

Introduction

## **Le vivant discret et continu : dualité et complémentarité des modes de représentation en biologie théorique**

Nicolas GLADE & Angélique STÉPHANOU

**Nicolas Glade** est maître de conférences à l'Université Joseph Fourier, depuis 2008. Il enseigne les mathématiques et l'informatique à Polytech Grenoble. Après son doctorat de biophysique obtenu en 2002, il a effectué plusieurs postdoctorats (Expérience de biologie en fusée-sonde, Esrange, Suède 2003; Biocompatibilité et traitements de surface, LETI, France 2004; Computation non conventionnelle bio-inspirée, CMM, Chili 2005; Auto-organisation biologique, TIMC-IMAG, 2006) et est rattaché au laboratoire AGIM (Âge, gérontologie, imagerie et modélisation) depuis 2012. Ses sujets de recherche en biologie théorique sont tous liés à l'auto-organisation dans les systèmes naturels : auto-organisation et phénomènes diffusifs au voisinage du cytosquelette, taxonomie et détermination des réseaux d'automates booléens à seuil par programmation par contrainte, écosystémique dont l'étude des *trail systems* et celle des échanges d'information dans les milieux dilués.

**Angélique Stéphanou** est, depuis 2004, chargée de recherche CNRS au laboratoire TIMC-IMAG (Techniques de l'ingénierie médicale et de la complexité – Informatique, mathématiques et applications, Grenoble). Elle a obtenu en 2002 un doctorat en mathématiques appliquées à la biologie des Universités Joseph Fourier de Grenoble et de Dundee en Écosse. Elle a ensuite effectué un postdoc à l'Université Heriot-Watt d'Édimbourg durant lequel elle a commencé à s'intéresser aux approches hybrides pour la modélisation en biologie. Ses thèmes de recherche concernent la modélisation computationnelle de processus morphogénétiques et physiologiques.

Chapitre 1

## **Des biomathématiques pour modéliser le vivant**

### **Some biomathematics for modelling the living**

Jacques DEMONGEOT

**Résumé.** Les biomathématiques rassemblent les outils de la modélisation mathématique des systèmes vivants, ainsi que les techniques de simulation numérique des modèles ainsi construits. Les outils de modélisation peuvent se décomposer en deux grandes familles : les biomathématiques discrètes, que nous illustrerons par la théorie des automates cellulaires

(déterministes ou aléatoires) et ses applications à la modélisation des réseaux de régulation génétique et à celle des maladies contagieuses, et les biomathématiques continues, illustrées par la théorie des équations aux dérivées partielles appliquées au développement embryologique et à la modélisation de la diffusion des maladies infectieuses. Ces deux familles d'outils de modélisation ont en commun un domaine assez récemment exploré, celui des systèmes hybrides, ayant une partie discrète et une partie continue. Comme le spectre des sciences du vivant est très large, la disparité apparente des domaines d'application pourrait conduire à une grande diversité des outils, mais on assiste au contraire à une grande constance dans le choix d'outils classiques, ce qui conduit à penser que l'originalité des biomathématiques réside davantage dans la complexité des systèmes vivants auxquels elles s'appliquent, poussant les techniques de simulation à la limite des possibilités de calcul en termes de dimension des systèmes étudiés et de nombre d'interactions entre leurs composants (ce qui oblige à implémenter des méthodes de calcul optimisant les temps d'exécution), et conduisant à la création de nouveaux outils théoriques. L'introduction de méthodes multi-échelles en temps et en espace, l'emploi de systèmes hybrides et l'utilisation d'approches énergétiques de type décomposition de Hodge (potentielle-hamiltonienne) constituent une tentative innovante dans la recherche de méthodologies spécifiques, sans représenter en soi une rupture du paradigme de la modélisation classique, qui introduirait des méthodes mathématiques totalement nouvelles, exigées par les spécificités du vivant. Une telle évolution n'est toutefois pas exclue à l'avenir et nous en tracerons quelques perspectives.

**Mots-clés:** biomathématiques, théorie des automates cellulaires, théorie des EDP, modélisation hybride, méthodes multi-échelles.

**Abstract.** Biomathematics are gathering the mathematical modelling tools of the living systems, as well as the numerical simulation techniques of the models so built. The modelling tools can be decomposed in two big families : the discrete biomathematics, that we will illustrate by the theory of the cellular automata (deterministic or random) and its applications to the modelling of genetic regulation networks and to the one of contagious diseases, and the continuous biomathematics, illustrated by the theory of the partial differential equations applied to the embryologic development and to the modelling of the diffusion of infectious diseases. These two families of modelling tools have in common a domain only recently explored, this of hybrid systems which have one discrete part and one continuous part. Since the spectrum of the life sciences is very broad, the apparent disparity of the domains of application could lead to a big diversity of tools, but we observe, on the contrary, a big constancy with the choice of classical tools, this leads us to think that the originality of biomathematics resides more in the complexity of the living systems to

which they apply, pushing the simulation techniques to the limits of the computing abilities in terms of dimension of the systems studied and of the number of interactions between their components (this imposes to implement computing methods that optimize the execution time) and leading to the creation of new theoretical tools. The introduction of multi-scale methods in time and space, the use of hybrid systems and the use of energetic approaches of the Hodge decomposition type (hamiltonian-potential) constitute an innovative attempt in the research of specific methodologies, without representing in itself a rupture with the classical modelling paradigm, which would introduce totally new mathematical methods, imposed by the specificities of the living. Such an evolution is however not excluded in the future and we will open up a few perspectives.

