfin en morceaux pour fermer le cycle tout en produisant un composant additionnel de ce cycle⁵.

L'autocatalyse est pertinente dans les scénarios sur l'origine de la vie, car elle concentre la masse d'un système dans la boucle auto-catalytique, tout en supprimant de nombreuses combinaisons de réactions secondaires qui pourraient constituer une menace cinétique pour le circuit. Ce serait d'un très grand intérêt de comprendre si, étant donné les hypothèses sur les substances chimiques et les règles chimiques disponibles il y a 3,5 à 4 milliards d'années, si ce cycle était la seule solution auto-catalytique dans l'espace chimique accessible, ou s'il existe une grande variété de solutions alternatives. En d'autres termes: l'universalité de l'organisation fonctionnelle du métabolisme que nous observons aujourd'hui est-elle un « accident congelé »—l'une des nombreuses solutions qui a pris le dessus sur les autres— ou est-elle nécessaire? Éric Smith et le regretté Harold Morowitz ont soulevé ce genre de questions et des plateformes comme Mød sont nécessaires pour nous faire avancer vers des réponses.

Il est peut-être surprenant qu'une spécification formelle totalement satisfaisante et la détection algorithmique de l'autocatalyse demeurent un défi. Voici une raison. L'équilibre général de l'autocatalyse doit prendre la forme suivante: un ensemble de produits chimiques appelé « aliments A » et un exemple de molécule cible X s'engagent dans quelque réseau de réactions chimiques qui génèrent un ensemble de produits chimiques que nous appellerons « déchets D » et deux exemples de X : $A + X \rightarrow D + 2X$. Imaginez démêler le réseau d'origine en trois sous-réseaux: (i) le réseau à travers lequel X déploie son action catalytique, avec balance globale $F' + X \rightarrow X + W'$; (ii) le réseau qui construit une copie de X , avec balance globale $F'' \rightarrow X + W''$; et (iii) le réseau qui relie (i) et (ii) en vertu duquel X participe à la construction d'une autre copie de lui-même. Toutefois, si la transformation nette globale produite par ce dernier réseau de connexion est nulle, il peut

⁵E. Smith and H. J. Morowitz, *The Origin and Nature of Life on Earth: The Emergence of the Fourth Geosphere*, Cambridge, Cambridge University Press, 2016.

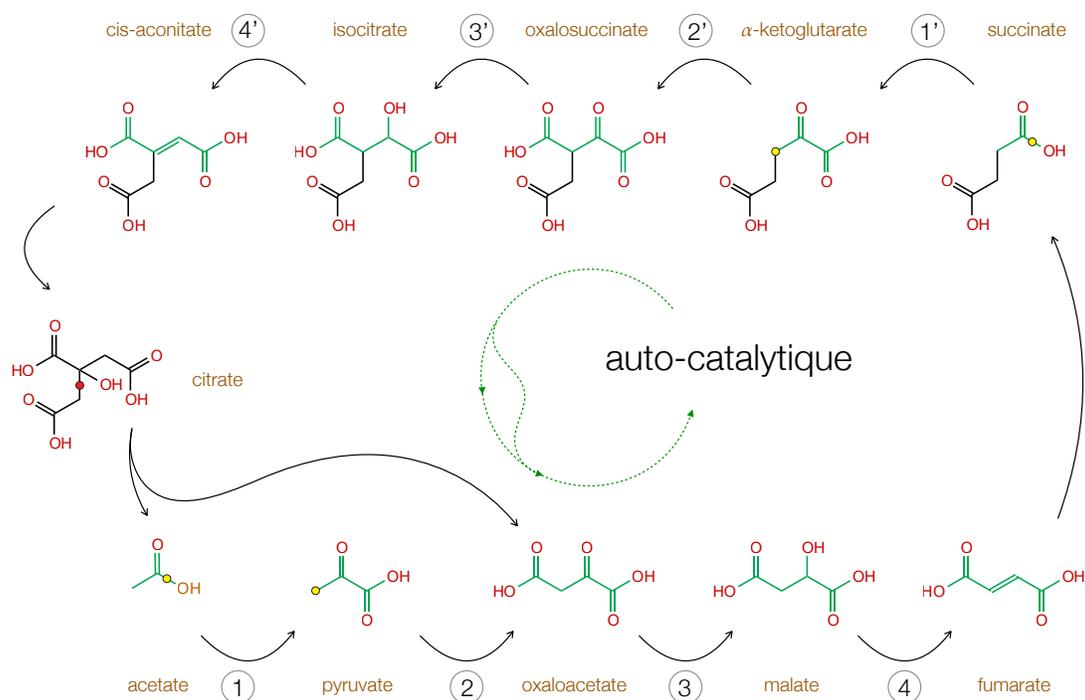


Figure 6: Le cadre du cycle réductif de l'acide tricarboxylique (TCA) montrant seulement les produits principaux. Les points jaunes indiquent une extension par CO_2 . Le point rouge indique où citrate se fragmente en deux membres du cycle.

être compressé, ce qui déconnecte la partie catalytique de la partie de construction. Dans ce cas, X catalyse la conversion de certains aliments en déchets mais n'a aucune incidence sur la construction de X à partir des aliments, ce qui va à l'encontre de l'idée même d'autocatalyse. Un tel système n'est donc pas auto-catalytique d'un point de vue mécaniste, bien que en balance l'équation globale paraisse auto-catalytique. Identifier cette condition d'un point de vue purement graphique est un problème complexe⁶. Il n'est pas évident de savoir si c'est la seule condition nécessaire et nous n'avons même pas, dans cette perspective statique, examiné les exigences causales pour achever l'autocatalyse.

La chimie évoluée de la signalisation

La chimie organique et la catalyse en réseau gouvernent les voies complexes et entrelacées dans lesquelles les molécules de la vie sont transformées. Un autre type de système détecte et traite les informations qui se présentent sous forme de molécules, petites ou grandes, dont la présence et l'abondance sont en corrélation avec des conditions spécifiques qui existent à l'intérieur ou à l'extérieur de la cellule. Ces signaux moléculaires doivent être interprétés pour obtenir des réponses cellulaires appropriées, telles que la réparation, la division, le déplacement, la différenciation, l'apprentissage et l'adaptation en temps réel. Un rôle majeur dans l'interprétation de ces signaux est joué par les réseaux de protéines qui affectent mutuellement leur comportement en se marquant avec des étiquettes chimiques et en formant, les uns avec les autres, des complexes temporaires.

⁶J. L. Andersen, C. Flamm, D. Merkle et P. F. Stadler, « Chemical transformation motifs—Modelling pathways as integer hyperflows », *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 16/2, 2019, p.510-523.

J'ai déjà fait allusion au rôle de la taille des protéines dans la catalyse. La taille joue également un rôle dans l'*identité* biologique d'un objet. Lorsqu'un grand objet, comme une protéine, est modifié en collant ou en enlevant un petit label chimique, il demeure effectivement le même objet, même s'il a changé de composition chimique. On dit de cette protéine qu'elle a changé d'état, mais pas d'identité. Ce serait difficile d'argumenter pour les petites molécules. L'éthanol n'est pas un état différent de l'éthane. Il s'agit d'un objet entièrement différent.

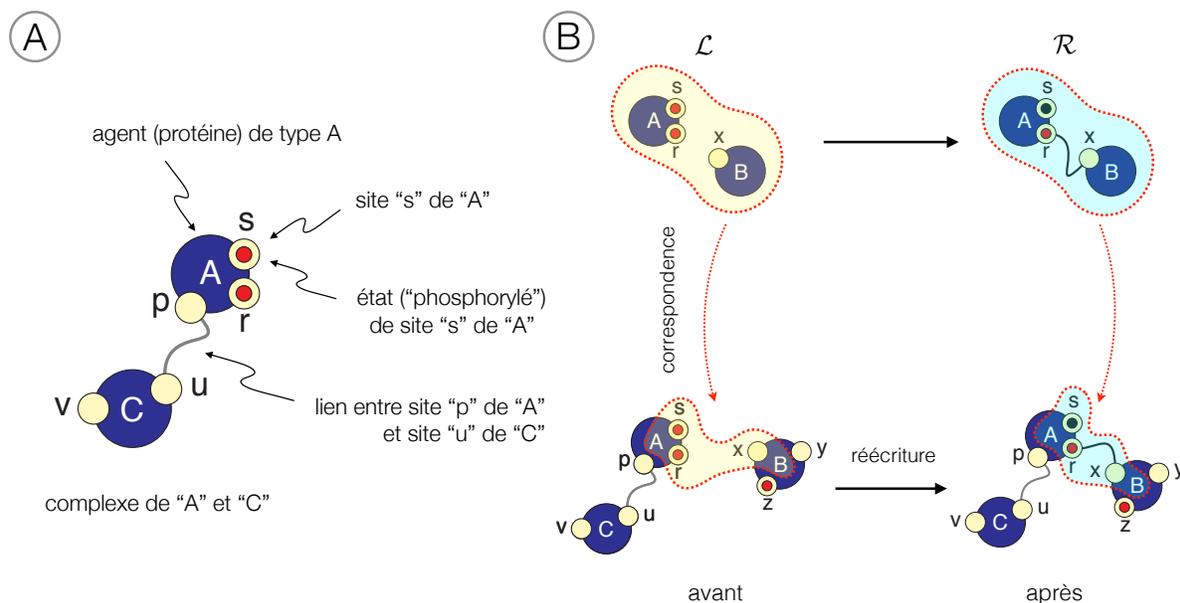


Figure 7: (A) Sur un niveau d'abstraction souvent adopté en biologie des systèmes, les protéines sont considérées comme des agents équipés de sites permettant des interactions (liaison et modification d'état) spécifiées par des règles. Un complexe est un graphe composé de deux ou plusieurs protéines liées entre elles au moyen des sites. (B) Les règles de réécriture suivent la même idée formelle qu'en chimie organique.

Une description de cette situation exige un niveau d'abstraction plus élevé que celui de la chimie organique. Au lieu de représenter une protéine comme une substance chimique, nous la représentons comme un agent qui dispose de sites (fig. 7). Un site est une abstraction logique de tout ce qui, d'ordre physique et chimique, sous-tend la capacité d'une protéine à interagir d'une certaine manière. Cette vue suggère néanmoins une analogie au niveau *formel* avec la chimie organique. Une protéine est traitée syntaxiquement comme un atome et un complexe de protéines correspond à une molécule. Une telle correspondance conduit à une approche basée sur des règles selon la même idée formelle que celle que nous avons évoquée pour la chimie organique. Une règle affirme la transformation d'un motif graphique. Elle est appliquée, exactement comme dans le cas chimique, en faisant correspondre le motif graphique à sa gauche à une espèce moléculaire (au niveau d'abstraction qui considère les protéines comme des agents, voir fig. 7). S'il existe une correspondance, la transformation est exécutée comme spécifié par la règle. Plusieurs équipes avaient déjà proposé puis implémenté une telle approche de manière indépendante, mais ce sont Vincent Danos et Cosimo Laneve qui lui ont donné une base formelle convaincante du point de vue de l'informatique⁷. Ce fondement s'est avéré essentiel pour établir des innovations théoriques et algorithmiques qui sont au cœur de la plateforme Kappa développée par Jean Krivine, Jérôme Feret,

⁷V. Danos et C. Laneve, « Formal molecular biology », *Theoretical Computer Science*, 325/1, 2004, p.69-110.

Pierre Boutillier, Jonathan Laurent et Russ Harmer⁸.

En dépit du fait qu'elles utilisent le même formalisme dans leur représentation graphique, l'engagement ontologique de la chimie organique et de la chimie évoluée des protéines est différent. Dans le langage Kappa, les interactions se produisent sur les sites et ceux-ci sont situés en dessous du niveau des agents. Les agents possèdent les sites. Le langage ne montre ni la façon de détruire les sites ni celle d'en créer. Cela se fait par dessin: les interactions de protéines désactivent, activent ou occupent les sites en changeant leur état, mais elles ne détruisent ni ne construisent les sites en temps réel. C'est plutôt l'évolution qui le fait. Par contre, en chimie organique, le lieu réel de l'action — l'équivalent d'un site—est un groupe d'agents atomiques—un groupe dit « fonctionnel » en jargon chimique. Ces groupes sont constitués et détruits constamment durant les réactions chimiques. Les agents de la chimie organique—les atomes—sont situés en dessous du niveau (réel) des sites d'action. C'est un engagement ontologique inversé de celui de Kappa. La chimie organique est une forme radicale de construction combinatoire, tandis que la chimie des protéines est une forme radicale de changement d'état combinatoire.

