

DOSSIER DE PRESSE - 16 octobre 2019

## ***Le vivant et l'ordinateur : le défi d'une science de l'organisation***

**Walter FONTANA**, Professeur à la *Medical School* de l'Université de Harvard, occupera la **chaire Informatique et sciences numériques - année 2019-2020**.

Une chaire du Collège de France créée en partenariat avec Inria.

**- Leçon inaugurale le jeudi 24 octobre 2019 à 18h -**

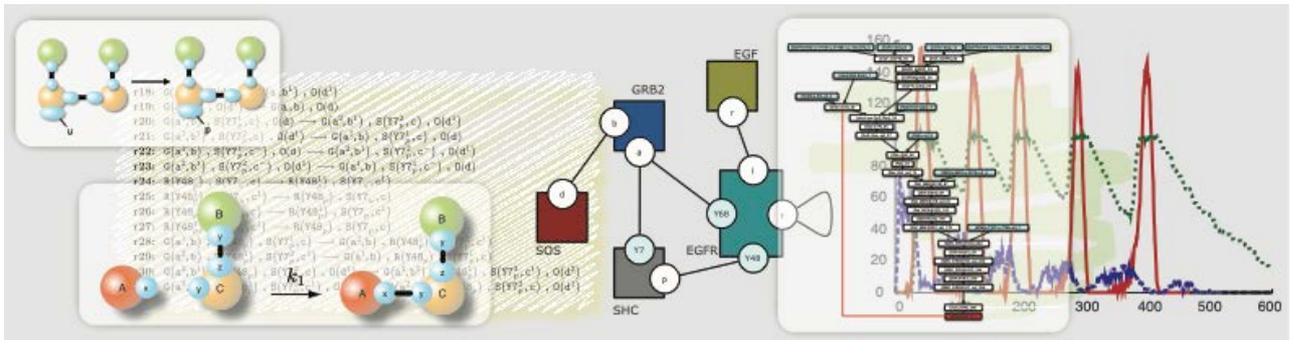
*Entrée libre, dans la limite des places disponibles.*

**L'Assemblée du Collège de France invite le Pr Water FONTANA à occuper la chaire *Informatique et sciences numériques* pour une durée d'un an à compter du 1<sup>er</sup> septembre 2019.**

Auteur d'une centaine de publications, le Pr **Walter FONTANA** mène des recherches, principalement aux États-Unis et en Europe, qui montrent que **les théories qui sont à la base de l'informatique d'une part et la biologie d'autre part ont beaucoup de choses en commun**, et que la confrontation des points de vue et des approches peut améliorer et changer notre compréhension du vivant. Théoricien et informaticien, il travaille principalement sur les problèmes posés par la biologie des systèmes. Il a contribué à développer **kappa**, qui est à la fois **une plateforme et un langage de programmation informatique** permettant de simuler le fonctionnement du vivant au niveau moléculaire et cellulaire, et qui se veut un puissant outil de recherche collaborative en réseau pour la biologie.

La **biologie des systèmes** a émergé en réponse au très haut débit de production et au foisonnement des données liées aux aspects moléculaires de la biologie cellulaire. Ces données ont renforcé le besoin de comprendre comment un système formé d'une incroyable diversité d'assemblages moléculaires qui interagissent les uns avec les autres de manière asynchrone et autonome pouvait manifester un comportement cohérent. La biologie des systèmes vise à développer et à intégrer de nouvelles approches expérimentales et mathématiques dans la recherche de principes qui rendraient plus intelligible la nature des phénotypes cellulaires, améliorant notre capacité de contrôle de ces derniers. Cette poursuite est certes motivée par la nécessité pratique de prévenir des dysfonctionnements et de lutter contre des pathologies. Mais **la démarche adoptée par le Pr Walter FONTANA reflète aussi le besoin d'une perspective théorique indispensable pour penser la complexité de la cellule et de l'organisme et, par extension, l'évolution elle-même.**