**Key words:** biomathematics, cellular automata theory, PDE theory, hybrid modelling, multi-scale methods.

**Jacques Demongeot** est biothéoricien, directeur adjoint du laboratoire «Age Imagerie et Modélisation» (AGIM) à la faculté de médecine de Grenoble. Il est membre de l'Institut universitaire de France (IUF). Entre 1998 et 2000 il a dirigé le programme «Technologies de la santé» au ministère de la Recherche. Il a créé et dirigé le laboratoire TIMC-IMAG de 1983 à 2010. Il a créé l'Institut d'ingénierie biomédicale (IFRT 130 IpV) et l'École doctorale correspondante à l'Université Joseph Fourier de Grenoble (UJF). Il est ou a été membre de nombreuses associations scientifiques nationales et internationales: Société mathématique de France, Société française de biologie théorique (président 2007-...), Collège d'informatique médicale, d'épidémiologie et de statistiques (Cimes, président 1994-1998), European Society for Mathematical and Theoretical Biology (président 1997-2000), Comité national des universités (CNU) en biostatistiques, informatique médicale et technologies (président 1997-2000).

## Chapitre 2

### Modélisation multi-échelles en biologie

#### Multiscale modelling in biology

Samuel BERNARD

**Résumé.** La modélisation multi-échelles en biologie représente une façon de prendre en compte les interactions complexes entre les différents niveaux d'organisation des systèmes vivants. Nous passons en revue plusieurs modèles, des plus simples aux plus complexes, en discutant leurs propriétés d'un point de vue multi-échelles. Dans un premier temps, nous discutons des modèles classiques en biologie mathématique: équations proie-prédateurs de Lotka-Volterra, équation de réaction-diffusion FKPP, équations de Turing pour la formation de motifs, équations de

Keller-Segel pour la chimiotaxie. Nous présentons ensuite des approches contemporaines pour la modélisation multi-échelles : modèles individus-centrés, modèles hybrides, équations structurées aux dérivées partielles, et des modèles basés sur les équations maîtresses pour les processus stochastiques. Deux propriétés essentielles d'un modèle multi-échelles ressortent : plusieurs échelles d'organisation imbriquées et interaction à l'intérieur et au travers des échelles.

**Mots-clés :** modélisation multi-échelles, processus stochastiques, équation réaction-diffusion, modèle hybride, modélisation multi-agents.

**Abstract.** Multiscale modelling in biology is used to take into account the complex interactions between the different organisation levels in living systems. We review several models, from the most simple to the complex ones, and discuss their properties from a multiscale point of view. We proceed stepwise, beginning with classical models in mathematical biology : the Lotka-Volterra predator-prey equations, the FKPP reaction-diffusion equation, the Turing equations for pattern, and the Keller-Segel equations for chemotaxis. We then present different approaches for multiscale modelling based on master equations for stochastic processes, individual-based modelling, hybrid modelling, and structured PDE modelling. Two essential properties of a multiscale model emerge : several nested organisation scales and interaction between and among scales.

**Key words :** Multiscale model, stochastic process, reaction-diffusion equation, hybrid modelling, individual-based modelling.

**Samuel Bernard** est chercheur au CNRS à Lyon depuis 2007. Il a obtenu un doctorat en mathématiques appliquées de l'Université de Montréal en 2003 et a effectué des postdocs en Allemagne et en Grèce. Ses recherches sont axées sur la modélisation du renouvellement de populations cellulaires et de l'horloge circadienne. Il s'intéresse au rôle bénéfique que joue l'horloge circadienne dans la prévention des tumeurs et à l'exploitation des rythmes biologiques pour optimiser le traitement des cancers.

## Chapitre 3

### Modèle multi-échelle de la dynamique cellulaire

#### Multi-scale models of cell dynamics

Vitaly VOLPERT, Nikolai BESSONOV, Nathalie EYMARD, Alen TOSENBERGER

**Résumé.** Les modèles multi-échelles de la dynamique des cellules prennent en compte les processus biologiques à différents niveaux : population de cellules, niveau intracellulaire (moléculaire), matrice extracellulaire, et autres organes. Ces différents niveaux interagissent entre eux et déterminent le comportement du système. Nous discutons ici des modèles mathématiques qui peuvent être utilisés pour décrire ces phénomènes

biologiques complexes. Nous illustrerons leurs applications par la modélisation de l'érythropoïèse et de la coagulation du sang.

**Mots-clés:** modélisation multi-échelle, dynamique cellulaire, hématopoïèse, coagulation sanguine.

**Abstract.** Multi-scale models of cell dynamics take into account biological processes at different levels: cell population, intracellular (molecular) level, extracellular matrix, other organs. These different levels interact with each other and determine behavior of the whole system. We will discuss here mathematical models which can be used to describe these complex biological phenomena. We will illustrate their applications to modelling erythropoiesis and blood coagulation.

**Key words:** multi-scale modelling, cell dynamics, hematopoiesis, blood coagulation.

**Vitaly Volpert** est directeur de recherche au CNRS à l'Institut Camille Jordan (Université Lyon 1). Il est spécialiste en équations aux dérivées partielles, telles que les équations elliptiques et paraboliques, les équations de réaction-diffusion. Il travaille également sur leurs applications en chimie physique, dynamique des populations, physiologie.

**Nikolai Bessonov** est chercheur principal et directeur du laboratoire à l'Institut d'ingénierie mécanique de l'Académie des sciences russe. Il travaille sur la modélisation mathématique et les simulations numériques de divers problèmes en mécanique de fluide, mécanique de solide, en biologie.

**Nathalie Eymard** est étudiante en thèse à l'Institut Camille Jordan (Université Lyon 1). Le sujet de son travail concerne la modélisation et la simulation numérique de l'hématopoïèse et des maladies sanguines.

**Alen Tosenberger** est aussi doctorant dans le même établissement. Sa thèse est consacrée à la modélisation et simulation numérique de la coagulation du sang.