Une règle Kappa en soi n'a pas de signification biologique. Elle n'est que la formalisation d'un fait, c'est-à-dire un fait empirique décontextualisé qui, en lui-même, n'a pas non plus de signification biologique. Les chercheurs pourraient peut-être savoir comment deux protéines se lient; mais il n'existe, en général, pas de compréhension claire du pourquoi. Les réponses aux questions qui débutent avec « pourquoi » demeurent à un niveau d'organisation supérieur et fonctionnel, dans lequel le sens de n'importe quelle règle est compris en fonction de sa contribution au comportement d'un système défini par de nombreuses autres règles. Par exemple, la liaison entre deux protéines peut retarder la propagation d'un signal, ou bien elle peut contribuer à causer l'amplification d'un signal. En effet, les règles n'ont pas, en elles-mêmes, de rôle causal; c'est le comportement dynamique collectif des règles qui leur en confère un.

Pour générer les dynamiques de systèmes à partir de règles, imaginons que notre mélange virtuel de protéines change sur la base d'applications répétées et stochastiques (probabilistes) de règles. À n'importe quel moment, la tendance d'une règle à s'appliquer, et donc à changer l'état du mélange, dépend du nombre de correspondances entre le côté gauche de la règle et le mélange. Pour visualiser un aspect des dynamiques, il existe une méthode qui consiste à représenter le système de règles par un réseau dont les nœuds sont les règles et dont les liens illustrent la magnitude courante des influences qu'une règle a sur la tendance des autres à se déclencher. Cela permet d'identifier des événements qui pourraient correspondre à des changements de l'architecture causale du système, par exemple quand certains groupements de règles cessent de communiquer. La visualisation d'un tel réseau d'influence fait penser à un système de neurones qui communiquent entre eux.

Pour apprécier le comportement d'un modèle spécifique, il faudrait consacrer une conférence entière à son fonctionnement biologique et à sa représentation dans le langage Kappa. Je voudrais plutôt vous donner un aperçu du défi que représente la modélisation des systèmes biologiques à cette échelle mécanistique.

L'un des défis majeurs consiste à créer un processus transparent, assisté par ordinateur, qui per-

⁸P. Boutillier, M. Maasha, X. Li, H. F. Medina-Abarca, J. Krivine, J. Feret, I. Cristescu, A. G. Forbes et W. Fontana, « The Kappa platform for rule-based modeling », *Bioinformatics*, 34/13, 2018, p.i583-i592. V. Danos, J. Feret, W. Fontana, R. Harmer et J. Krivine, « Rule-based modelling of cellular signalling », *Concurrency Theory: 18th International Conference, CONCUR 2007*, Berlin/Heidelberg, Springer, Lecture Notes in Computer Science Series, volume 4703, 2007, p.17-41.

mettre d'identifier et de traduire des énoncés du langage naturel riches en biochimie et en biophysique, mais ambigus, en graphiques Kappa simples. Russ Harmer l'a ainsi résumé: fusionner la représentation des connaissances et la modélisation de telle sorte que les modèles puissent devenir des vecteurs pour stocker, suivre, communiquer et analyser les connaissances biologiques. Cela présente d'énormes difficultés qui engageront l'informatique et l'intelligence artificielle. Ce défi est loin d'avoir été relevé. Pour l'instant, les hommes fusionnent dans leur tête la représentation et la modélisation des connaissances, ce qui n'est ni mesurable ni facile à partager.

Pour se représenter les défis à venir, considérons le système de signalisation au niveau de la cellule, qui est appelé « système Wnt⁹ ». La transmission du signal Wnt joue un rôle important dans le développement embryonnaire et la maintenance cellulaire. Sa conduite désordonnée est impliquée dans une variété de cancers, en particulier le cancer colorectal. Lorsque les biologistes parlent du système Wnt, ils dessinent de simples diagrammes dans lesquels les flèches connectent des protéines ou complexes de protéines, représentant ainsi la progression causale des événements.

Dans le cas Wnt, on peut grossièrement résumer le processus comme suit: une protéine X (β -catenin), en combinaison avec plusieurs autres protéines, contrôle la transcription de certains gènes dans le noyau de la cellule. En l'absence de signal—la protéine appelée Wnt—, X reste à l'écart, loin du noyau de la cellule. Pour empêcher qu'elle ne s'en rapproche, une machine complexe marque X afin qu'elle soit reconnue et détruite par un déchiqueteur de protéines. Lorsque le signal Wnt est intercepté au niveau de la membrane cellulaire, un processus commence durant lequel la machine étiqueteuse est empêchée de marquer X; ainsi, X peut pénétrer dans le noyau.

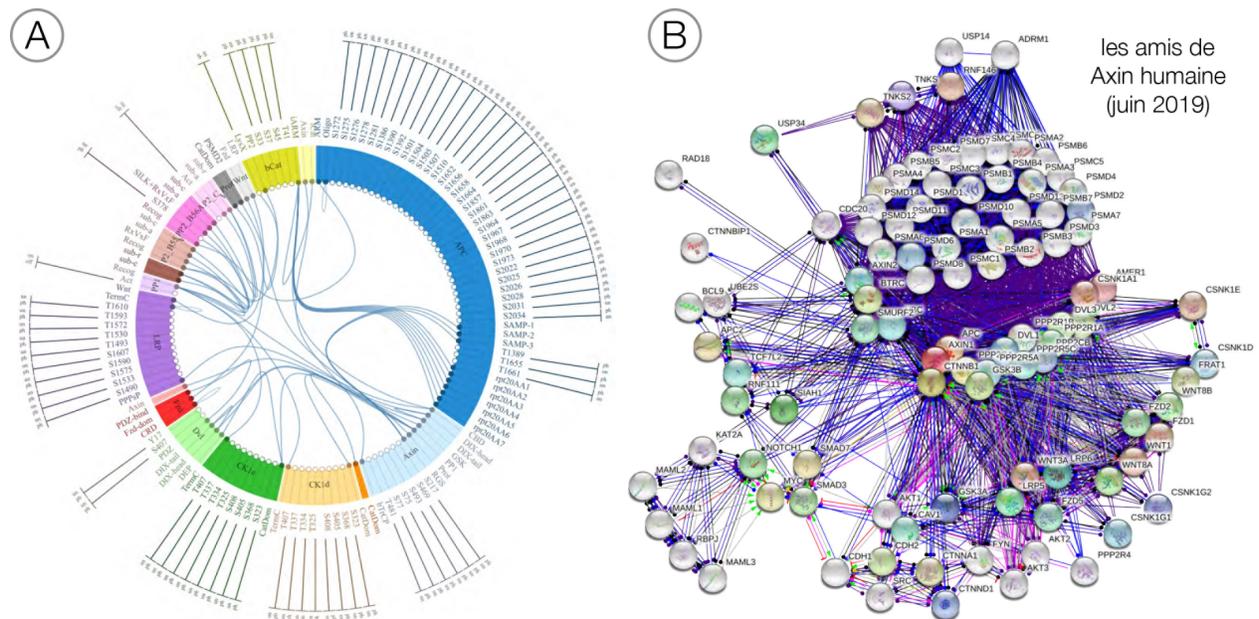


Figure 8: Un aperçu des agents, de leurs liaisons et des états possibles sous-jacents un modèle de la voie de signalisation « Wnt ». (B) Le réseau de protéines qui peuvent interagir avec un membre du modèle. La plupart d'entre eux ne sont même pas considérés dans le modèle. Le défi est d'intégrer différentes voies possibles.

Nous aimerions remplacer un dessin statique par un modèle dynamique basé sur des faits mécanistes

⁹Dans la biologie moléculaire, les agents-protéines sont souvent désignés par des acronymes qui décrivent des comportements complexes—une situation qui rappelle l'âge de l'alchimie.

qui montrent comment ces protéines interagissent les unes avec les autres. Nous avons traduit en Kappa, à peu près plus de cent articles (un chiffre bien pâle au regard de ce qui est publié chaque année sur le même système) et nous avons obtenu un modèle contenant 18 types de protéines différentes avec un total de 57 sites de liaison, 76 sites susceptibles d'être étiquetés et 31 familles de règles décrivant des mécanismes distincts d'interaction, avec un total de plus de 1300 règles qui expliquent les raffinements cinétiques au sein de ces 31 familles. La fig. 8A donne un aperçu seulement des composants du modèle et leurs possibles liaisons d'interaction, mais pas les règles. Les 76 sites étiquetables suggèrent, à eux seuls, que nous sommes face à un système qui a plus d'espèces moléculaires possibles qu'il n'y a d'atomes dans l'univers connu. Et comme plusieurs protéines peuvent également former des structures polymères, le nombre d'espèces possibles est en réalité infini. Les expérimentateurs le savent, mais cela n'a pas été inclus dans les diagrammes typiques. C'est évidemment une question de représentation.

Où un tel modèle devrait-il commencer et où devrait-il s'arrêter? Qu'est-ce qui définit son cadre? Ce n'est pas une question à niveau d'abstraction. Kappa définit le niveau d'abstraction pour nous. Ce n'est pas non plus un problème de déterminer ce que nous savons et ce que nous ne savons pas, étant donné que les modèles peuvent être utilisés pour évaluer les hypothèses. C'est plutôt un problème d'enchevêtrement avec des autres voies de signalisation. Prenez par exemple la protéine appelée Axin. Axin a un « profil Facebook » qui montre la liste de ses « amis », à savoir des protéines avec lesquelles Axin peut interagir. Il se trouve qu'en juin 2019, le profil d'Axin ressemblait à la figure 8B. Le profil montre aussi les interactions entre les amis eux-mêmes. Chaque ami d'Axin a son propre réseau Facebook. Même si tous les amis d'Axin, encore moins tous leurs amis, ne sont pas présents dans la cellule en même temps et au même endroit pour pouvoir interagir, nous n'avons, en principe, aucune idée de ce que devraient être les limites de ce modèle. Il en va de même pour toute modélisation de systèmes de signalisation biologique. Avoir posé une bonne question aide certainement à se focaliser, mais le but de la modélisation n'est pas toujours d'apporter des réponses, il peut aussi être de poser les bonnes questions.

Supposons que nous soyons satisfaits de ce que couvre notre modèle. Cependant, celui-ci, avec ses 1300 règles, n'est pas compréhensible, bien que chaque règle soit parfaitement claire individuellement. Nous avons remplacé un monde que nous ne comprenons pas par un modèle que nous ne comprenons pas. Nous avons créé artificiellement un objet complexe qui, on l'espère, a quelque connexion avec le monde des phénomènes réels. Mais maintenant, nous avons besoin d'instruments pour pouvoir l'étudier. Il s'agit d'une science expérimentale sur un modèle, et il semble que ce soit le défi auquel les informaticiens sont confrontés lorsqu'ils tentent de comprendre les programmes complexes qu'ils ont eux-mêmes construits.

Je souhaite attirer votre attention sur un type particulier d'analyse qui est spécialement adapté aux modèles à base de règles: c'est l'analyse causale. La causalité dont je parle ici est une analyse de ce qui s'est passé dans une succession particulière des événements. C'est une causalité rétrospective –le type de causalité qui intéresse les tribunaux dans le cas d'un accident de voiture. Si nous analysions la causalité de nombreux scénarios conduisant au même résultat, nous pourrions être en mesure de dire quelque chose à propos d'une causalité plus générale entendue comme prédictive, par exemple: « Si les freins d'une voiture sont cassés, un accident se produira. »

Le résultat immédiat d'un modèle de simulation est une longue séquence d'événements en temps physique, dont chacun découle de l'application d'une règle. Avec toutes ces informations, pourquoi le fait d'établir une causalité réelle devient-il un défi? La réponse est la concurrence. Dans une dy-

namique probabiliste, les règles se comportent de manière autonome. Pendant que nous observons une histoire particulière, nous aurions pu tout autant en avoir observé une autre *avec le même résultat*. Pour avoir une idée de la façon dont un système est organisé d'un point de vue causal, il est essentiel de séparer les histoires en classes d'équivalence, chaque classe représentant une manière distincte de réaliser le même effet.