Aussi dans son cours au Collège de France, le Pr **Walter FONTANA** adoptera une perspective différente de celle traditionnellement utilisée dans le domaine de la « bioinformatique », qui est souvent confinée à l'analyse des grands ensembles de données. Le calcul sera abordé sous deux angles. D'une part, celui de la **théorie du langage de programmation** vu comme un cadre formel à l'appui de la modélisation de systèmes dynamiques complexes pertinents pour la biologie. D'autre part, celui du **calcul vu comme un phénomène naturel et physique faisant partie intégrante des systèmes biologiques.**



Plateforme Kappa. Harvard Medical School. Department of System Biology. Fontana Lab. <https://fontana.hms.harvard.edu>

« La biologie moléculaire offre une vue à couper le souffle sur les processus qui sous-tendent la vie et son évolution. Il est donc frustrant que nous paraissions incapables de saisir analytiquement les principes qui rendraient plus intelligible la nature des phénotypes cellulaires, améliorant notre capacité de contrôle de ces derniers. On peut toujours blâmer des connaissances insuffisantes, mais nous pensons également que la physique et la chimie ont besoin de s'enrichir dans une perspective formelle et conceptuelle issue de l'informatique, pour devenir un fondement approprié de la biologie des systèmes. Ce point de vue découle de la conviction selon laquelle le calcul est un phénomène naturel, à l'instar de la gravité ou de l'eau bouillante. Nous avons besoin de formalismes et de modèles adaptés pour raisonner et penser la place du calcul dans la nature. »

Pr Walter FONTANA

Les cours de **Walter FONTANA** au Collège de France débuteront le 29 octobre 2019 sur le thème **La biologie de l'information – un dialogue entre l'informatique et la biologie**. Ils seront dispensés en alternance avec un séminaire qui associera huit chercheurs clés du domaine (voir p. 5). L'enseignement sera complété par un colloque les 14 et 15 mai 2020 sur le thème **La biologie et la chimie de l'information (une conversation entre l'informatique, la biologie et la chimie)**.

La **leçon inaugurale** se déroulera le jeudi 24 octobre à 18h. Elle sera ouverte au public et retransmise en direct depuis le site web de l'établissement. Les enseignements de la chaire sont ouverts à tous et gratuits, sans condition d'inscription préalable. Ils seront mis en ligne et diffusés sur le site web du Collège de France ([www.college-de-france.fr](http://www.college-de-france.fr)).

Lien vers les pages du Pr Walter FONTANA sur le site du Collège de France : <https://www.college-de-france.fr/site/walter-fontana>.

## **La biologie de l'information – un dialogue entre l'informatique et la biologie**

Par Walter FONTANA

Les progrès technologiques ont permis, et continuent de permettre, un flux croissant de données quantitatives sur les processus moléculaires qui déterminent le comportement des cellules. Ces données ont renforcé le besoin de comprendre comment le comportement cohérent du système se développe à partir d'une diversité déconcertante d'assemblages moléculaires en constante reconfiguration qui interagissent les uns avec les autres sans "chef d'orchestre" central. Ce besoin est non seulement motivé par l'objectif de guérir les maladies, mais il traduit également le désir d'aller au-delà de la simple description en offrant une perspective théorique qui permet de penser la complexité de la cellule et de l'organisme et, par extension, l'évolution elle-même.

La théorie prend forme dans une danse complexe mettant en scène différentes formes d'imagination, tout à la fois expérimentales, technologiques et spéculatives, elle-même conduite par une représentation mathématique. Toutefois, l'imagination semble être handicapée quand il s'agit de raisonner sur l'organisation fonctionnelle en général et sur la biologie en particulier. Une difficulté importante dans la représentation des processus cellulaires est que ceux-ci se produisent à plusieurs niveaux de granularité. A la fin des années 60, le chimiste Christopher Longuet-Higgins écrivait : "Une horloge n'est pas simplement une distribution au hasard de la matière, mais c'est un moyen de donner l'heure" et il suggérait que "parce que la physique manque le concept de fonction, [...] on devrait laisser aux [...] spécialistes de l'informatique plus de latitude dans la formulation d'une biologie théorique". À peu près au même moment, la biologiste Lila Gatlin proposait de considérer la vie "de manière opérationnelle comme un système de traitement de l'information". Au milieu des années 90, l'informaticien Robin Milner espérait, au sens large, "une science informatique des phénomènes - qu'ils soient artificiels ou naturels - afin d'égaliser la richesse de la science physique existante". A son tour, le physicien Rolf Landauer indiquait que "l'information est toujours liée à une représentation physique", ce qui détermine les opportunités et les contraintes liées à son traitement. Alors que l'information au sens de la théorie de Shannon peut être définie pour toute distribution de probabilité imaginée indépendamment du type d'observation, le biologiste ou le physicien a besoin que cette distribution soit atteignable et puisse être modifiée par des processus physiques et chimiques.