#### Chapitre 4

### **Introduction aux automates cellulaires de type «*lattice-gas*». Application à la croissance *in vitro* des gliomes et à l'identification de leurs mécanismes d'invasion**

**Introduction to lattice-gas cellular automata. Application to *in vitro* glioma growth and identification of invasion mechanisms**

Arnaud CHAUVIÈRE, Haralampos HATZIKIROU,  
Marco TEKTONIDIS, Andreas DEUTSCH

**Résumé.** Dans ce chapitre, nous proposons une introduction à un type de modèle discret appelé *automate cellulaire* pour les systèmes multicellu-

lares en biologie. L'approche que nous présentons porte sur un modèle particulier de type *lattice-gas* (ou *gaz sur réseau*), une approche qui a été développée à l'origine dans le cadre de la mécanique des fluides discrète. En physique, l'avantage d'une telle approche réside dans une implémentation simple et intuitive du mouvement de particules, ce qui a été naturellement étendu à la modélisation du mouvement d'individus vivants comme des cellules biologiques. Nous présentons une application de la méthode pour modéliser un type particulier de tumeurs du cerveau appelé gliomes, pour lesquelles les mécanismes associés au développement et aux phénomènes d'invasion cancéreuse sont encore mal compris. En se basant sur des données expérimentales *in vitro* et sur la littérature existante, nous montrons comment développer une modélisation étape par étape afin de reproduire les phénomènes observés expérimentalement. Par ce processus, nous montrons comment notre modèle permet d'identifier un ensemble de mécanismes cellulaires qui permet de reproduire les données expérimentales, suggérant ainsi 1) que ces mécanismes peuvent être important dans les processus de développement et d'invasion des gliomes et 2) qu'une investigation expérimentale plus approfondie de ces mécanismes devrait être développée.

**Mots-clés:** automate cellulaire, gaz sur réseau, invasion cancéreuse, gliome, mécanismes cellulaires.

**Abstract.** In this chapter we introduce a discrete modeling approach for multicellular systems in biology, called *cellular automaton*. We present one subclass, the *lattice-gas cellular automaton* that originates from discrete fluid dynamics. In physical sciences, this approach has been developed because of its simple and intuitive description of the movement of particles, which has further been extended to model the movement of living entities such as biological cells. We present an application of the method to model glioma, a particular brain tumor. The mechanisms of development and invasion of such tumors are still poorly understood. We use experimental data from the literature to develop a step-by-step modeling approach that reproduces the various features observed experimentally. By doing so, we show that our model allows for the identification of a set of cellular mechanisms leading to the reproduction of the experimental data. Our results suggest 1) that these mechanisms may be important during glioma development and invasion and 2) that further experimental investigation of these mechanisms should be performed.

**Key words:** cellular automaton, lattice-gas, tumor invasion, glioma, cellular mechanisms.

**Arnaud Chauvière** est MCF à l'Université Joseph Fourier et fait partie du laboratoire TIMC-IMAG depuis 2012. Après une thèse en mécanique des fluides soutenue en 2001 (UPMC), il réoriente ses axes de recherche

sur la modélisation mathématique des systèmes multicellulaires et, en particulier, sur la migration cellulaire dans le contexte de la croissance tumorale. Il concrétise ses travaux en éditant un ouvrage sur la mécanique cellulaire.

**Haralampos Hatzikirou** est assistant-professeur au Center for Advancing Electronics Dresden depuis 2013, après une thèse soutenue en 2009 à l'Université technique de Dresde et deux années postdoctorales portant sur la modélisation de la croissance tumorale par des automates cellulaires.

**Marco Tektonidis** termine sa thèse en bio-informatique théorique de l'Université d'Heidelberg au sein du groupe «Biomedical Computer Vision» du German Cancer Research Center, thèse consacrée au traitement d'images de microscopie cellulaire.

**Andreas Deutsch** est le directeur du Department for Innovative Methods of Computing de l'Université technique de Dresde, dont l'axe de recherche principal en biologie théorique consiste à formuler les principes organisationnels de systèmes biologiques au moyen de la modélisation mathématique et de l'investigation numérique.

## Chapitre 5

### **Modéliser les cellules comme des objets déformables 3D couplant biomécanique et chimie**

#### **Modeling cells as 3D deformable objects coupling biomechanics and chemistry**

Emmanuel PROMAYON

**Résumé.** Les cellules peuvent être vues comme des objets dynamiques déformables. Nous présenterons un ensemble de travaux de modélisation et de simulation constituant une première étape vers l'élaboration d'un simulateur de cellules pour les biologistes. Ce simulateur pour la modélisation de systèmes biologiques est basé sur des approches 3D issues de l'informatique graphique combinant des mécanismes d'origines diverses (élasticité cellulaire, dynamique du cytosquelette, réactions chimiques) pour différentes échelles de temps (de la seconde à la minute) et de taille (du micromètre au dixième de millimètres). Dans ce simulateur, les cellules sont définies comme des entités déformables prenant en compte explicitement à la fois les réactions chimiques ayant lieu au sein de la cellule ou sur la matrice extracellulaire et la dynamique des mouvements cellulaires. Des lois d'interaction entre entités cellulaires sont aussi définies permettant d'intégrer différents types de contacts (cellule-cellule, cellule-substrat), leurs évolutions dynamiques (glissement, roulement) et leurs conséquences sur l'architecture cellulaire ou tissulaire. Cette

approche sera exposée «from the bottom-up» en présentant par étapes les principes mis en œuvre dans ce modèle biomécanique discret : la géométrie 3D, l'élasticité, la contractilité, l'adhésion et le couplage biomécanique-chimie. De nombreux exemples d'application seront montrés, incluant la simulation d'expériences de micromanipulation, l'agrégation cellulaire, la motilité, la chimiotaxie, et l'haptotaxie.