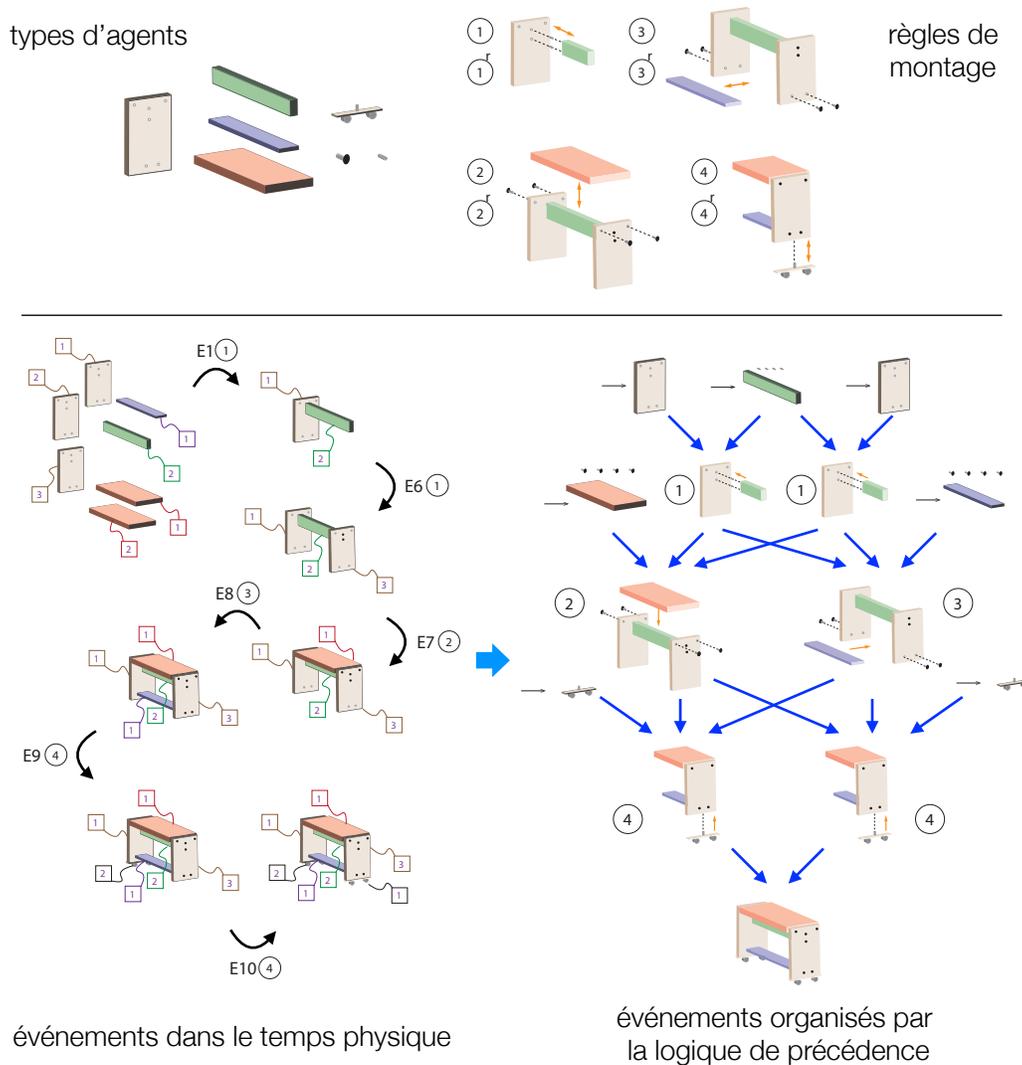


Figure 9: L'assemblage d'un bureau. En haut : les types d'agents et les règles de combinaison. En bas à gauche : une trajectoire d'assemblage. En bas à droite : un diagramme montrant les relations de précedence causale entre les événements d'assemblage. Le diagramme est dérivé d'une analyse de la trajectoire à gauche. En même temps, il représente une multitude de trajectoires équivalentes à celle de gauche ; ce sont des trajectoires qu'on aurait pu observer dans cette méthode particulière d'assemblage.

Cette organisation causale peut être illustrée avec l'assemblage d'un bureau en utilisant un petit ensemble de règles (fig. 9). S'il s'agissait d'une situation biologique, il y aurait beaucoup plus de règles et donc davantage de manières fondamentalement distinctes d'assembler un bureau. Comme alternative au cas montré dans la figure 9 vous pouvez imaginer assembler le même bureau à l'aide d'un échafaudage afin de ne pas avoir à monter d'abord les deux les panneaux latéraux. Lorsque

vous approchez la fin de l'assemblage, vous démontez l'échafaudage. Cette méthode diffère complètement d'un montage sans échafaudage. Pour découvrir quelles voies sont pertinentes et dans quelles conditions, nous laissons le système choisir lui-même les solutions qu'il préfère, par simulation. Cependant, les trajectoires peuvent tourner en rond. Un bureau partiellement assemblé peut tomber à nouveau en morceaux uniquement pour reprendre l'assemblage à un état déjà avancé. Un récit de causalité succinct est celui qui ne contient que les étapes *nécessaires* à l'assemblage du bureau, non pas uniquement les étapes qui se trouvent sur le sentier causal. Cela signifie que nous devons comprimer le sentier causal en écartant tous les cycles causaux futiles. Après compression, nous pouvons reconstruire des diagrammes de causalité significatifs. Des idées bien connues issues de l'informatique nous permettent d'écrire une seule représentation pour tous les scénarios qui suivent le même type de chemin causal d'assemblage. C'est un diagramme dont les nodules sont des règles. Une flèche signifie une relation de précédence logique. Suivant ce diagramme en visitant un nœud dans n'importe quel ordre, à condition d'avoir visité précédemment tous les nœuds pointant vers lui, nous générons tous les histoires équivalentes à une certaine façon d'assembler le bureau. Si nous pouvons caractériser toutes les classes d'équivalence—c'est à dire toutes les façons d'assembler un bureau avec les règles données—nous aurons fait un pas vers une description de l'organisation causale du système.

Clôture

Au terme de cette leçon inaugurale, je voudrais prendre du recul et vous donner un aperçu/panorama de l'ensemble. J'ai tenté de jeter des ponts entre trois sortes de chimie et d'associer les représentations de leurs interactions constructives fondées sur des idées venues de l'informatique. Dotées de dynamiques, toutes trois donnent naissance à des aspects que j'associe à l'organisation fonctionnelle.

Au début de cette leçon, j'ai posé la question du type de dynamique qui donne naissance à des organisations fonctionnelles, telles que les organisations logiques qui s'auto-entretiennent et dont le changement est limité, ou les réseaux auto-catalytiques chimiques présents dans les systèmes vivants, ou encore les structures causales basées sur les interactions entre les protéines qui organisent les processus de signalisation dans les cellules. Cette dynamique est distincte de la dynamique d'un système de particules que nous étudions typiquement à l'aide des équations différentielles. C'est plutôt une dynamique *constructive*, basée sur des interactions qui construisent *directement* de nouveaux objets avec de nouvelles propriétés interactives. Il ne faut pas la confondre avec la dynamique évolutionnaire, qui n'est qu'*indirectement* constructive en agissant à travers la dynamique à laquelle je viens de faire allusion. Le défi d'une science de l'organisation consiste à formaliser et à comprendre cette dynamique constructive. Bien qu'il soit difficile au moment d'exprimer ce défi correctement, je termine cette leçon en m'y essayant une fois de plus.

La physique dispose de ce concept merveilleusement unificateur d'« espace de phase », en tant qu'espace de tous les états possibles d'un système. Il est le domicile qui abrite notre concept classique de « système dynamique ». Un système dynamique grave des traces dans l'espace des phases. Les dimensions de l'espace de phase sont liées aux variables dynamiques principales du système, telles que le nombre de particules, l'élan, la position. Par exemple, il existe un axe pour l'élan, celui-ci pouvant prendre différentes valeurs. Je n'ai aucun problème à comprendre que j'ai un élan, même s'il est nul en ce moment. Cependant, je me sens mal à l'aise avec ce qui suit. Quand nous décrivons un système chimique dynamique, nous augmentons typiquement l'espace de phase de la

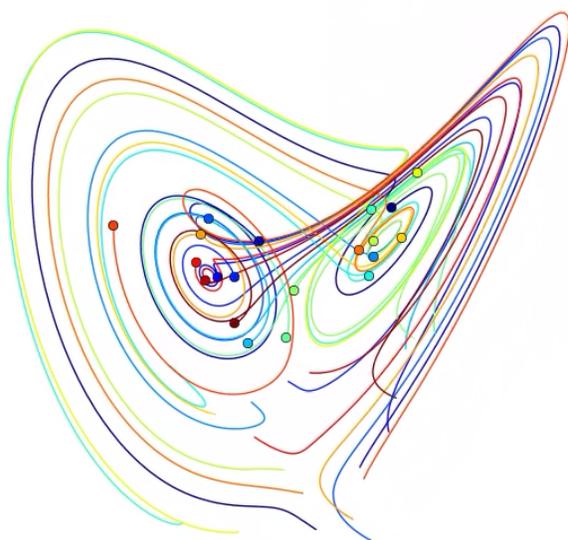


Figure 10: À gauche: l'attracteur de Lorenz est utilisé comme exemple pour visualiser l'idée d'un espace de phase qui accueille les trajectoires possibles d'un système dynamique. À droite: une gravure d'Érik Desmazières de 1997 illustrant *La Bibliothèque de Babel* de Jorges Luis Borges (1941). Dans cette nouvelle, Borges saisit l'absurdité d'une bibliothèque—un genre « d'espace de phase »—qui contient toutes les combinaisons possibles de lettres de l'alphabet (incluant la ponctuation) et donc, outre une infinité de charabia, l'infinité de toutes les connaissances possibles du passé, du présent et du futur. La bibliothèque ne sert à rien, sinon à rendre fou, car on ne sait pas quoi y chercher. Cette bibliothèque me semble être une juste métaphore d'un espace chimique présenté dans toute sa potentialité, avant que les réactions puissent le construire. Source (gravure): Bibliothèque nationale de France, département des Estampes et de la Photographie, DC-2394-FOL, no 4.

physique avec une dimension pour chacune des espèces chimiques qui peuvent se produire dans le système. Il pourrait y en avoir en quantité infinie, mais cela n'est pas la source de mon malaise. La source en est plus profonde. L'ensemble d'espèces chimiques est défini dans son intégralité au départ en même temps que toutes les réactions chimiques possibles auxquelles elles participent. Ce réseau de réactions sert ensuite d'échafaudage à la cinétique chimique, celle-ci étant une dynamique qui change seulement les concentrations. Cependant, lorsque nous parlons de chimie, ce sont des processus capables de construire de nouveaux types de molécules dont nous parlons en réalité; des molécules qui ouvrent de nouvelles dimensions. La construction de nouvelles molécules est certes une dynamique; mais elle n'est pas de la même nature que celle avec laquelle nous décrivons, par exemple, la circulation, le mouvement planétaire, la croissance d'une population bactérienne ou la propagation d'une épidémie. Cette dynamique partage plus d'affinités avec les idées de construction qui sont à la base de l'informatique. C'est une dynamique dont les variables sont des choses,

non pas des quantités de choses. Cette dynamique rend également possible les variables quantitatives qui leur sont associées. Dans le contexte établi par le réseau d'interactions constructives, certaines de ces choses vont devenir saillantes, d'autres vont encore disparaître. Mais dans notre espace de phase « augmenté », nous avons déjà déclaré chaque chose comme étant une dimension disponible pour héberger une quantité—la concentration de cette chose. Nous avons éliminé la dynamique qui crée ces dimensions. C'est comme si toute la chimie s'était déjà produite afin de pouvoir héberger une cinétique chimique qui peuplerait les dimensions chimiques. Il y a quelque chose de louche dans cette approche qui met sur un pied d'égalité le fait de ne pas avoir (ou même connaître) une certaine espèce moléculaire et celui de l'avoir toujours à disposition comme dimension dont la valeur quantitative associée, c'est-à-dire sa concentration, est zéro. Cela me fait penser à ces jours où je n'ai aucune bonne idée. Mais dans la perspective de l'espace de phase, au lieu de dire que je n'ai aucune bonne idée aujourd'hui, je m'attellerais plutôt à lister toutes les bonnes idées que je n'ai pas eues en leur assignant une quantité zéro.

On entend dire fréquemment que le défi de la biologie est la quantification. La quantification n'est cependant pas un problème propre à la biologie; c'est un défi qu'elle partage avec toutes les sciences. Le défi singulièrement difficile en biologie actuellement est celui de la représentation. Pour réfléchir à quelque chose, on doit d'abord le représenter. L'informatique sera un allié fondamental de la biologie en cela que l'informatique est la science de la représentation.

Je remercie sincèrement Athie Tschibelu pour son aide essentielle dans la traduction de l'anglais au français de cette leçon inaugurale et Emmanuelle Fleury pour la révision du texte.

Mr. Chairman of the Collège de France,
Mr. President of Inria,
Mr. President of CNRS,
Dear colleagues, dear friends,
Ladies, gentlemen,

I would like to begin with thanking professor Gérard Berry and the professors who nominated me to the annual chair in Informatics and Computational Sciences. I also wish to thank the assembly of professors of the Collège de France who made the decision to invite me for this academic year. I am deeply honored and grateful. My gratitude also extends to INRIA who created this position in partnership with the Collège de France and supports it financially. Finally, many thanks to professor Xavier Leroy for his substantive introduction.

Introduction

Computer science and biology have many points of contact. To orient my lecture, I briefly outline these connections along an axis of increasing conceptual entanglement.

(1) Scientists collect large amounts of data about structures, sequences and states of biological molecules. These data are annotated and organized with the help of a computational “library science” that builds digital warehouses and designs *knowledge representations*.

(2) The accumulated data are scanned for patterns using methods from statistical inference. Statistical inference is being reshaped by *machine learning*, or artificial intelligence, which is a powerful approach originating in computer science.