Il n'est pas exagéré de penser que l'informatique puisse offrir des perspectives formelles dont l'intégration, avec celles de la physique et de la chimie, pourrait fournir des outils pour étudier les organisations fonctionnelles. Il s'agit de poser la question suivante : de quelle manière les sujets de l'informatique et de la biologie se chevauchent-ils ? Ce questionnement cherche à identifier les idées centrales en informatique qui pourraient non seulement avoir des incidences fondamentales sur la biologie, mais dont la réfraction à l'intérieur de la biologie pourrait se révéler être une source d'inspiration pour l'informatique. Voici quelques idées à considérer :

### (i) L'idée du calcul :

Dans quel sens un système biologique calcule-t-il ? A quel moment un niveau de description informatique d'un système dynamique est-il justifié ? Historiquement, la notion de calcul est abordée sous l'angle des mécanismes de calcul séquentiel proposés, au milieu des années 30, par Church, Turing et d'autres. Pourtant, les systèmes biologiques consistent en un grand nombre d'interactions autonomes et asynchrones, que l'informatique moderne analyse sous le nom de parallélisme ou de simultanéité (*concurrency*). Alors que le calcul de Church-Turing porte sur le fait que le calcul se termine et produit un résultat définitif, la simultanéité met l'accent sur les structures causales qui garantissent les propriétés, telles que l'absence d'impossibilité (*dead-lock*) ou l'établissement d'un consensus qui permet au système de rester en permanence sensible aux interactions.

(ii) L'idée d'apprentissage :

Leslie Valiant a introduit la notion selon laquelle, les systèmes biologiques devraient être considérés à la fois comme mettant en œuvre des processus d'apprentissage en temps réel et comme étant le résultat d'un processus d'apprentissage : l'évolution est un processus pour apprendre à apprendre.

(iii) L'idée des dynamiques constructives :

Cette idée s'illustre particulièrement dans le domaine de la chimie. La description habituelle des systèmes dynamiques d'un réseau de réactions chimiques est celle dans laquelle tous les processus chimiques ont déjà eu lieu et ne décrit que les changements spatio-temporels des concentrations d'espèces chimiques (ce qu'on appelle la cinétique). Pour mettre en place un système dynamique, il faut, au départ, connaître toutes les variables. Cependant, le caractère combinatoire de la transformation chimique peut être tel que l'espace chimique accessible à partir d'un état de départ est infini et que les boucles de rétroaction positive, telles que l'émergence de la catalyse en réseau et de l'autocatalyse, conduisent à des points de non-retour et à des voies de dépendance. La chimie est un processus constructif naturel d'exploration et le calcul est un processus mathématique constructif de transformation. Existe-t-il une affinité entre les deux ?

(iv) L'idée de programmes en tant que modèles :

Un moyen puissant pour penser les systèmes biologiques consiste à utiliser un langage adapté à un domaine spécifique dont la sémantique formalise le mécanisme à un niveau de granularité convenu. Un modèle qui consiste en un ensemble de mécanismes représente alors un système de manière plus implicite qu'explicite. Un tel modèle correspond effectivement à un programme informatique. (L'analogie repose sur l'idée qu'un programme informatique représente une fonction d'abord implicitement plutôt qu'explicitement.) Cette perspective peut être mise en regard avec des idées fortes qui ont fait leur preuve dans le développement de logiciels, la vérification et l'analyse statique appliquée à la modélisation biologique. Bien que cela puisse à première vue sembler seulement une technologie, cela modifie fondamentalement l'utilisation de modèles en tant qu'objets pour représenter, stocker, évaluer et communiquer des connaissances. Remplacer un monde que nous ne comprenons pas par un modèle que nous ne comprenons pas donne au chercheur une forte incitation à concevoir les outils et les concepts indispensables pour rendre utile, au-delà du seul ajustement de la courbe, un tel "empirisme informatique".