**Mots-clés :** modélisation de cellules, géométrie 3D, élasticité, contractilité, adhésion, couplage biomécanique/chimie.

**Abstract.** Cells can be seen as deformable dynamic objects. We present some modeling and simulation researches that are a first step towards the elaboration of a cell simulator for biologists. This cell simulator is based on dynamic computer-graphics 3D approaches, that combines mechanisms of diverse origins (cell elasticity, cytoskeleton dynamics, chemical reactions) at different time scales (from the second to the minute) and length scales (from micrometers to tens of millimeters). In this simulator, cells are defined as deformable objects that explicitly take into account chemical reactions (taking place inside the cell or on the extracellular matrix) as well as the dynamics of cell displacement. Behavior laws are defined between cells and types of cells in order to allow for different types of contact interactions (cell-cell, cell-substrate), their dynamic evolutions (sliding, rolling over) and their consequences on the cell or tissue architecture. This approach is presented “from the bottom-up” using a step-by-step process to build the simulator : 3D geometry, elasticity, contractility, adhesion, biomechanics-chemistry coupling. A variety of simulations are shown including the simulation of experimental techniques such as micromanipulation or behaviour such as cell aggregation, cell motility, chemiotaxis, and haptotaxis.

**Keywords :** cell modeling, 3D geometry, elasticity, contractility, adhesion, biomechanics-chemistry coupling.

**Emmanuel Promayon** a soutenu sa thèse en informatique à l'Université Joseph Fourier de Grenoble en 1997 ainsi que son habilitation à diriger les recherches en 2008 dans la même université. Après un postdoctorat en 1998-1999 à l'Université McGill de Montréal, il a été nommé maître de conférences en informatique en 1999 à l'Université Joseph Fourier de Grenoble. Ses recherches sont axées sur la modélisation et la simulation des tissus mous pour le vivant. Il a proposé un nouveau modèle biomécanique discret qui permet de simuler des interactions entre objets biologiques ou médicaux, et développé un environnement et des outils logiciels afin de fournir un cadre pour la modélisation biomécanique. Le modèle développé a été utilisé dans différentes problématiques applicatives cliniques (mouvements respiratoires, biopsie et curiethérapie de prostate) et de biologie (micromanipulations cellulaires). Il attache une



grande importance à la dissémination de ses travaux et a notamment publié une plateforme modulaire *open source* spécialisée dans le prototypage d'applications GMCAO (<http://camiik.imag.fr>).

Chapitre 6

## Une approche multi-agent pour la simulation en biologie cellulaire

### A multi-agent approach for cellular biology simulation

Pascal BALLET, Alain POTHET, Gradimir MISEVIC, Anne JEANNIN-GIRARDON, Alexandra FRONVILLE, Vincent RODIN

**Résumé.** La modélisation informatique individu-centré permet de créer toutes sortes de simulations en biologie cellulaire et moléculaire. Avec un logiciel approprié, la création de maquettes numériques est relativement simple et permet de bien appréhender le système réel modélisé. Ce document présente les objectifs et les enjeux de cette recherche ainsi que les intérêts pour le chercheur et l'étudiant. Les limites sont également précisées. Un bref historique est ensuite abordé afin de placer cet article dans son contexte. Enfin, une approche originale est présentée avec deux simulations à réaliser sur le logiciel NetBioDyn. Ces expériences virtuelles sont réalisables sans connaissance particulière en programmation.

**Mots-clés:** simulation, modélisation individu-centré, biologie cellulaire, biologie moléculaire.

**Abstract.** Individual based modelling is a way to build many kind of simulations for cellular and molecular biology. With an appropriate software, the creation of numerical models can be easy and give an interesting experience of the real system. This course shows the challenges of this research and shows its interests and limits. Afterwards, a short history is presented. Finally, an original approach is shown then two examples of simulation made with the software NetBioDyn are detailed.

**Keywords:** simulation, individual-based modelling, cellular biology, molecular biology.

**Pascal Ballet** est maître de conférences à l'Université de Bretagne occidentale (Brest). Il travaille sur la modélisation et la simulation de mécanismes biologiques à l'échelle de la cellule par des approches multi-agents. Il développe notamment des logiciels dédiés aux chercheurs et aux étudiants en biologie et en médecine pour explorer les phénomènes complexes du vivant et ce, de manière intuitive.

**Anne Jeannin-Girardon** est doctorante en deuxième année à l'Université de Bretagne occidentale (Brest). Elle s'intéresse à la conception d'ar-

chitectures logicielles pour la simulation de cellules vivantes utilisant les processeurs multicœurs. Son domaine d'application actuel concerne l'étude par simulation de la mécanotransduction lors du développement des tissus cellulaires.

**Alain Pothet** est professeur agrégé de biologie. Il s'intéresse d'une part à l'utilisation de logiciels pour l'enseignement dans le secondaire permettant d'améliorer la pédagogie. D'autre part il participe activement au développement d'interfaces graphiques facilitant la création de simulations pour les élèves et les enseignants.

**Gradimir Misevic** est professeur en biochimie et directeur de Gimmune (Suisse). Il conduit des recherches multidisciplinaires dans les champs des nanotechnologies et de la biologie cellulaire et moléculaire. Il a une approche intégrative incluant la modélisation et la simulation en biologie, chimie, physique et mathématique. Son sujet principal concerne l'auto-assemblage dans les processus moléculaires. Il étudie notamment l'adhésion cellulaire pour la reconnaissance du soi et du non-soi, le développement des embryons et l'immunité dans les cancers. Il s'intéresse aussi au développement de nouveaux outils nanométriques, à l'analyse du génome, du transcriptome, du protéome et du glycome.