(3) In addition to statistical models, researchers also construct *mechanistic models* to gain insight into the dynamical processes that generate the system state reflected in the data. Analyzing the behavior of a molecular interaction network is helpful for understanding how and why a biological system might function. Such networks are modeled at various levels of abstraction. One recent approach represents each interaction as an instruction in a purpose-made programming language. A model then effectively represents a biological system as a *program*. This is more subtle than just using a computer; it is about *representing* a complex system using ideas from computation.

(4) At a more fundamental level, many systems in nature are composed of components that mutually construct each other in a way that glues them together into a unit: metabolisms, cells, organisms, ecologies, cognitive systems, economies, cultures. All these systems are *functional organizations*. What kind of dynamics produces organizations of this sort? How much of their architecture is contingent and how much of it is inevitable? The *idea* of computation is the modern formalization of the idea of mechanism. However, unlike its predecessors, the clockwork and the steam engine, computation emphasizes a constructive aspect of interaction. Is this notion of mechanism fundamental to our understanding of nature?

In my lecture tonight I will emphasize modeling, point (3), and barely mention databases and statistical inference, points (1) and (2), although they are of critical importance to modeling. However, I will seek to approach my subject through point (4), the foundations. To risk something that might fail is the least I can do to thank you for the invitation to occupy this chair.

My lecture has one thread: The *idea* of chemistry, which includes, of course, the organic chemistry we know, but also the evolved chemistry that operates through proteins and organizes the behavior

of living cells. I will start, however, by viewing computation as a “chemistry” by defining a sort of “ideal chemistry of logic”. This chemistry gives rise to organizations that are not the typical subject of physics and perhaps not even of traditional computer science, yet they exhibit a phenomenology that we encounter in living systems. In this way, I will set the motivation for the kind of questions I wish to ask with more faithful, and thus practical, representations of organic chemistry and molecular biology to which I turn subsequently.

Two remarks before I proceed: First, French is neither my native language nor my working language. In fact, this is my first-ever lecture in French. Never mind the circumstance. What I’m doing here is the linguistic equivalent of a BASE jump. I owe a great deal of gratitude to the person who helped repair a 40-year long neglect of my high-school French: Athie Tschibelu, my French instructor in Boston. My second remark is that this lecture is not an overview of my course. Rather, I felt it is more appropriate for this occasion to expose a more philosophical and personal vision of the subject.

The chemistry of computation

I now proceed to violate most physical sense by turning to the theoretical foundations of computation. The chemistry of computation is fairly obvious: $5 + 3 = 8$ is a “chemical” reaction. The number 5 reacts with the number 3 in a mechanism we call plus to construct the number 8. But what is a mechanism of the plus-interaction? For this we need to descend a level deeper into a different world where there is no distinction between numbers and operations; a level at which only objects exist that can act on other objects to produce new objects. This is a world in which everything is defined in terms of behavior. It is here where the foundations of computation live. Alan Turing’s work showed that there is no conceptual distinction between programs and data. Data can be programs that programs act upon to produce data which in turn are programs. This sounds very chemical. There is another foundation of computation, equivalent to Turing’s, in which the interchangeability of data and programs is completely natural and made syntactically explicit. It is a world of functions in which a function f acts on another function g given to it as an argument to yield another function h as the value. These functions are expressed as symbolic strings in a particular grammar, whose details are not important here. Two strings interact by concatenation (with a bit of syntactic glue), which then triggers a rewriting process that follows just one law. When the process stops we are in possession of an expression that represents the new function resulting from the application of f to g . That’s it. In the following, this framework, known to computer scientists as λ -calculus, serves as a completely self-contained universe of interacting objects, regulated by a universal law. If this were the world, it would be a “theory of everything”.

Now that we have a chemistry, we are ready for an experiment in which we mix this calculus with a tiny bit of worldliness. First, we are not interested so much in the behavior of single functions, but in the behavior of an ensemble of functions—much like what is happening today in systems biology. Second, like in real chemistry, we will allow any given function to occur in multiple copies; a function, thus, has an abundance or concentration. You now may think of functions as particles¹⁰.

¹⁰W. Fontana and L. W. Buss, “The barrier of objects: from dynamical systems to bounded organizations”, in J. Casti and A. Karlqvist (dir.), *Boundaries and Barriers: On The Limits To Scientific Knowledge*, Reading (Mass.), Addison-Wesley, 1996, p.56-116. W. Fontana and L. W. Buss, “What would be conserved if “the tape were played twice”?”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91/2, 1994, p.757-761.

We start by filling a flask with, say, 1000 randomly generated particles and impose two dynamical laws. The first law is “making”: pick two particles from the mixture at random, call them f and g . Let them interact as $f(g)$ to construct a new particle h . Keep f and g in the mixture and add h . Now we have 1001 particles. The second law is “forgetting”: pick a particle from the soup at random and remove it. Now we are back to 1000. Repeat forever. The second law means that no particle lasts forever: eventually it will be picked and removed.

Initially, interactions produce many new types of particles; but let us fast-forward and think long-term. Consider some particle h . If h is not the product of any interaction, it will sooner or later disappear because of the *forgetting*-law. So let us imagine h to be the product of the interaction between f and g . If either f or g disappear, h can no longer be produced in that way. If this is the only way, then h is doomed. The problem then shifts to f and g . For f and g not to disappear they must in turn be products of some interaction. And so on. Hence, h will persist in the system only if there is a *constructive* feed-back loop. At this point the system has become collectively self-maintaining. Keep in mind that these particles are informational particles, they are not physical. This is not material self-maintenance, this is logical self-maintenance. I call such a system an *organization*.

We can analyze such an organization the way a chemist would who has no working knowledge of quantum mechanics—in this case λ -calculus. The analysis will reveal some interesting properties that go hand-in-hand with self-maintenance. I illustrate them with the simplest example (Fig. 1), but they hold for much more complex cases.

1. The objects belonging to an organization can be decomposed into building blocks and described by means of a *grammar*. This grammar is not the same that defines the objects at the microscopic level of λ -calculus. Rather, it is a language specific to that organization. Likewise, all interactions can be described in terms of rules that define the behavior of these building blocks. This means a self-maintaining organization admits a coarse-grained description that is independent of the underlying microscopic mechanics of λ -calculus. However, in this change of description, we had to replace a universal microscopic law of interaction with a set of more specialized macroscopic *rules*.
2. The system is algebraically *closed* in that objects within the organization interact to produce only objects within the same organization. A self-maintaining system is a syntactical and behavioral unit without requiring a physical enclosure.
3. An organization typically consists of an infinity of objects, but only a finite core is persistently maintained in a small reaction volume that allows for only 1000 particles. This requires *kinetic confinement*, which has to do with the number of ways in which an object can be produced within the organization. An organization has a center and many more roads lead toward it than away from it.
4. A fourth property is *constructive stability*. Imagine an interaction network in which an object of type A acts on an object of type B to produce a copy of the latter, another instance of the B -object; likewise, a B -object acts on an object of type C to copy the C -object and so forth until the system closes on itself. This is a self-maintaining system, but if you remove one object type completely, say the A -type, the whole system collapses. In contrast, consider an A -object that interacts with another instance of type A to produce an object of type B , and

the B -object acts on another instance of type B to produce an object of type C , etc. Now we can remove all but one arbitrary object type and the system will regenerate itself completely.

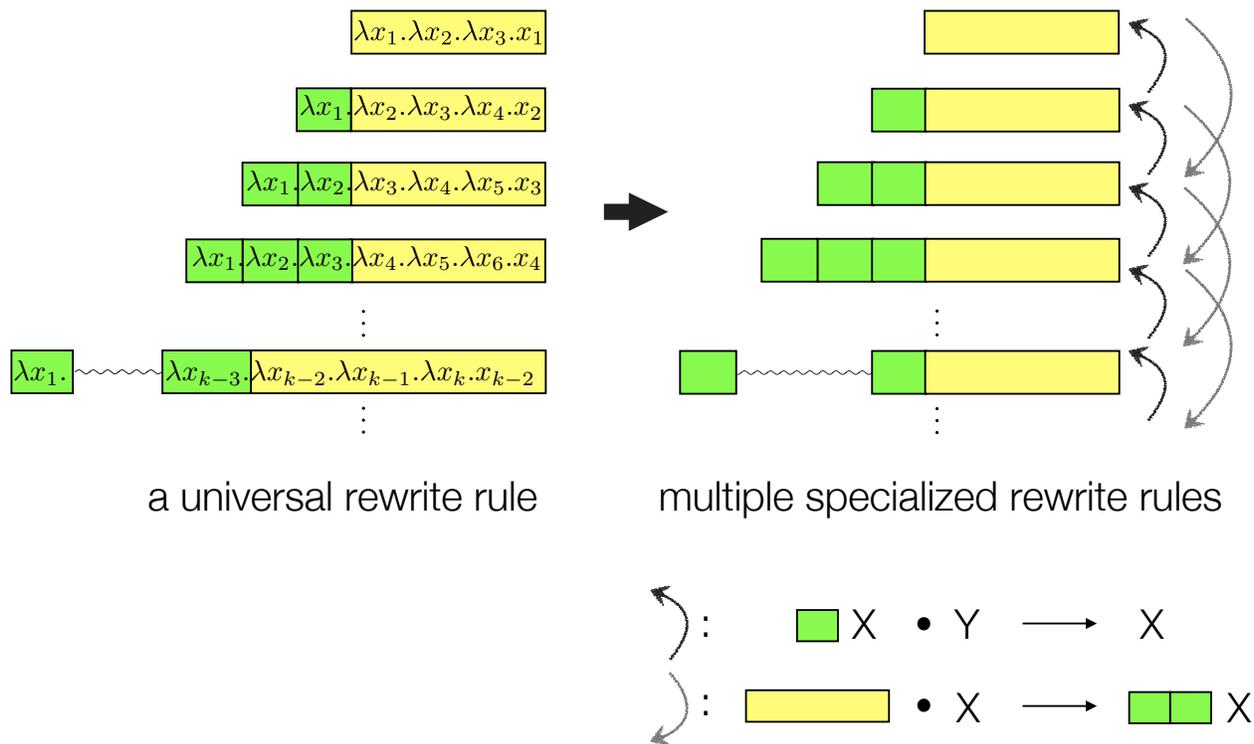


Figure 1: A system that has become self-maintaining can be described by an emergent grammar which abstracts the underlying microscopic structure.

There is one further point of interest. We can *perturb* an organization by presenting it with an object that exists in the full universe but is not in the language of the organization. Consider an organization made of particles that conform with the “yellow” language (Fig. 2). Let “blue” stand for anything that is not yellow. A blue particle then interacts with yellow particles to produce a lot of blue noise. Sooner or later the blue particle disappears and with it all the blue noise. But if interactions within the blue noise, or between it and the organization, regenerate the perturbing particle, we get a new self-maintaining organization that extends the old one by a layer. We can also perturb an organization with another organization. The two organizations can become integrated if their interaction produces a cloud of byproducts that is *not* self-maintaining on its own: a “glue”. The point is that organizations can change. Yet, their change is highly constrained.

At about the time Leo Buss, an evolutionary biologist, and I played with λ -calculus to capture the idea of a chemistry, Gérard Berry and Gérard Boudol¹¹, inspired by work of Jean-Pierre Banâtre and Daniel Le Métayer, played with the idea of chemistry to capture a new form of computation now known as concurrency.

Two insights from the ideal chemistry of logic provide us with a transition to organic chemistry and molecular biology.

The first is catalysis. In chemistry, a catalyst facilitates a transformation without being consumed in the process. We often associate catalytic function with specific individual chemical or physical

¹¹G. Berry and G. Boudol, “The chemical abstract machine”, *Theoretical Computer Science*, 96/1, 1992, p.217-248.