Le Collège de France est le lieu idéal pour penser ces évolutions, car, historiquement, il était censé identifier et enseigner ce qui ne fait pas encore partie de l'université.

Walter Fontana, le 29/09/2019

## Enseignement du Pr Walter FONTANA au Collège de France : présentation

### ◆ Leçon inaugurale le jeudi 24 octobre 2019 à 18h00

*Le vivant et l'ordinateur : le défi d'une science de l'organisation*

### ◆ Cours le mardi de 14h à 15h30 : 8 séances entre le 29 octobre au 17 décembre

*La biologie de l'information – un dialogue entre l'informatique et la biologie*

Cet enseignement adoptera une perspective différente de celle traditionnellement utilisée dans le domaine de la « bioinformatique », qui est souvent confinée à l'analyse des grands ensembles de données. Nous aborderons le calcul sous deux angles, chacun distinct du sens traditionnel de la biologie computationnelle. D'une part, nous considérerons la théorie du langage de programmation comme un cadre formel (un peu comme le bon vieux calcul infinitésimal), à l'appui de la modélisation de systèmes dynamiques complexes pertinents pour la biologie. D'autre part, nous traiterons du calcul comme d'un phénomène naturel et physique faisant partie intégrante des systèmes biologiques.

Dans le cas de la modélisation, il s'agit d'aller chercher les principes qui vont au-delà de la simple description. La complexité des systèmes biologiques, qui repose sur un nombre élevé et hétérogène d'interactions, fait qu'une compréhension initiale au niveau des systèmes peut ne pas être disponible, même avec une connaissance raisonnable des interactions locales. Cela conduit à une inversion. On passe de « la compréhension précédant la modélisation » à « la modélisation précédant la compréhension ». Cette inversion modifie considérablement le caractère des modèles et la pratique de la modélisation.

Dans le cas où le calcul est supposé être une activité naturelle des systèmes biologiques, nous ferons en sorte que le concept reste suffisamment vague pour susciter une réflexion sur la nature du calcul « à l'état sauvage ». Nous adopterons une vision dynamique dans laquelle le calcul fait référence à l'organisation, c'est-à-dire au changement d'agents structurés (où le changement affecte à la fois la structure et l'abondance) et à la structure de ce changement, c'est-à-dire l'architecture causale d'un système. Cette architecture semble elle-même dynamique. La perspective physique ajoute l'exigence selon laquelle l'information doit être incorporée pour devenir accessible et efficace sur le plan causal, mettant ainsi l'accent sur le traitement des représentations physiques de l'information et des coûts associés pour la détection, la classification, la mémorisation, l'apprentissage, la décision et l'adaptation. Dans la mesure où la création d'une structure causale s'apparente à de la programmation, le développement biologique et l'évolution sont deux styles de programmation automatique.

Énoncer de manière cohérente le point de vue du « calcul en tant qu'organisation » dans une perspective pouvant influencer la biologie est un défi de taille. Ce cours est une tentative modeste (et idiosyncratique) de stimuler la discussion sur la manière dont les concepts du calcul et de l'information peuvent façonner la théorie biologique d'une manière qui pourrait être pertinente pour des projets empiriques.

Lien vers le programme complet : <https://www.college-de-france.fr/site/walter-fontana/course-2019-2020.htm>

### ◆ Le séminaire se déroulera le vendredi de 14h00 à 15h00 : 8 séances entre le 8 novembre et le 24 janvier

En alternance avec le cours, les séminaires seront assurés par un spécialiste du domaine évoqué.

Lien vers le programme complet : <https://www.college-de-france.fr/site/walter-fontana/seminar-2019-2020.htm>

### ◆ Colloque les 14 et 15 mai 2019 (9h-18h) :

La biologie et la chimie de l'information (une conversation entre l'informatique, la biologie et la chimie).