**Alexandra Fronville** est maître de conférences à l'Université de Bretagne occidentale (Brest) et enseigne à l'IUFM de Bretagne l'utilisation des TICE pour l'enseignement. Elle travaille sur la modélisation et la simulation de la morphogenèse à l'échelle de la cellule en utilisant la formalisation mathématique des équations mutationnelles et l'approche multi-agents.

**Vincent Rodin** est né en 1966. Professeur à l'Université de Bretagne occidentale (Brest), il travaille dans les domaines du traitement d'image, des systèmes multi-agents et de la simulation de processus biologiques.

## Chapitre 7

### Approches individus-centrées pour l'étude du cytosquelette

#### Agent-based modeling of the cytoskeleton

Julien BERRO

**Résumé.** Le cytosquelette est l'ensemble des polymères biologiques qui constituent l'architecture de la cellule. Les deux membres les plus abondants du cytosquelette des cellules eucaryotes sont l'actine et les microtubules. Ces filaments biologiques sont extrêmement dynamiques et sont impliqués dans de nombreux processus tels que la séparation des chromosomes lors de la mitose, la séparation des deux cellules filles lors de la cytokinèse, la formation de vésicules lors de l'endocytose ainsi que dans la formation

de synapses ou dans la motilité cellulaire. Le point commun de tous ces processus est la capacité des filaments du cytosquelette à convertir une énergie biochimique en énergie mécanique qui permet de déformer la membrane de la cellule ou d'exercer des forces sur ses organelles. La modélisation du cytosquelette est souvent complexe et les outils classiques (EDO, EDP, etc.) sont rarement applicables directement dans le contexte cellulaire. La dynamique d'assemblage des filaments et l'organisation du cytosquelette doivent en général être prises en compte à différentes échelles (de la sous-unité au filament et jusqu'à la cellule tout entière). En effet, ces polymères sont principalement linéaires et s'auto-assemblent en des structures plus complexes où chaque filament et chaque extrémité peuvent exercer ou supporter une force. Ce cours traite des différentes approches employées pour la modélisation du cytosquelette et se focalise sur les méthodes individus-centrées employées pour étudier la dynamique biochimique et biomécanique de ces filaments.

**Mots-clés:** cytosquelette, actine, microtubules, approches individus-centrées, biomécanique des polymères.

**Abstract.** The cytoskeleton is made of biological polymers that shape cells. Actin filaments and microtubules are the two most abundant components of the cytoskeleton. These biological polymers are highly dynamic and are involved in many cellular processes such as chromosome segregation during mitosis, pinching off the two daughter cells during cytokinesis, formation of vesicles during endocytosis, formation of synapses and cell motility. The filaments of the cytoskeleton are able to convert biochemical energy into mechanical energy that can deform membranes or exert forces on cell organelles. Mathematical modeling of the cytoskeleton is often a tedious task and the usual modeling tools (ODEs, PDEs, etc.) are rarely directly applicable. It is often necessary to take into account the different scales for the dynamics of filament assembly and cytoskeleton organization, from the subunit to the filament, to the entire cell. These polymers are indeed mostly linear and self-assemble into complex structures where each filament and each end can exert or bear a force. This course addresses the different methods commonly used to model the cytoskeleton and focuses on agent-based methods that are used to study the dynamics of the biochemistry and the biomechanics of such filaments.

**Keywords:** cytoskeleton, actin, microtubule, agent-based modeling, polymer mechanics.

**Julien Berro** est chercheur associé à l'Université Yale (USA) et maître de conférences à l'Université Claude Bernard (Lyon 1). Après une formation en mathématiques appliquées et en biologie théoriques à Grenoble, il s'est tourné vers la biologie «humides». Il s'intéresse à la dynamique

du cytosquelette et en particulier aux interactions entre biochimie et mécanique lors de l'endocytose.

## Chapitre 8

### **Assemblage *in vitro* des filaments intermédiaires**

#### ***In vitro* assembly of intermediate filaments**

Stéphanie PORTET

**Résumé.** Les filaments intermédiaires sont l'un des composants du cytosquelette. Une méthode générale est présentée pour étudier l'évolution temporelle des distributions des longueurs des filaments qui sont décrits comme des macromolécules linéaires. Un modèle d'agrégation avec des expressions explicites pour les constantes d'agrégation, qui dépendent des propriétés des objets interagissant, est considéré. Les constantes d'agrégation sont dérivées en utilisant la théorie de Smoluchowski. Un ensemble d'hypothèses sur la géométrie et les propriétés des macromolécules est considéré comme résultant en la définition d'une collection de modèles. L'ajustement des réponses des modèles aux données expérimentales permet d'estimer les paramètres des modèles de la collection. En utilisant des critères d'information, le modèle le plus approprié pour représenter les données est trouvé, et des informations sur les propriétés des objets peuvent être obtenues.

**Mots-clés:** agrégation, constante d'agrégation, cytosquelette, filaments intermédiaires.

**Abstract.** Intermediate filaments are one of the cytoskeleton components. Here a general method is given to study the temporal evolution of length distributions of filaments described as linear macromolecules. An aggregation model with explicit expression of association rate constants depending on the properties of interacting objects is considered. The rate constants are derived using Smoluchowski's theory. A set of hypotheses on the geometry and properties of interacting macromolecules is considered, leading to a collection of models. Fitting of model responses to experimental data yields the best-fit for each model in the collection. By using model selection, the more appropriate model to represent the assembly at a given time point is identified. Hence, conclusions on the object properties can be drawn.

**Keywords:** aggregation, association rate constant, cytoskeleton, intermediate filaments.

**Stéphanie Portet**, « professeur associé » à l'université du Manitoba (Winnipeg, Canada), est biomathématicienne, spécialisée dans la modélisation des réseaux de cytosquelette.