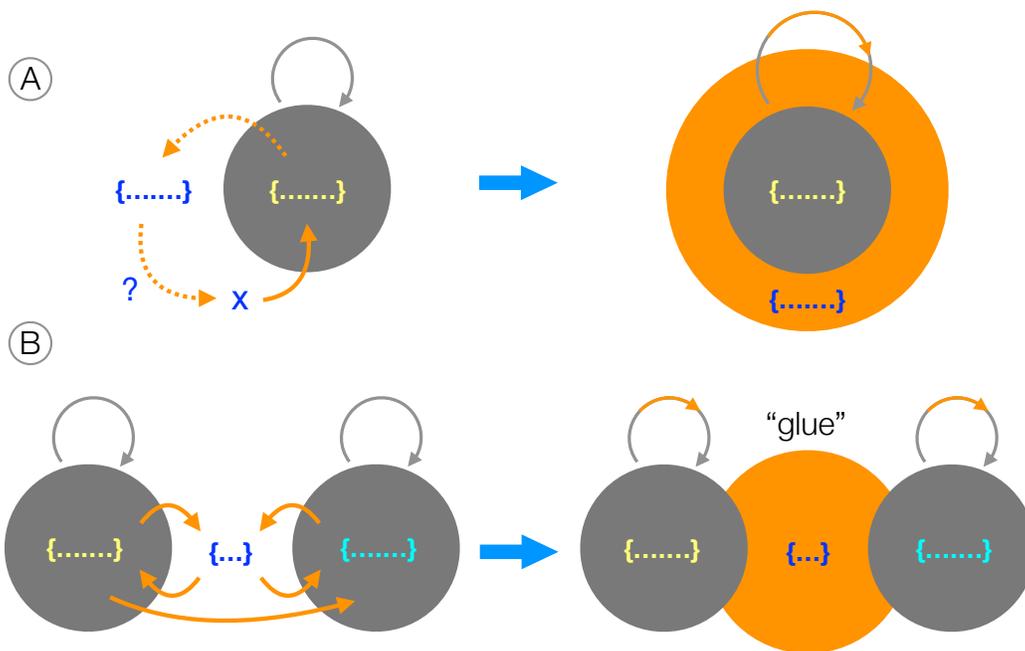


Figure 2: (A) An organization is closed under interactions of its members, which are characterized by a grammar and specific rules of interaction (see Fig. 1). Such an organization can be perturbed by an object of the host universe that does not belong to it. (B) Same situation as in A, but instead of a single object, a whole organization perturbs another.

objects. In the chemistry of logic, catalysis was imposed at one level: f and g were not used up in the production of h . Yet, the requirement for persistence of h led to a different embodiment of catalysis: network catalysis. Fig. 3 illustrates the concept from a more chemical perspective in which reactants are consumed directly by the reaction rather than by random forgetting as before. Here A reacts with a to produce B and a' , B reacts with b to produce C and b' , and so on until A is regenerated. Regardless of whether each reaction is catalyzed by some other agent, the cycle itself acts as a catalyst: The members of the cycle $\{A, B, C, D\}$ collectively transform the inputs $\{a, b, c, d\}$ into the outputs $\{a', b', c', d'\}$, while remaining unchanged in the overall balance. Catalytic cycles of this kind are responsible for self-maintenance in our toy universe and in biology. A particularly important case arises when at least one of the outputs is a member of the catalytic cycle. Such a cycle makes more of itself at every turn. This is known as network auto-catalysis.

The second insight pertains to scales of resolution. Picture an axis that indicates the resolution at which we describe interacting objects. On the extreme right is the case in which objects are treated as black boxes to which we assign proper names so we can at least distinguish one from the other. Call one such object “Aspirin”. Because there is no structure we could refer to in defining interactions, we need to explicitly list each and every interaction associated with “Aspirin”. As we find more, the list becomes longer and longer. On the extreme left we know objects at maximum resolution; say we know their quantum wave function. In this realm, the interactions between objects follow from a general physical principle, like a principle of least action. It is clear that a wall of complexity makes the two extremes intractable in all but the simplest situations. On the left, the *size* of your equations explodes; on the right, the *number* of your equations explodes. In between these two extremes there is a vast territory in which something but not everything about the structure of objects is exposed. This means we can specify interactions by reference to at least

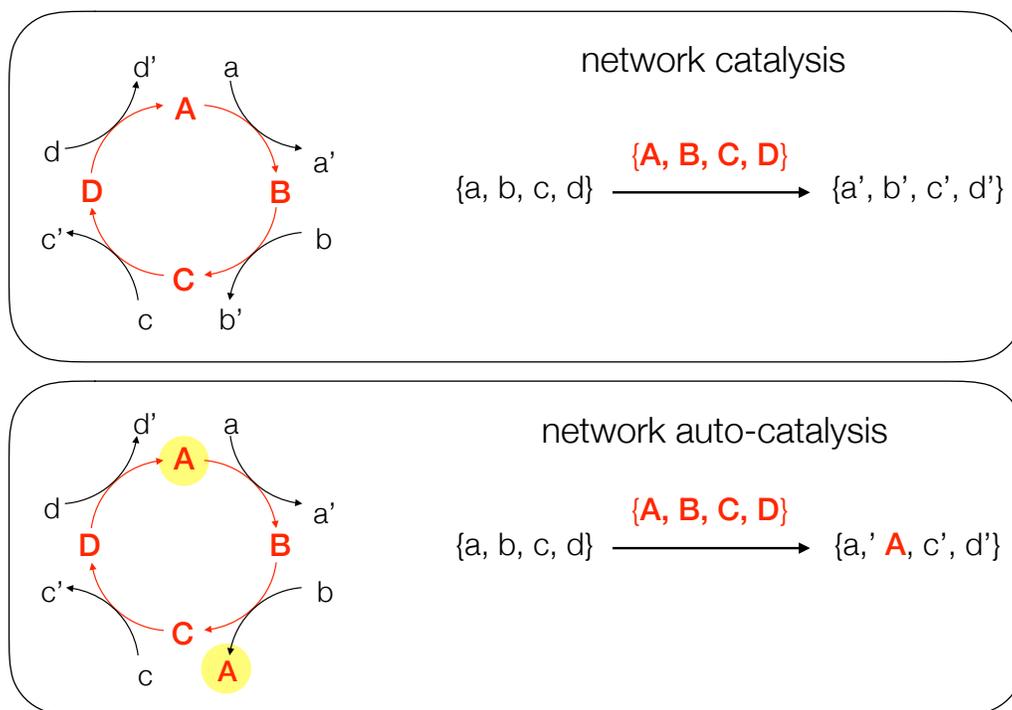


Figure 3: Network catalysis and network auto-catalysis.

some structure, as is the case with the rules of chemistry to which we turn shortly. In this vast land of the middle, the number of rules that govern interaction will be small compared to an explicit enumeration of all possibilities but large compared to a theory of everything. Our excursion with the ideal chemistry of logic suggests that this is the land of functional organization, which is to say, the land of tunable abstraction.

Organic chemistry

Today, organic chemistry is anchored in quantum physics. Yet, chemistry enjoys considerable autonomy from quantum physics. In fact, chemistry has developed its own language, to a good measure thanks to Lavoisier, who was inspired by a powerful idea—due to Étienne Bonnot, Abbé de Condillac—that “languages are true analytical methods”. This could be a one-line characterization of computer science some two hundred years before it existed. Today the language of chemistry is largely that of graphs.

A molecule is a structure that electrons have shaped to be comfortable. But comfort is ephemeral. Another molecule comes along and with it the possibility of more electronic comfort. The result is a transformation of molecules in a chemical reaction. Because molecules can be represented as graphs, a reaction can be represented mathematically as the rewriting of a graph. This is a well-known formalism in computer science.

A key point of chemistry is the distinction between a *reaction* and a *mechanism*. In a reaction, all molecular parts are specified. Yet, empirically, not every part determines the resulting transformation. We can vary experimentally some parts and they seem to remain untouched in the reaction. This leads to the idea of a reaction mechanism as the specification of only those parts that are necessary for a particular transformation. A mechanism is therefore the transformation of a pattern. A

mechanism is a rule, much like the rules of ideal chemistry that we saw before.

A rule can be applied by first checking whether the pattern on its left matches candidate molecules (Fig. 4). If there is a match, then the matched parts are transformed in place as specified by the rule. The match could also occur within a single molecule. At this level of abstraction, a rule represents empirical knowledge on top of first-principles, such as the octet rule, which constrain legal bond structures.

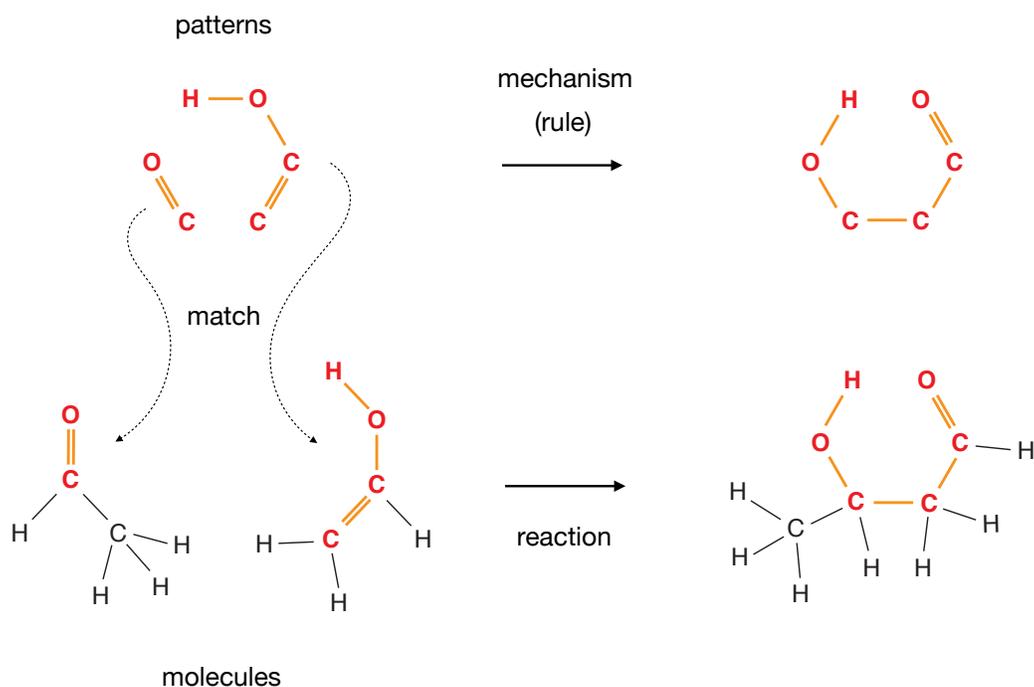


Figure 4: Chemistry distinguishes between the transformation of molecular parts, or patterns, and the resulting reaction between molecules.

Exploring chemical space requires a platform for handling rules. Given the significance of chemistry for life in a biological, technological, and commercial sense, it is surprising that a rigorous and open-source platform for modeling chemistry in terms of graph-rewriting has been implemented only over the past decade. Graph-rewriting is a natural representation and a fertile terrain for formal methods with links to category theory. The platform, called Mød¹², has been conceived and implemented by Daniel Merkle, Jakobe Lykke Andersen, Christoph Flamm, and Peter Stadler.

While a chemical rule formalizes empirical observations, it can also be informed by insights at a lower, more detailed, level of description. A molecule is an electronic arrangement and a reaction is an electronic re-arrangement that can be conceptualized in terms of elementary electronic displacements expressed through symbolic arrows. How arrows should be written is codified by rules based on quantum-physical principles—a codification known as *arrow pushing*. The arrow of a chemical rule can thus be unpacked into a more detailed mechanism at the lower level of arrow pushing. This mechanism need not be strictly sequential, as some electronic displacements can occur independently of others. We might go the other direction and think of a chemical rule as

¹²J. L. Andersen, C. Flamm, D. Merkle et P. F. Stadler, “A software package for chemically inspired graph transformation”, R. Echahed et M. Minas (Eds.), Graph Transformation: 9th International Conference, ICGT 2016, Springer, Lecture Notes in Computer Science Series, vol. 9761, 2016, p. 73-88.

abstracting the underlying arrow-pushing network that describes electronic displacements. In the vast land of rule-based representations we can go up and down levels of abstraction by composing rules. The abstraction level of chemical rules is justified by the stability of the molecules to which rules are applied. In contrast, the states generated by arrow pushing are ephemeral and foremost conceptual.

Obtaining the rules of chemistry is a difficult open problem. Perhaps the largest chemical database is Reaxys, owned by Elsevier. Reaxys extracts data from 16,000 journals and patents from 1771 to today. On the order of 20 million compounds and 16 million reactions are usable for learning rules. Any approach must overcome many challenges, including lawyers. Some of the difficulties consist in figuring out for every reaction which atoms on the left correspond to which atoms on the right; identifying the necessary context of a transformation which may include parts that are not themselves affected but nonetheless required; estimating energetic feasibility; assessing stereochemistry; identifying reaction conditions, such as type of catalytic support and solvent, as well as temperature and pressure.

It seems perfectly reasonable and feasible to identify rules that pertain to specialized areas of chemical space, such as sugars or fats. However, it is unclear to me whether it makes sense to speak of “the” rules of chemistry in full generality. My reasoning is as follows. The rule-based representation seems to come at the price of a separation between physical objects, i.e. the molecules, and epistemic objects, i.e. the rules. I would like to suggest that this separation between objects and rules may not be absolute, especially as we march toward biology.

In biology we find molecular objects, such as proteins, that are very large and provide specific chemical function, often comprising catalysis. So let us return to catalysis. β -lactamase is an enzyme that destroys antibiotic substances known as β -lactams, which block the synthesis of the bacterial cell wall (Fig. 5A). One of the proposed mechanisms by which the enzyme inactivates the antibiotic involves a series of proton exchanges within its catalytic domain, which allow electrons to flow so as to break the antibiotic ring. After the ring has been broken, the enzyme has to clean up after itself to return to its original state (Fig. 5B). Strictly speaking it is not the identical state, since after the clean-up, the protons are not the original ones. But for chemical purposes all protons are equivalent.

