

## Décoder des processus biologiques avec des chiffres

Tant d'étapes peuvent aller de travers et perturber un processus biologique en provoquant des erreurs importantes. Le projet StoNets a pour ambition de découvrir comment la cellule combat les facteurs de perturbation pour maintenir sa stabilité. Pour ce faire, on combine des données expérimentales avec la théorie et des modèles mathématiques.



Mihaela Zavolan, Professeure d'Informatique et de biologie des systèmes au Biozentrum de l'Université de Bâle, dirige le nouveau projet RTD StoNets.

Que l'on avance d'un pas lourd à travers un froid de canard, ou que nous nous reposions au chaud sur un canapé, nos cellules cutanées parviennent à fonctionner normalement. «C'est assez surprenant, en réalité», relève Mihaela Zavolan du Biozentrum de Bâle. Car la température influence directement les processus qui ont lieu à l'intérieur de la cellule. Par exemple, lorsqu'un gène d'ADN est «traduit» en une molécule de ARNm correspondante, celle-ci prend une configuration tridimensionnelle variant en fonction de la température. Malgré tous ces changements à l'échelle moléculaire, la cellule parvient à demeurer stable dans son ensemble.

«Il doit donc y avoir des mécanismes pour faire face aux fluctuations et maintenir une certaine stabilité», explique Zavolan. Car en plus de la température, d'autres facteurs peuvent jouer les perturbateurs. Chaque processus biologique comporte de nombreuses étapes distinctes. Pour chacune d'entre elles, une multitude de molécules doivent se trouver au bon endroit au bon moment. Il y a beaucoup de manières dont les choses peuvent aller de travers et entraîner le processus dans une toute autre direction. «Ce n'est pas comme un labyrinthe qui n'a qu'une seule entrée et une seule sortie.»

### Une minuscule molécule de grande signification

Dans le projet RTD StoNets, Mihaela Zavolan veut étudier l'influence de plusieurs agents perturbateurs sur différents processus biologiques et comment les cellules s'en accommodent pour demeurer stable.

Dans l'un des sous-projets, l'équipe des chercheurs observera à la loupe des molécules appelées «micro-ARNs». Ces molécules minuscules régulent l'intervalle de temps pendant lequel les ARNm demeurent dans la cellule, et ainsi le nombre de fois que ceux-ci seront «traduits» en protéines correspondantes. «Les micro-ARNs jouent un rôle central dans le contrôle de processus tels que la division et la différenciation cellulaire», explique Mihaela Zavolan.

*«Les modèles mathématiques nous aident à comprendre des processus biologiques extrêmement complexes.»*

On ne sait pas comment le micro-ARN et l'ARNm se trouvent l'un l'autre, comment se déroule leur interaction exactement, comment ce dialogue entre molécules varie avec les fluctuations de la température cellulaire ou d'autres facteurs. Ce sont là quelques-unes des questions auxquelles l'équipe de StoNets va s'atteler durant les quatre prochaines années.

### Plusieurs disciplines, un seul but

Dans le cadre du projet StoNets, des chercheurs provenant de la biologie moléculaire et de la biochimie travailleront étroitement avec des informaticiens et des mathématiciens.

Car «le développement de théories et de modèles mathématiques basés sur les données expérimentales produites dans nos laboratoires joue un rôle crucial dans notre travail», explique Mihaela.

L'interdisciplinarité commence d'ailleurs déjà avec la cheffe du projet. Mihaela Zavolan a d'abord étudié la médecine. «J'ai rapidement réalisé qu'en tant que médecin, mon rôle se bornerait à observer des symptômes et à les interpréter afin de traiter des patients. Mais je voulais comprendre les causes des maladies», raconte la scientifique. Elle a donc étudié l'informatique à la suite de ses études de médecine. Depuis, elle essaye de comprendre les mécanismes biologiques en les illustrant par des chiffres et en développant des modèles. «De nombreux processus biologiques sont si complexes que nous sommes incapables de les comprendre sans modèles mathématiques.»

### De l'expérience à la théorie

Malgré cela, les calculs de l'ordinateur ne peuvent se substituer aux expériences en laboratoire. Bien au contraire: afin de construire de bons modèles, il faut une grande quantité de mesures précises. C'est à partir d'elles que l'on échafaude une hypothèse et que l'on formule un modèle mathématique capable de décrire les relations entre les différentes composantes du processus biologique. Mihaela explique le procédé: «Dès que nous avons fini de développer un modèle, nous pouvons modifier des paramètres individuels et en calculer l'effet sur le processus biologique.» Et pour finir, une expérience sert à vérifier si les résultats de l'ordinateur sont conformes à la réalité de l'éprouvette.

D'après Zavolan, «il y a un va-et-vient constant et productif entre théorie et expérimentation, à l'image des rapports entre les chercheurs des différentes disciplines.» A l'époque où la chercheuse reçut son professorat au Biozentrum de Bâle, elle avait

recours, pour ses modèles mathématiques, à des données produites par d'autres groupes de recherche. Depuis, cela fait quatre ans qu'elle mène un petit laboratoire avec un technicien et une équipe de biologistes. Zavolan s'en réjouit: «Nous parvenons depuis à ajuster les modèles aux résultats d'expériences plus efficacement.»

### Quantifier la biologie

D'après Zavolan, «la biologie moléculaire est longtemps restée une science descriptive, à l'inverse de la physique ou de la chimie qui relient modèles théoriques et expériences depuis des décennies déjà. La raison en est que le nombre de molécules entrant en ligne de compte dans les réactions étudiées en chimie est restreint.» En revanche, un système biologique comme une cellule comprend jusqu'à 100'000 molécules différentes, dont une majorité qui ne surviennent qu'en quantités infimes.

*«Il y a un va-et-vient constant et productif entre théorie et expérimentation, à l'image des rapports entre les chercheurs des différentes disciplines.»*

Dans la plupart des expériences, il s'agit d'abord de vérifier si une molécule donnée participe au processus étudié – ou non. Lorsque l'on sait quelle molécule est présente quand et en quelle quantité dans la cellule, on peut ensuite rechercher, à l'aide de modèles mathématiques, quel rôle elle joue dans un processus biologique donné. Mihaela Zavolan en est convaincue: «Avec cette approche, nous pouvons élever la biologie au rang de sciences quantitatives!»

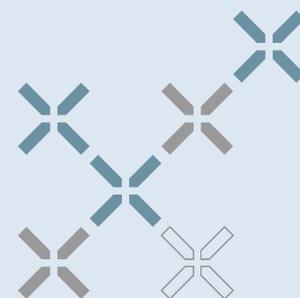
### StoNets dans un coup d'œil

Cheffe de projet: Prof. Mihaela Zavolan

Groupes de recherche:

- Prof. Mihaela Zavolan, Biozentrum, Université de Bâle – Computational RNA biology
- Prof. Felix Naef, EPF Lausanne – Computational systems biology
- Prof. Erik van Nimwegen, Biozentrum, Université de Bâle – Computational modeling of regulatory networks
- Prof. David Gatfield, Université de Lausanne – RNA biology
- Prof. Attila Becskei, Biozentrum, Université de Bâle – Systems biology of regulatory circuits
- Prof. Matthias Lutolf, EPF Lausanne – Stem cell bioengineering

Budget total (2013–2016): 6,2 millions de CHF, dont 3 millions de CHF provenant de SystemsX.ch



**StoNets**  
Controlling and Exploiting  
Stochasticity in Gene  
Regulatory Networks