## Chapitre 9

**Modélisation de la diffusion-réaction dans les milieux intracellulaires encombrés****Modelling diffusion-reaction in crowded intracellular spaces**

Hugues BERRY

**Résumé.** Parce que les macromolécules présentes dans les cellules doivent se rencontrer pour réagir entre elles, la façon dont elles bougent peut être cruciale à la vie interne de la cellule. Le plus souvent, les biochimistes évacuent cette question et considèrent les voies biochimiques et de signalisation intracellulaires comme des objets statiques, sans vraiment de dépendance spatiale. Les approches expérimentales et de modélisation reposent le plus souvent sur des équations de champ moyen («lois d'action de masse») qui font l'hypothèse d'un milieu intracellulaire dilué, parfaitement mélangé et homogène dans l'espace. Or des expériences sur cellules uniques (voire traceur unique) montrent que la diffusion dans la plupart des compartiments intracellulaires (membranes, cytoplasme, noyau) est anormale et sous-diffusive (non brownienne). Bien que les causes de ces comportements ne soient pas tout à fait claires, l'obstruction physique à la diffusion due à des obstacles est souvent évoquée. Dans tous les cas, ces observations témoignent du fait que, fondamentalement, les milieux cellulaires doivent être considérés comme spatialement inhomogènes et mal connectés. Je présente ici les principales méthodes, discrètes et continues, pour étudier l'influence de ces propriétés : simulations basées sur l'individu, réaction-diffusion dépendant de l'espace, réaction-sous-diffusion fractionnaire.

**Mots-clés :** encombrement moléculaire, diffusion anormale, biochimie intracellulaire.

**Abstract.** Because macromolecules in biological cells interact only when they meet, the way by which they actually move has deep impact on the cell inner life. More often than not, biochemists get rid of this issue by considering that cell biochemical and signaling pathways are static objects with no real spatial dependency. Experimental as well as most modeling approaches thus rely on mean-field equations (“mass-action laws”) which assume that intracellular spaces are diluted, perfectly stirred and spatially homogeneous. However, single-cell (and sometimes single tracker) experiments consistently report that diffusion in most intracellular compartments (membranes, cytoplasm, nucleus) is anomalous and sub-diffusive (i.e. not Brownian). Albeit the underlying causes for these behaviors are still debated, physical obstruction of the molecule movements due to obstacles is recurrently evoked. In any case, these observations indicate that, fundamentally, intracellular spaces are spa-

tially inhomogeneous and poorly connected. I introduce here the main methods, discrete or continuous, to model the influence of these properties: individual-based models, space-dependent reaction-diffusion, fractional subdiffusion-reaction.

**Key words:** molecular crowding, anomalous diffusion, intracellular biochemistry.

**Hugues Berry** est chercheur à l'Inria (Institut national de recherche en informatique et automatique) à Lyon. Il a obtenu un doctorat en biochimie/biophysique de l'Université de technologie de Compiègne en 1999, puis fut maître de conférences au sein du département Biologie de l'Université de Cergy-Pontoise de 2000 à 2004. En 2004, son activité de modélisation et de simulation numérique l'amena à rejoindre l'Inria, d'abord au sein de l'équipe-projet Alchemy à Osay (où il a contribué à un projet d'informatique bio-inspirée) puis, depuis 2009, dans l'équipe-projet Beagle sur la modélisation en biologie cellulaire et évolution. Ses thématiques de recherche concernent la biologie cellulaire computationnelle et les neurosciences computationnelles. Plus spécifiquement, il s'intéresse actuellement à l'influence de l'espace et l'encombrement macromoléculaire sur la signalisation et la biochimie intracellulaire, et aux réseaux moléculaires impliqués dans la plasticité neuronale et les interactions entre cellules gliales et neurones.

Chapitre 10

## Étude comparée de quelques méthodes de simulation de réactions biochimiques

### Comparative study of some methods for simulation of biochemical reactions

Patrick AMAR

**Résumé.** Dans ce cours nous présenterons quelques-unes des méthodes de simulation les plus utilisées pour étudier la dynamique des réseaux biologiques. Ces réseaux pouvant être des réseaux métaboliques, des réseaux de régulation géniques, et aussi les interactions entre ces deux types de réseaux. Nous aborderons trois types d'approches: les simulations continues déterministes (systèmes d'équations différentielles ordinaires) les simulations discrètes stochastiques, algorithme de Gillespie et systèmes «entité-centrés» (HSIM). Nous verrons dans quels cas ces diverses approches sont applicables et les présupposés qu'elles impliquent. Ces méthodes de simulations seront illustrées à travers deux exemples: l'étude d'un modèle d'horloge circadienne chez la cyanobactérie, et l'étude de systèmes oscillants à activateurs/inhibiteurs.

**Mots-clés:** réseaux biologiques, modélisations continue et discrète, systèmes oscillants, horloge circadienne.

**Abstract.** In this course we will present some of the simulation methods most widely used to study the dynamics of biological networks. These networks may be metabolic networks, gene regulatory networks, and also the interactions between these two types of networks. We will discuss three types of approaches: the deterministic continuous simulations (ordinary differential equation systems) discrete stochastic simulations (Gillespie method) and «entity-centered» systems (HSIM). We will see in which cases these approaches are applicable and the assumptions they imply. These simulation methods will be illustrated through two examples: the study of a model of circadian clock in the cyanobacterium and the study of oscillating systems using activators/inhibitors.