Note in Fig. 5B that catalysis is not a single step, but comprises several steps in a little reaction network: It is network catalysis, much like we encountered in the chemistry of logic, but it now occurs in an environment protected by the protein. We can cast the whole process in terms of rules by keeping only those molecular parts that are necessary at the level of abstraction set by chemistry, Fig. 5C. Given two rules and a reason to believe that they apply in a particular sequence, because one rule produces a state that the other rule depends upon, it seems justifiable to compose them into a single rule¹³. We must be aware, however, that this eliminates the possibility of “cross-talk” or interference from other rules that may be operating concurrently. The imposition of such order may or may not be appropriate depending on the question one asks. For example, composing all rules of glycolysis into a single overall rule would prevent any reasoning about alternative fates of intermediates. Composition of rules is a form of abstraction, much like the composition of electronic displacement arrows mentioned before. Within the catalytic pocket of a protein the risk of outside interference is mitigated and we might as well compose all rules into one overall chemical

¹³J. L. Andersen, C. Flamm, D. Merkle and P. F. Stadler, “Rule composition in graph transformation models of chemical reactions”, *MATCH. Communications in Mathematical and in Computer Chemistry*, 80/3, 2018, p. 661-704.

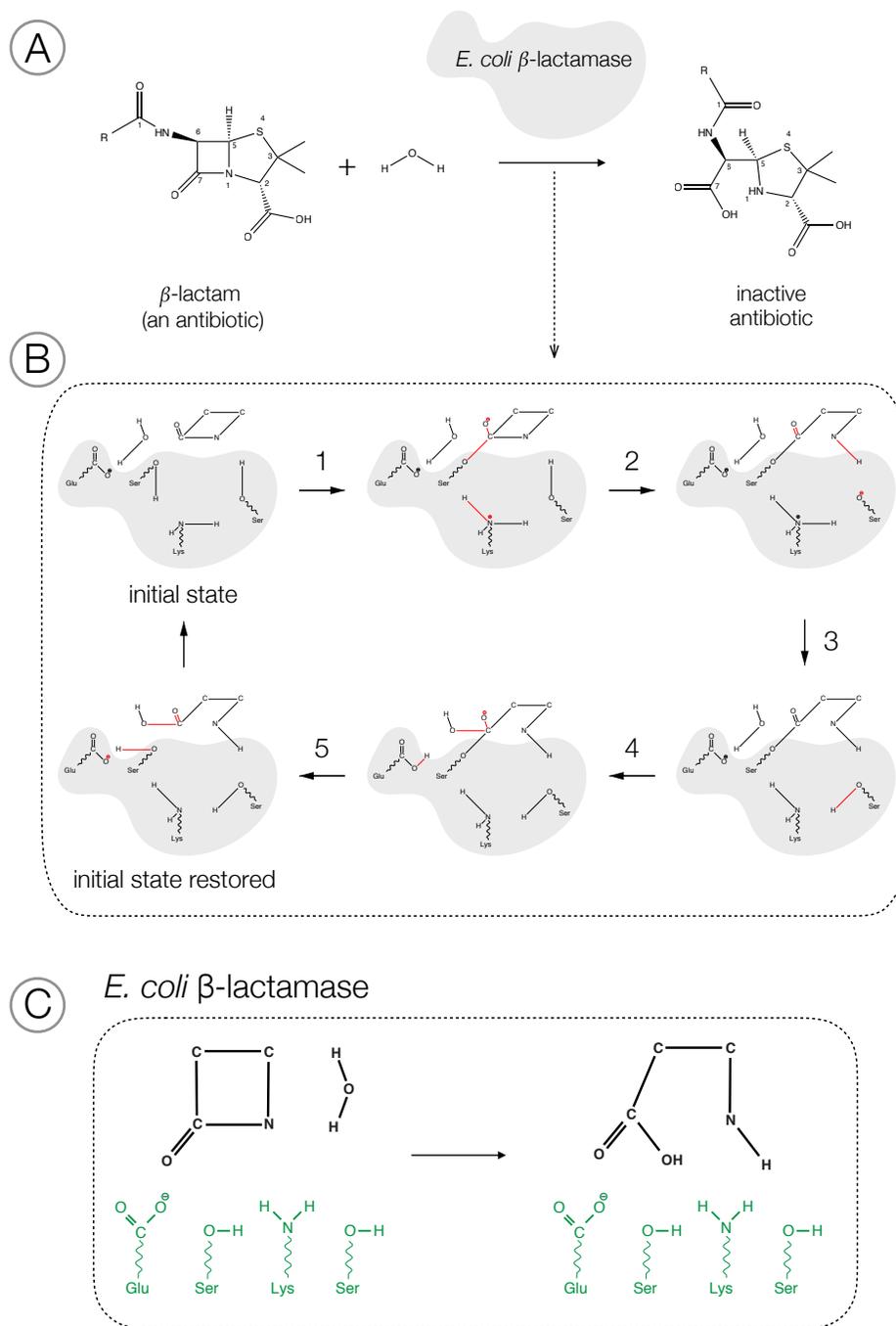


Figure 5: (A) The β -lactamase enzyme deactivates an antibiotic. (B) The process occurs in five steps that can be represented by rules. (C) These rules involve amino acid residues that appear as an invariant context of the process by virtue of enabling a catalytic cycle in conjunction with the substrate motif. The composition of the rules into an overall rule is justified because the enzyme guarantees the causal ordering by preventing interference from the outside. Viewed from this angle, the enzyme is a reification of the overall rule that results from this composition. Here, the wiggly lines and amino acid identifiers are just metadata stating that the carboxy, amino, and hydroxy groups come from amino acid residues of the protein.

rule.

Let us do that for β -lactamase. At the bottom of Fig. 5C, I show the overall rule. The green part comes from the enzyme and supplies the context necessary for the transformation. I would like to claim that this rule *is* the enzyme. The black transformation on its own would not occur. The green context makes it possible. The enzyme, however, is not just the green context, but the *whole rule*, since the green context makes no sense without the black pattern. The green context is not a passive context. A passive context would be the carbon-carbon bond that provides connectivity at the top of the lactam ring (in black), but is not altered. In contrast, the green context undergoes a cyclic transformation *only* by virtue of the interaction with the black part. The explicit transformation can be hidden—wrapped—under a single arrow because a single object—the protein—guarantees the causal ordering. This means that, at least in some parts of chemical space, the rules of chemistry can be reified as molecules. However, molecules like proteins are evolvable. We may then think of the rules of chemistry as evolving. Computer scientists call this property reflection. Reflection is possible when a system gains access to the very processes that make it the system it is, such when a programming language provides read/write access to the interpreter that is running it.

On a larger scale we might use the Mød platform to construct networks by repeatedly applying a specific collection of rules to expand an initial set of molecular species and then ask whether the resulting network has become catalytic or autocatalytic.

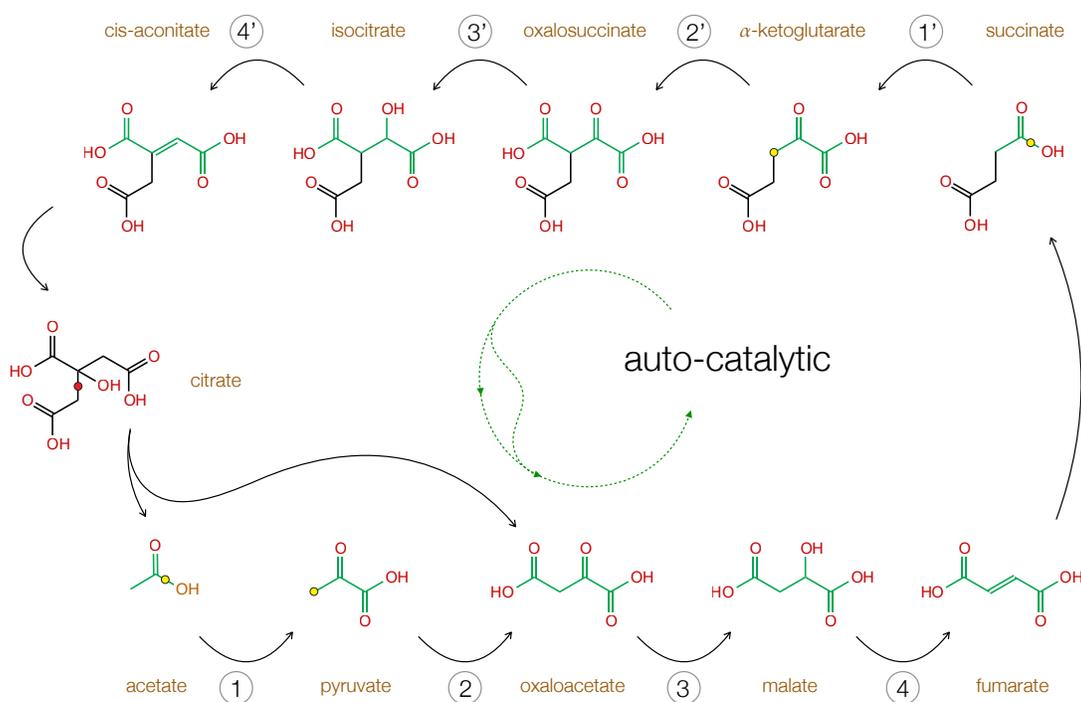


Figure 6: The skeleton of the reductive tricarboxylic acid cycle, showing only its internal molecular components. The yellow dots indicate where the carbon skeleton is extended by CO_2 . The red dot indicates where citrate fragments into two members of the cycle, closing it autocatalytically.

An example of autocatalysis that is central to the history of life is the reductive tricarboxylic acid (TCA) cycle, depicted in Fig. 6, which shows only the molecules within the cycle. The cycle running under oxidative conditions is known as the “Krebs cycle”, whose chemistry is the core of metabolism in all living systems. It breaks down food stuff and acquires electrons that are trans-

ferred to oxygen in the process of respiration, which produces water and energy. Life originated, however, in a reducing atmosphere, well before life itself generated atmospheric oxygen by evolving photosynthesis. In a reducing context, the TCA cycle runs backwards, taking up carbon dioxide and energy to construct materials. In this direction it is autocatalytic. Note its beauty. A molecule grows progressively to reach a symmetric form at which point exactly the same reaction sequence occurs with one half of that molecule, which finally breaks apart to close the cycle while yielding an additional component of the cycle¹⁴.

Auto-catalysis is relevant in origin-of-life scenarios, because it concentrates the mass of a system in the autocatalytic loop, while suppressing combinatorially many side reactions that could be a kinetic threat to the loop. It would be of great interest to understand whether, given hypotheses about the chemical substances and the chemical rules available 3.5–4 billion years ago, this cycle was the only auto-catalytic solution in the accessible chemical space, or whether there is a vast variety of alternative solutions. In other words: is the universality in the functional organization of metabolism that we observe today a “frozen accident”—one of many solutions that just happened to take over—or is it necessary? Eric Smith and the late Harold Morowitz have been asking such questions, and platforms like Mød are needed to move us forward.

It is perhaps surprising that a fully satisfactory *formal* specification and algorithmic detection of auto-catalysis remains challenging. Here is one reason. The overall balance of autocatalysis has to be of the following form: A set of chemicals called Food F and an instance of a target molecule X engage in some network of chemical reactions that produces a set of chemicals we call Waste W and *two* instances of X : $F + X \rightarrow 2X + W$. Imagine disentangling this overall scheme into three sub-networks: (i) The network through which X unfolds its catalytic action, with net effect $F' + X \rightarrow X + W'$; (ii) the network that constructs a copy of X , with net effect $F'' \rightarrow X + W''$; and (iii) the network that links (i) and (ii) by virtue of which X participates, directly or indirectly, in the construction of another copy of itself. However, if the overall net transformation carried out by this connecting network is zero, it can be compressed away, which disconnects the catalytic part from the construction part. In that case X catalyzes the conversion of some Food into Waste but has no bearing on the construction of X from Food, which runs counter the very idea of auto-catalysis. Such a system is not auto-catalytic from a mechanistic standpoint, although the overall balance equation looks auto-catalytic. To identify this condition from a purely graphical perspective is a complex problem¹⁵, and this static perspective does not even consider causal requirements.

The evolved chemistry of signaling

Organic chemistry and network catalysis govern the complex and interwoven routes in which the molecules of life are transformed. A different kind of system detects and processes information that comes in the form of molecules, small and large, whose presence and abundance correlate with specific conditions inside or outside the cell. These molecular signals must be interpreted to elicit appropriate cellular responses, such as repairing, dividing, moving, differentiating, learning, and adapting in real time. A major role in interpreting these signals is played by networks of proteins that affect each other’s behavior by labeling each other with chemical markers and forming transient

¹⁴E. Smith and H. J. Morowitz, “The Origin and Nature of Life on Earth: The Emergence of the Fourth Geosphere”, Cambridge, Cambridge University Press, 2016.

¹⁵J. L. Andersen, C. Flamm, D. Merkle and P. F. Stadler, “Chemical transformation motifs – Modeling pathways as integer hyperflows”, IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, 16/2, 2019, p. 510-523.

complexes.