Lien vers le programme : <https://www.college-de-france.fr/site/walter-fontana/symposium-2019-2020.htm>

*L'ensemble de l'enseignement de Walter FONTANA sera diffusé sur [www.college-de-france.fr](http://www.college-de-france.fr).*

## Sélection de publications :

- J. Laurent, H. F. Medina-Abarca, P. Boutillier, J. Yang and W. Fontana. A Trace Query Language for Rule-based Models. *Computational Methods in Systems Biology (CMSB), Lecture Notes in Bioinformatics*, 11095, 220-237 (2018)
- J. Laurent, J. Yang and W. Fontana. Counterfactual Resimulation for Causal Analysis of Rule-Based Models. *Intl. Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)*, 1882-1890 (2018) doi:10.24963/ijcai.2018/260
- P. 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, i583-i592 (2018)
- A. G. Forbes, A. Burks, K. Lee, X. Li, P. Boutillier, J. Krivine and W. Fontana. Dynamic Influence Networks for Rule-Based Models. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 24(1), 184-194 (2018)
- E. J. Deeds, J. Krivine, J. Feret, V. Danos, and W. Fontana. Combinatorial complexity and compositional drift in protein interaction networks. *PLoS ONE* 7(3): e32032 (2012)
- T. Kolokotronis, V. Savage, E. Deeds, and W. Fontana. Curvature in metabolic scaling. *Nature*, 464, 753-756 (2010)
- J. Feret, V. Danos, J. Krivine, R. Harmer and W. Fontana. Internal coarse-graining of molecular systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 6453-6458 (2009)
- V. Danos, J. Feret, W. Fontana, and J. Krivine. Abstract interpretation of cellular signalling networks. *Lecture Notes in Computer Science (VMCAI 2008)*, 4905:83-97 (2008)
- W. Fontana. Modelling 'Evo-Devo' with RNA. *BioEssays*, 24, 1164-1177 (2002)
- N.V. Fedoroff and W. Fontana. Small numbers of big molecules. *Science*, 297, 1129-1131 (2002)
- B.M.R. Stadler, P.F. Stadler, G. Wagner and W. Fontana. The topology of the possible: Formal spaces underlying patterns of evolutionary change. *J. theor. Biol.*, 213(2), 241-274 (2001)
- L.W. Ance and W. Fontana. Plasticity, Evolvability and Modularity in RNA. *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)*, 288, 242-283 (2000)
- W. Fontana and P. Schuster. Continuity in Evolution: On the Nature of Transitions. *Science*, 280, 1451-1455 (1998)
- W. Fontana and L.W. Buss. The Barrier of Objects: From Dynamical Systems to Bounded Organizations. In: *Boundaries and Barriers*, J.Casti and A.Karlqvist (eds.), pp.56-116, Addison-Wesley, 1996
- W. Fontana and L.W. Buss. 'The Arrival of the Fittest': Toward a Theory of Biological Organization. *Bull. Math. Biol.*, 56, 1-64 (1994)
- P. Schuster, W. Fontana, P.F. Stadler and I. Hofacker. From Sequences to Shapes and Back: A Case Study in RNA Secondary Structures. *Proc. Roy. Soc. (London) B*, 255, 279-284 (1994)
- W. Fontana and L.W. Buss. What would be conserved if 'the tape were played twice'? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 757-761 (1994)
- W. Fontana, W. Schnabl and P. Schuster. Physical Aspects of Evolutionary Optimization and Adaptation. *Phys.Rev.A*, 40, 3301-3321 (1989)
- W. Fontana and P. Schuster. A Computer Model of Evolutionary Optimization. *Biophysical Chemistry*, 26, 123-147 (1987)

## Biographie : Professeur Walter FONTANA



Crédit : Collège de France / Patrick Imbert

Après des études de chimie à Vienne, où il a effectué une thèse de doctorat basée sur une analyse numérique des caractéristiques intrinsèques au pliage de l'ARN, le Pr Walter Fontana a poursuivi ses recherches à Los Alamos et au *Santa Fe Institute*, au Nouveau Mexique, où il a développé un grand intérêt pour l'informatique, et plus particulièrement la biologie computationnelle. Il a ensuite passé un an à l'Institut d'études avancées de Princeton (IAS) dans le programme de biologie théorique avant de rejoindre, en 2004, le département de biologie des systèmes à la *Harvard Medical School*.