**Keywords:** biological networks, continuous and discrete modelling, oscillating systems, circadian clock.

**Patrick Amar** est actuellement maître de conférences hors classe à l'Université Paris Sud à Orsay. Après des études supérieures en mathématiques, il s'oriente vers l'informatique où il passe son doctorat. Depuis une douzaine d'années, il s'intéresse à la bio-informatique et plus particulièrement la biologie des systèmes. Les systèmes biologiques sont des systèmes complexes dont les comportements résultants, souvent contre-intuitifs, sont difficilement capturés par les approches standards. Il s'intéresse principalement à l'étude de la dynamique des processus biologiques à l'aide de méthodes analytiques et de simulations stochastiques. Il a développé un logiciel de simulation, HSIM, basé sur une approche «entité-centré» qui rend compte des multiples aspects spatiaux et temporels ainsi que de la stochasticité inhérents aux systèmes biologiques.

Chapitre 11

## Modélisation en physiologie

### Modelisation in physiologie

S. Randall THOMAS

**Résumé.** Les processus physiologiques se manifestent à tous les niveaux et ne peuvent pas être systématiquement réduits aux propriétés cellulaires et moléculaires. De ce fait, les modèles de physiologie sont souvent «*middle out*», centrés sur le niveau naturel du processus ciblé et invoquant des interactions avec les niveaux topologiques supérieur et inférieur. Par exemple, la régulation de la pression artérielle se passe au niveau de l'organisme entier, se basant sur des signaux hormonaux et nerveux dont le but est de maintenir l'homéostasie des fluides et solutés – en réponse à ces signaux, les ajustements sont accomplis par des réponses

vasculaires et des processus de transport, par le biais de molécules de transport membranaire dont la synthèse et l'insertion (le «*trafficking*») sont régulées aux niveaux moléculaires et génomiques en réponse à des signaux locaux et systémiques via des récepteurs qui répondent à ces signaux et qui enclenchent une chaîne d'événements appropriés. Cet exemple illustre bien la nature «*top down*» de l'homéostasie, i.e., les processus cellulaires et moléculaires sont régulés selon les besoins de l'organisme, en fonction de la situation dans laquelle il se trouve (ou s'y est mis!). Dans ce cours, nous allons illustrer des démarches de modélisation à ce type de problèmes. La plupart des outils nécessaires sont utilisés aussi pour d'autres niveaux d'organisation, avec ici l'accent sur des flux/échanges de substances (analyse compartimentale, i.e., EDO, EDP, systèmes mixtes, etc.) et d'information (traitée généralement par des contraintes algébriques). Autant que possible, les modèles sont basés sur des hypothèses mécanistiques, mais en l'absence de telles hypothèses ou de données suffisantes, les descriptions sont «*phénoménologiques*». La calibration et validation s'appuient sur des données disponibles, qui sont, d'ailleurs, souvent obtenues en réponse aux besoins exprimés par des explorations computationnelles avec des modèles «*hypothesis-based*». Nous insisterons aussi sur l'importance de s'appuyer rigoureusement sur des principes biophysiques et de respecter les contraintes thermodynamiques, qui servent de bases fiables même dans des situations où les mécanismes détaillés restent mystérieux.

**Mots-clés:** physiologie des systèmes, modélisation multi-échelles, physiome, physiologie computationnelle.

**Abstract.** Physiological processes and functions are manifested at all levels of organization and cannot be reduced systematically to the cellular or molecular level. Hence, the models are often “middle-out”, focusing on the natural level of the target process and invoking interactions with topologically higher and lower levels. For example, the regulation of blood pressure takes place at the whole organism level and involves hormonal and nervous signals that arise from the monitoring of solute and fluid balance — it is accomplished by activation of tissue-level transport processes carried out by membrane transporter molecules whose trafficking and synthesis are regulated at the molecular and genome levels in response to local and system level signals through receptors that respond to the signals and trigger an appropriate chain of events. This example illustrates the top-down nature of homeostasis, i.e., cellular and molecular processes are regulated according to the higher level needs of the organism, depending on the situation in which it finds (or puts !) itself. In this course, we will illustrate a modeling approach to this sort of problem. The tools are mostly common to modeling at other levels of organization, with emphasis on conserved flows/exchange of substances



(compartmental analysis, i.e., ODE, PDE, DAE) and information (usually treated as algebraic constraints). When possible and relevant, the models are mechanistic, but given the frequent dearth of data or of clear mechanistic knowledge, one must often rely on phenomenological descriptions. Calibration and validation are based in available experimental data, which is often obtained in response to needs expressed by computational exploration using hypothesisbased models. We will also emphasize the importance of rigorous reliance on underlying biophysics and respect of thermodynamic constraints, which serve as faithful underpinning since they are valid even in situations where detailed mechanisms are lacking.

**Key words :** systems physiology, multi-scale modeling, physiome, computational physiology.

**S. Randall Thomas** est directeur de recherche au CNRS (IR4M UMR8081, Orsay et Villejuif). Il est physiologiste, spécialiste de la modélisation du rein. “Kidney Modeling and Systems Physiology”, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 1, 2009, p. 172-190. “Robert Rosen in the age of systems biology”, *Chem Biodivers*, 4(10), 2007, p. 2407-2414. S.R. Thomas *et al.*, «SAPHIR: an integrated multiscale, multi-resolution Core Model Environment – with prototype Guyton-based example core model”, *PTRS A* 366(1878), 2008, p. 3175-3197. R. Moss *et al.*, “Virtual Patients and Sensitivity Analysis of the Guyton Model of Blood Pressure Regulation: Towards Individualized Models of Whole-Body Physiology”, *PLoS Comp. Biol.* 8(6), 2012, e1002571.