I hinted before at the role of protein size in catalysis. Size also plays a role in chemical “object identity”. When a large object, like a protein, is modified by attaching or removing a small chemical label, it effectively remains the same object even though it has changed chemical composition. We speak of the same protein changing state but not identity. This would be difficult to argue for small molecules. Ethanol is not a different state of ethane. It plainly is a different thing.

A description of this situation warrants a different level of abstraction than organic chemistry. Instead of representing a protein as a chemical substance, we represent it as an agent with sites (Fig. 7). A site is a logical abstraction of whatever physical and chemical aspects underlie a protein’s ability to interact in a specific way. This view suggests a *formal* analogy to organic chemistry. A protein is treated syntactically like an atom, and a complex of proteins corresponds to a molecule. Such a correspondence leads to a rule-based approach that follows the same formal idea that we discussed for organic chemistry. A rule asserts the transformation of a graphical pattern. It is applied exactly as in the chemical case by matching its left side to a molecular species (at an abstraction level that considers proteins as agents, see Fig. 7). If there is a match, the transformation is executed as specified by the rule. Several research groups proposed and implemented such an approach independently, but it was Vincent Danos and Cosimo Laneve who gave it a compelling formal foundation from a computer science perspective¹⁶. This foundation proved critical for establishing theoretical and algorithmic innovations at the core of the so-called Kappa platform developed by Jean Krivine, Jérôme Feret, Pierre Boutillier, Jonathan Laurent and Russ Harmer¹⁷.

Despite using the same graph-rewrite formalism, organic chemistry and protein chemistry commit to different interpretations. In Kappa, interactions occur at sites and sites are situated below the level of agents: The agents own the sites. The language does not provide a way for destroying sites or making sites. It doesn’t by design: Protein interactions inactivate, activate, or occupy sites by changing their state, but they typically don’t destroy or construct sites in real time. That is what evolution does. In contrast, in organic Chemistry, the *effective* locus of action—the analog of a site—is a group of atomic agents—a so-called functional group in chemical jargon. Such groups are made and destroyed all the time in chemical reactions. The agents of organic chemistry—the atoms—are situated below the level of effective sites. As an ontological commitment, this is Kappa upside down. Organic chemistry is a radical form of combinatorial construction, whereas protein chemistry is a radical form of combinatorial state change.

A Kappa rule on its own has no biological meaning; it is only the formalization of a factoid, i.e. a decontextualized fact, which has no biological meaning on its own either. Researchers might know how two proteins bind one another, but there is, in general, no clear understanding of why. Answers to why-questions reside at a higher, functional level of organization in which the significance of any given rule is understood in terms of its contribution to the behavior of a system defined by many rules. For example, the binding between two proteins might cause the delay of the propagation of a signal or it might contribute to the amplification of a signal. Rules don’t have a causal role on their own. This directs attention to the collective dynamical behavior of rules.

¹⁶V. Danos and C. Laneve, “Formal molecular biology”, *Theoretical Computer Science*, 325/1, 2004, p. 69-110.

¹⁷P. Boutillier, M. Maasha, X. Li, H. F. Medina-Abarca, J. Krivine, J. Feret, I. Cristescu, A. G. Forbes and W. Fontana, “The Kappa platform for rule-based modeling”, *Bioinformatics*, 34/13, 2018, p. i583-i592. V. Danos, J. Feret, W. Fontana, R. Harmer and J. Krivine, “Rule-based modeling of cellular signalling”, *Concurrency Theory: 18th International Conference, CONCUR 2007. Proceedings, Berlin/Heidelberg, Springer, Lecture Notes in Computer Science Series, vol. 4703, 2007, p. 17-41.*

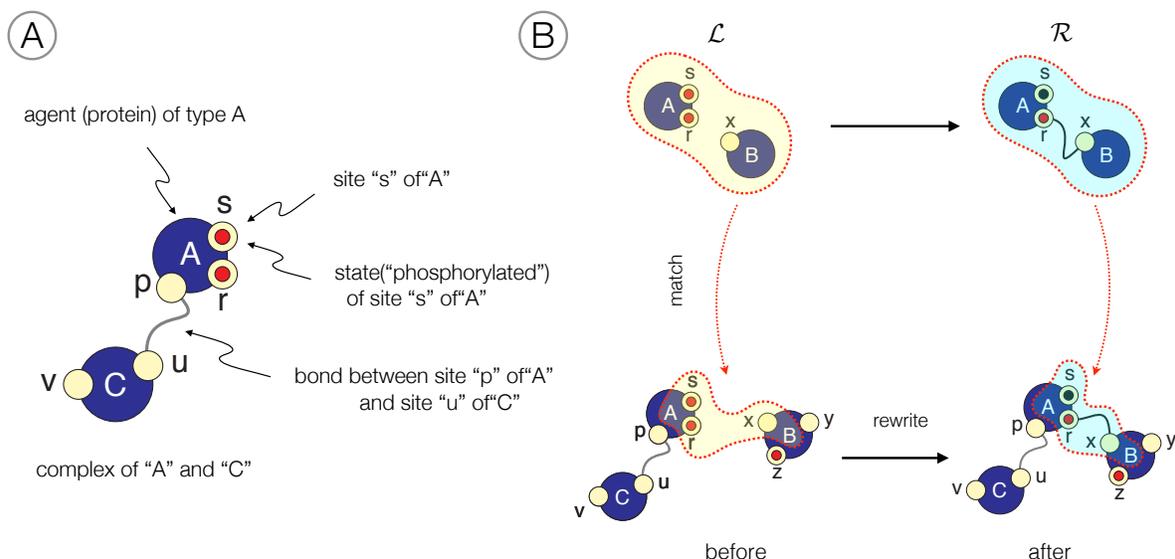


Figure 7: At a level of abstraction often adopted in systems biology, proteins are viewed as agents equipped with sites through which they interact with one another (by binding and post-translational modification) as specified by rules. A complex is a graph composed of two or more proteins linked together at sites. The rewriting rules follow the same formal idea as in organic chemistry.

To generate system dynamics from rules, imagine a virtual protein mixture changing on the basis of repeated and stochastic—that is, probabilistic—applications of rules. At any given moment, the tendency of a rule to apply, and thus to change the state of the mixture, depends on the many ways in which the rule matches its configurations. To visualize rule-based dynamics is challenging, but we might imagine a network whose nodes are rules and whose links depict the influences that the firing of one rule has on the propensity of another to fire. This allows identification of changes that might reflect a restructuring of the causal architecture of the system, for example when some rules stop talking to others. A visualization of this dynamic network of influence is reminiscent of a system of firing neurons.

To properly appreciate the details and behavior of a specific model would require a dedicated lecture on its biological underpinnings and its representation in the Kappa language. Rather, I would like to convey a general sense for the challenge of modeling biology at this mechanistic scale.

One major challenge consists in creating a transparent, computer-assisted process for identifying and translating biochemically and biophysically rich, but often ambiguous, statements from natural language into flat Kappa graphs. Russ Harmer put this succinctly: the challenge is to merge knowledge representation and modeling in such a way that models can become vehicles for storing, tracking, communicating, and analyzing biological knowledge. This presents formidable difficulties that will engage computer science and artificial intelligence. For now, humans merge knowledge representation and modeling in their heads, which is neither scalable nor easily shareable.

To illustrate further challenges, consider a signaling system in the cell known as the Wnt system¹⁸. The Wnt signaling sequence, like many other sequences or cascades, plays an important role in embryonic development and cellular maintenance. Its misbehavior is implicated in a variety of

¹⁸The naming of protein agents in molecular biology consists of acronyms that refer to descriptions of behaviors; a situation that evokes the age of alchemy.

cancers, especially colorectal cancer. When biologists talk about the Wnt system they draw simple diagrams in which arrows connect proteins or protein complexes in a fashion meant to depict a causal progression of events.

The synopsis is roughly as follows: a protein X (β -catenin), in combination with several other proteins, controls the transcription of certain genes in the cell nucleus. In the absence of a signal—the protein called Wnt— X should stay away from the cell nucleus. To prevent X from going there, a complex machinery tags X to be recognized and destroyed by a protein-shredder. When the Wnt signal is intercepted at the cell membrane, a process begins through which the tagging machine is prevented from tagging X , and X can now enter the nucleus.

We would like to replace such a static narrative with a dynamic model that is based on mechanistic facts about how these proteins interact with one another. We translated slightly more than a hundred papers (a vanishing fraction of what is published each year about this system) into Kappa and ended up with a model containing 18 different types of proteins with a total of 57 binding sites, 76 taggable sites at which markers can be placed, 31 rule families describing distinct interaction mechanisms with a total of more than 1300 rules that account for kinetic refinements within those 31 families. Fig. 8A shows a rendering of the components of the model and their possible binding interactions and modification states, not the rules. The 76 taggable sites alone suggest that we are looking at a system with more possible molecular species than there are atoms in the known universe. Because several proteins can also form polymeric structures, the number of possible species is actually infinite. Experimentalists know this, but it does not show up in the typical signaling schemata. It's a representation problem.

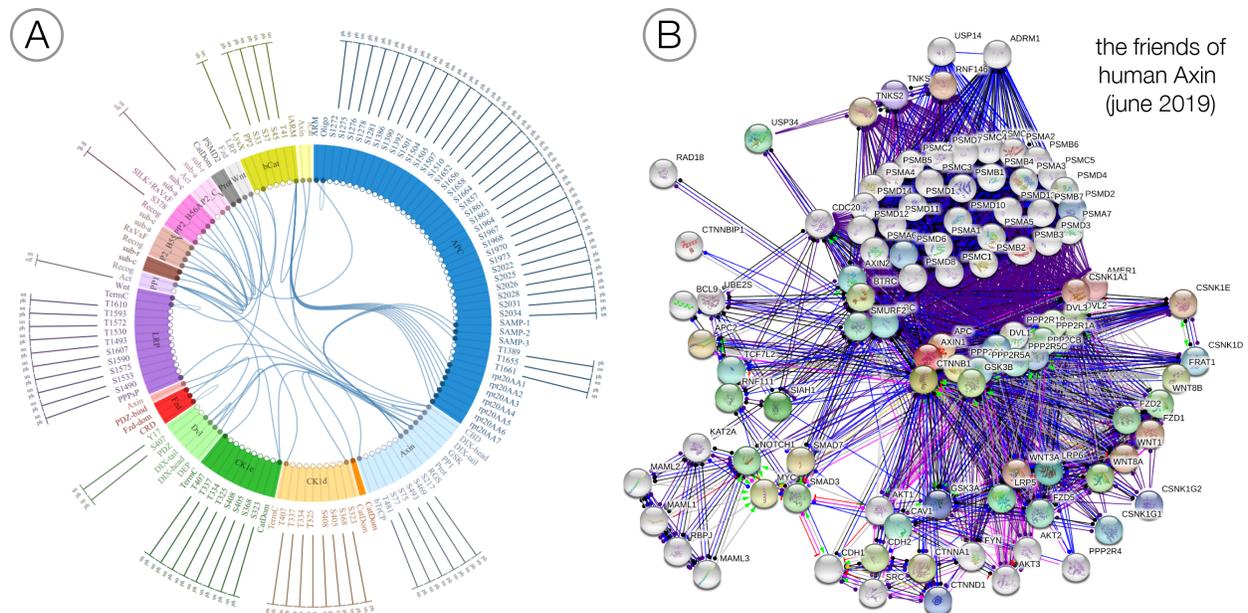


Figure 8: (A) An overview of the possible links and states of agents underlying a Kappa model of the Wnt signaling pathway. (B) The empirical network of proteins that can interact with a particular member of the model. Most of them are not even considered in the model. The challenge is to integrate different pathways.

Where should such a model begin and end? What defines its scope? This is not an issue of abstraction level. Kappa defines the abstraction level for us. It also is not a matter of what we know and

don't know, since models can be used to evaluate hypotheses. Rather, it is a problem of entanglement with other signaling systems. Take the protein called Axin. Axin has a "facebook" that lists its friends, which are proteins with which Axin *can* interact. In June 2019, Axin's facebook looked like Fig. 8B. The facebook also shows interactions among the friends themselves. Each friend of Axin has its own facebook. Even though not all of the friends of Axin, let alone all their friends, are present in the cell at the same time and in the same place, we have no principled idea as to what the boundaries of a model should be. Having a good question certainly helps to focus. Modeling, however, need not always be about answering a question; rule-based modeling in particular can be about finding a good question to ask.

Let us assume that we are satisfied with what our Wnt model covers. Yet, our model comprising 1300 rules is unintelligible, although each rule on its own is perfectly clear. We have replaced a world we don't understand with a model we don't understand. We have created a complex artifact that hopefully has some connection to the world of real phenomena. But now we need instrumentation to study it. This is experimental science on a model. It looks like the challenge computer scientists face when they try to understand the complex programs they themselves built.