Auteur d'une centaine de publications, il aborde à travers sa recherche un très grand nombre de questions qui portent d'un côté sur les approches théoriques et empiriques de la biologie, et de l'autre côté sur les sciences de l'information, convoquant tour à tour la chimie, la physique et la thermodynamique, la simulation numérique et la programmation. Nombre de ses travaux ont fait date en élargissant les perspectives et les possibilités offertes par l'informatique pour étudier, décrire et prédire le fonctionnement des systèmes biologiques.

Au sein d'un réseau international de chercheurs, il a contribué à développer kappa, qui est à la fois une plateforme et un langage de programmation informatique qui permet de simuler le fonctionnement du vivant au niveau moléculaire et cellulaire, et qui se veut également un puissant outil de recherche collaborative en réseau pour la biologie. Kappa repose sur les méthodes formelles de l'informatique, notamment la théorie de la simultanéité (*concurrency*), qui produisent un langage de modélisation basé sur des règles et une sémantique de réécriture de graphes.

Biographie détaillée et CV : <https://www.college-de-france.fr/site/walter-fontana/Biographie.htm>.

## La chaire *Informatique et sciences numériques*

La chaire « *Informatique et sciences numériques* » a été créée en 2009 dans le cadre d'un partenariat entre le Collège de France et Inria. Elle accueille chaque année un chercheur de niveau international qui vient enseigner au Collège de France.

### Les précédents titulaires de cette chaire ont été :

- 2018-2019 : Rachid Guerraoui – *Algorithmique répartie*
- 2017-2018 : Claire Mathieu - *Algorithmes*
- 2016-2017 : Jean-Daniel Boissonnat - *Géométrie algorithmique : données, modèles, programmes*
- 2015-2016 : Yann LeCun - *L'apprentissage profond : une révolution en intelligence artificielle*
- 2014-2015 : Marie-Paule Cani - *Façonner l'imaginaire, de la création numérique 3D aux mondes virtuels animés*
- 2013-2014 : Nicholas Ayache - *Des images médicales au patient numérique*
- 2012-2013 : Bernard Chazelle - *L'algorithmique et les sciences*
- 2011-2012 : Serge Abiteboul - *Sciences des données : de la logique du premier ordre à la Toile*
- 2010-2011 : Martin Abadi - *La sécurité informatique.*
- 2009-2010 : Gérard Berry - *Penser, modéliser et maîtriser le calcul informatique.*

### À propos du Collège de France



Le Collège de France est un grand établissement public d'enseignement supérieur et de recherche. Institution unique en France et sans équivalent à l'étranger, il répond à une double vocation : être à la fois le lieu de la recherche la plus audacieuse et celui de son enseignement. Un enseignement ouvert à tous et gratuit. La grande majorité des cours et séminaires qui y sont dispensés sont librement accessibles sur internet.

Voué à la recherche fondamentale, le Collège de France possède une caractéristique singulière : ses professeurs partagent avec le public leur travaux de recherche ; une recherche libre et un savoir vivant, dans tous les domaines des lettres, des sciences ou des arts. Les chaires, et par conséquent les disciplines enseignées, y sont sans cesse renouvelées en fonction de l'évolution des connaissances. Le Collège de France accueille également dans ses laboratoires et auprès de ses professeurs de nombreuses équipes de recherche.

### À propos d'Inria



Inria, l'institut national de recherche dédié aux sciences du numérique, promeut l'excellence scientifique et le transfert pour avoir le plus grand impact.

Il emploie 2400 personnes. Ses 200 équipes-projets agiles, en général communes avec des partenaires académiques, impliquent plus de 3000 scientifiques pour relever les défis des sciences informatiques et mathématiques, souvent à l'interface d'autres disciplines.

Inria travaille avec de nombreuses entreprises et a accompagné la création de plus de 160 start-up.

L'institut s'efforce ainsi de répondre aux enjeux de la transformation numérique de la science, de la société et de l'économie.

Contact presse Inria : Laurence Goussu – mél : [laurence.goussu@inria.fr](mailto:laurence.goussu@inria.fr) - tél. : 01 39 63 57 29