I want to draw your attention to one particular type of analysis that is particularly suited for rule-based models: causal analysis. The causality I am talking about here is an analysis of what happened in a particular history of events. It is a retrospective causality; the kind of causality that interests the courts in the case of a car accident. The hope is that if we analyze the causality of many histories leading to the same result, we might be able to say something about a more general kind of causality that is predictive, such as "If the brakes of a car are broken, an accident will follow".

The most detailed output of a model simulation is a long sequence of events in physical time, each one a rule application. With all this information, why is establishing actual causality a challenge? The answer is concurrency. In a probabilistic dynamic, rules behave autonomously. Although we observed a particular history, we could have equally well observed another one, but with *the same outcome*. To understand how a system is organized causally, it is key to classify histories in terms of equivalence classes with each class representing a distinct way of achieving the same goal.

This can be illustrated with the assembly of a desk using a set of rules (Fig. 9). If this were a biological situation, there would be many more rules and hence fundamentally distinct ways of assembling a desk. As an alternative to the case in Fig. 9, one could imagine assembling a desk using a scaffold so one doesn't need to first mount both side panels; when one gets close to finishing the desk, one disassembles the scaffold. To discover which ways are relevant under which conditions, we let the system itself choose the ways it prefers by simulation. The problem, however, is that trajectories can run in circles. A partially assembled desk can fall apart again only to resume assembly from a state previously visited. A useful causal account is one that contains only steps that were *necessary* to assemble the desk, not simply steps that happened to be on the causal path. This means we must compress away causally futile cycles. After compression, we can reconstruct meaningful causal diagrams. Well-known ideas from computer science allow us to write a single representation for all histories that follow the same type of causal assembly path (Fig. 9). In such a diagram, nodes are rules and an arrow means that the rule at its tail must precede the rule at its tip. We can traverse this diagram by visiting a node in any order as long as we have visited all nodes pointing to it before. This generates all possible equivalent histories that correspond to a particular way of building a desk. If we can characterize all equivalence *classes* of histories, i.e. all ways of

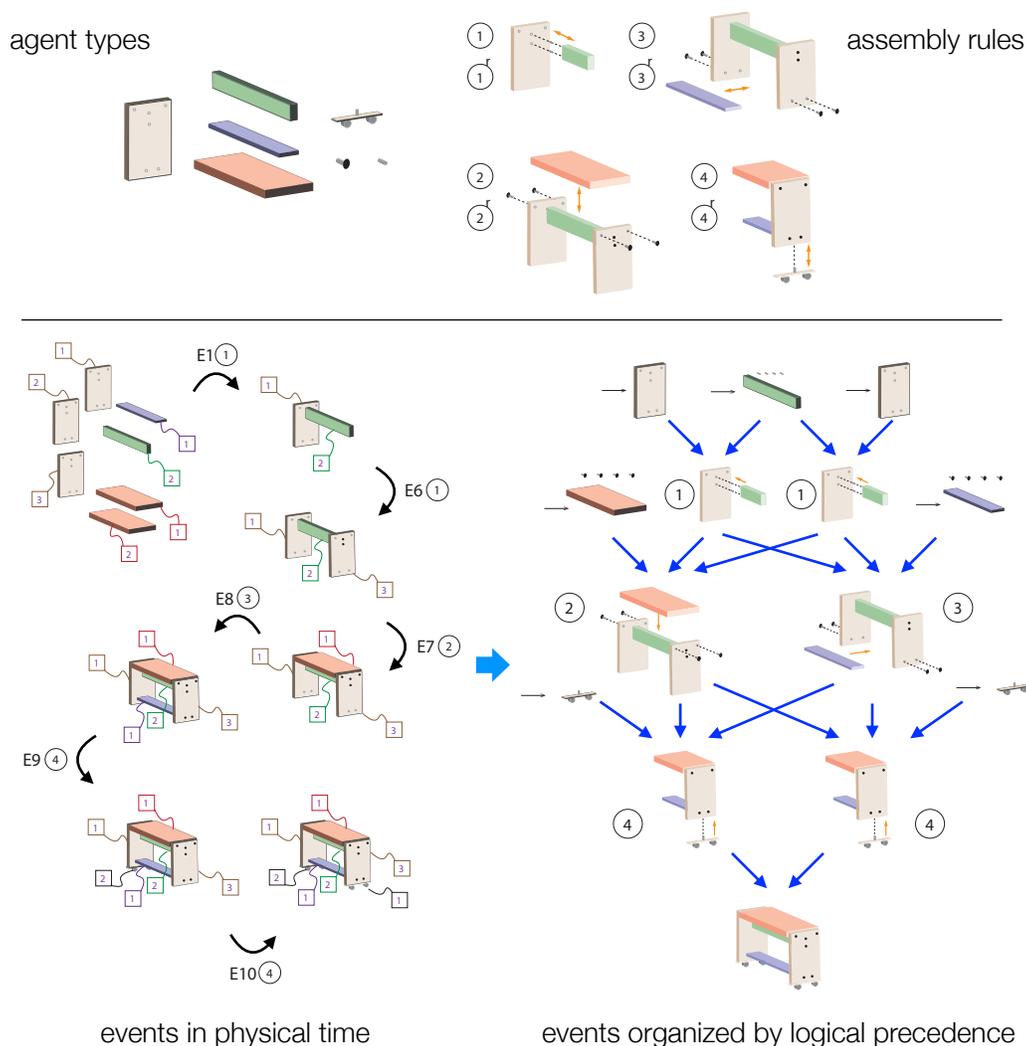


Figure 9: The assembly of a desk. Top: Agent types and assembly rules. Bottom left: A particular assembly history in which cycles have already been compressed away. Bottom right: A diagram showing the causal precedence relation between assembly events. The diagram is derived from analyzing the trajectory on the left. At the same time, the diagram represents a multitude of trajectories that are equivalent to that on the left; they all could have been observed in this particular mode of assembly.

building a desk with a given set of rules, we are a step closer to describing causal organization.

Closure

In closing, I would like to step back and take in the whole picture. I tried to span an arc between three chemistries and representations of their interactions founded on ideas from computer science. When endowed with dynamics, all three give rise to aspects I associate with functional organization.

At the beginning I asked what kind of dynamics *produces* functional organizations, such as the self-maintaining organizations of logic whose change is constrained, or the auto-catalytic chemical networks present in living systems, or the causal structures that organize the signaling processes in

cells? This dynamics differs from the dynamics of a particle system that we typically study using differential equations. It is a *constructive* dynamics, which is based on interactions that *directly* build new objects with new interactive properties. It should not be confused with evolutionary dynamics, which is only *indirectly* constructive by acting through the dynamics I just alluded to. The challenge of a science of organization consists in formalizing and understanding this constructive dynamics. It may be difficult, at present, to express this challenge correctly, but I end this lecture trying once more.

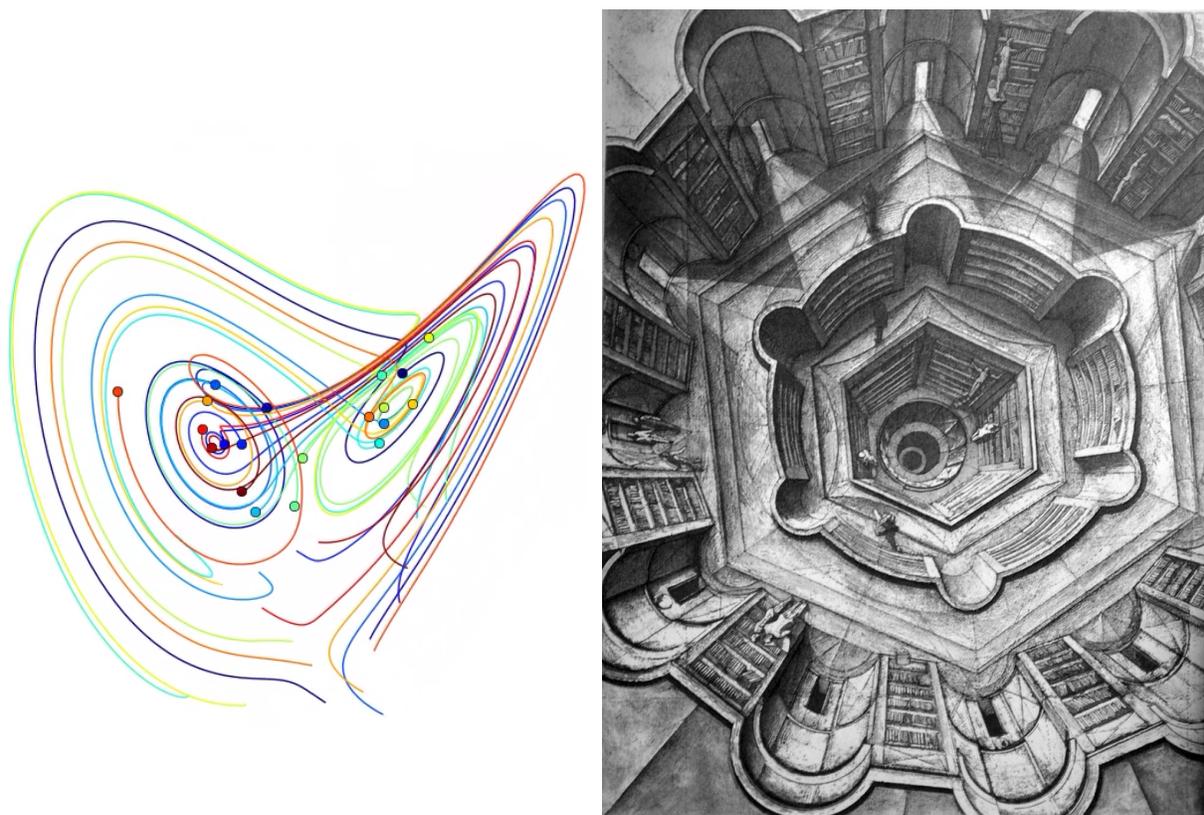


Figure 10: Left: The Lorenz attractor illustrates the idea of a phase space that accommodates the possible trajectories of a dynamical system. Right: An engraving by Erik Desmazières (1997) illustrating “The Library of Babel”, a short story by Jorge Luis Borges (1941). In this story, Borges captures the absurdity of a library (a kind of “phase space”) that contains all possible combinations of letters of the alphabet (including punctuation) and thus holds, among an infinity of incongruous gibberish, all possible knowledge of the past, present and future. The library is useless, other than driving people mad, because we do not know what to look for. It seems to me an apt metaphor for a chemical space laid out in its totality before reactions have actually built it. Source (engraving): Bibliothèque nationale de France, département des Estampes et de la Photographie, DC-2394-FOL, no 4.

Physics has this wonderfully unifying concept of phase space, as the space of all possible states accessible to a system. It is home to our classical concept of dynamical system. A dynamical system carves tracks in phase space. The dimensions of phase space are linked to the salient dynamical variables of the system, like particle number, momentum, position. For example, there is an axis for momentum, and momentum can take on different values. I have no problem understanding that I have a momentum at this time, even if it is zero. However, I have a problem with the following.

When describing a chemical dynamical system, we typically augment the phase space of physics with one dimension for each of the possible chemical species that can occur in the system. There could be infinitely many of them, but that is not the source of my discomfort. The source sits deeper. The set of chemical species is defined in its totality at the outset alongside all possible chemical reactions in which they participate. This reaction network is then used as a scaffold on which we “hang” chemical kinetics. Chemical kinetics is a dynamics that only changes concentrations. Yet, when we speak of chemistry we really mean processes that can build new molecules, and hence open new dimensions. The construction of new molecules is a dynamics too. However, it is not of the same kind as the dynamics with which we describe, for example, traffic, planetary motion, the growth of a bacterial population or the spread of an epidemic. Rather, it is a dynamics more akin to the ideas of construction that sit at the foundations of computer science. It is a dynamics whose variables are things, not quantities of things. By virtue of generating things, this dynamics also makes possible the quantitative variables associated with them. In the context set by the web of constructive interactions, some of these things will become salient, others will disappear. Yet, in our augmented phase space we have already declared each thing as an available dimension to host a quantity, the concentration of that thing. We have eliminated the dynamics that creates these dimensions. It is as if all the chemistry has already happened so it can host chemical kinetics, which populates the chemical dimensions. There is something fishy about this setup. It is an approach that equates not having (or even knowing) a molecular species with having it as a dimension that is just not yet populated, i.e. at zero concentration. It feels to me like one of those days when I just have no good idea. But instead of saying that I had no good idea today, I proceed with listing all the good ideas I didn’t have assigning them a quantity of zero!

One often hears that the challenge of systems biology is quantification. Quantification is not a challenge characteristic of biology; it is a challenge it shares with all sciences. Today, the uniquely difficult challenge of biology is representation. To reason about something you first have to represent it somehow. Computer science will be a fundamental ally of biology because computer science is the science of representation.

I would like to thank Athie Tschibelu for his essential help in the French translation that was delivered in the inaugural lecture. I also gratefully acknowledge Emmanuelle Fleury for her revision of the text.