Chapitre 12

## Fractales, chaos et complexité en physiologie. À propos de la physiologie de la respiration chez les mammifères

**Fractal, chaos and complexity in Physiology.**

**About respiratory physiology in mammals**

Pierre BACONNIER

**Résumé.** Les connaissances et la recherche sur la physiologie de la respiration bénéficient aujourd’hui de l’apport de concepts apparus au siècle dernier. Les formes observées, tant en morphologie et morphogenèse que dans les évolutions temporelles des grandeurs mesurées peuvent être étudiées, voire interprétées, à l’aide de concepts récents comme la géométrie fractale, l’étude des systèmes dynamiques présentant une sensibilité aux conditions initiales et la théorie des systèmes complexes. L’objet du présent cours est de présenter ces concepts de façon simplifiée, de montrer que la recherche actuelle sur la physiologie de la respiration fait de plus en plus appel à ces concepts, et d’en donner des raisons convaincantes. Le cours sera organisé en trois parties. 1) Morphologie de l’arbre trachéo-

bronchique et fractales : en commençant par l'étude de l'*appareil respiratoire*, nous découvrirons une façon nouvelle de décrire la morphologie de l'arbre trachéo-bronchique et une tentative d'explication de la logique de sa morphogenèse. Nous montrerons aussi que cette démarche s'applique à de nombreux champs de la physiologie et de l'anatomie, ainsi qu'à d'autres domaines du vivant que les mammifères. 2) Oscillateurs respiratoires et chaos : l'étude de la *mécanique ventilatoire* et des mécanismes régissant la genèse du rythme respiratoire nous amènera ensuite à aborder le domaine des systèmes dynamiques sensibles aux conditions initiales. 3) Systèmes complexes et physiologie. Enfin, l'analyse des mécanismes de régulation de la ventilation et des échanges gazeux, ainsi que de leurs dysfonctionnements, démontrera l'utilité d'une approche théorique de ces phénomènes par l'utilisation des connaissances sur les systèmes complexes.

**Mots-clés :** physiologie, fractales, chaos, systèmes complexes, respiration.

**Abstract.** Knowledge and research on the physiology of breathing now benefit from the contribution of concepts introduced in the last century. The patterns observed in morphology and morphogenesis as well as in the temporal evolutions of the measured quantities can be studied, or even understood, with recent concepts such as fractal geometry, the study of dynamical systems with sensitivity to initial conditions and complex systems theory. The purpose of this course is to introduce these concepts in a simplified way, to show that current research on the physiology of breathing is increasingly using these concepts, and give convincing reasons. The course will be organized in three parts : (1) Morphology of the tracheobronchial tree and fractals ; starting with the study of the respiratory apparatus, we discover a new way to describe the morphology of the tracheobronchial tree and attempt to explain the logic of its morphogenesis. We also show that this approach applies to many fields of physiology and anatomy, and other domains of life than mammals. (2) Respiratory oscillators and chaos; the study of ventilatory mechanics and mechanisms governing the genesis of respiratory rhythm brings us to approach the field of dynamical systems sensitive to initial conditions. (3) Complex systems and physiology ; finally, the analysis of mechanisms of regulation of ventilation and gas exchange, and their dysfunctions, demonstrate the usefulness of a theoretical approach to these phenomena by the use of knowledge about complex systems.

**Key words :** physiology, fractals, chaos, complex systems, breathing

**Pierre Baconnier** est diplômé de l'École polytechnique, a reçu le diplôme de DEA (biophysique) de l'Université Paris 6 en 1973, et le diplôme de docteur d'État de l'Université Joseph Fourier (UJF, Grenoble, France) en physique (1978, «Modélisation de la thermorégulation chez l'homme»). Il a été recruté par l'UJF en 1974 et il y est actuellement professeur titulaire.

Depuis 1995, il fait ses recherches au sein du laboratoire TIMC-IMAG et a passé un an comme professeur adjoint invité au sein du laboratoire Meakins-Christie (Université McGill, Montréal, Canada) en 1984-1985 et un an comme consultant en systèmes d'information dans l'entreprise Digital Equipment Co en 1990-1991. Il a enseigné les disciplines suivantes : physiologie générale et respiratoire, modélisation et instrumentation en physiologie, physique en biologie et santé, biostatistiques et informatique médicale, épistémologie, éthique de la recherche. Il a été responsable de la mise en place et de la direction d'une filière d'ingénieur « Technologies de l'information pour la santé » à l'École polytechnique de l'UJF et du master « Ingénierie pour la santé et le médicament » et a été directeur de l'école doctorale « Ingénierie pour la santé, la cognition et l'environnement » (2005-2008). Il a été vice-président de l'UJF pour la valorisation (2008-2012). Ses intérêts de recherche comprennent la physiologie intégrative, les modèles pour la fusion des données disparates, la modélisation prédictive et la télésurveillance continue des patients à l'aide de mesure non invasive, les bases pour les signaux physiologiques et les informations connexes (commentaires d'experts, protocoles, méthodes d'analyse, etc.).

## Chapitre 13

### **La vie, les machines, l'information et les systèmes dynamiques**

#### **Life, machines, information and dynamical systems**

Éric FANCHON

**Résumé.** Le développement de la biologie systémique révèle l'existence de phénomènes toujours plus complexes. Les idées simples des débuts de la biologie moléculaire sont devenues obsolètes. La version matérielle du concept de gène est devenue plus compliquée, l'étendue des mécanismes de régulation et des phénomènes épigénétiques est mieux cernée, etc. Face à ces développements, il est utile de revisiter quelques notions fondamentales liées à la modélisation et à la compréhension du vivant. En effet des métaphores sont souvent utilisées pour appréhender de nouveaux objets. Elles sont très utiles dans un premier temps mais il est nécessaire de remettre en question ces métaphores à la lumière des nouvelles connaissances, afin de ne pas rester prisonnier de conceptions inadéquates. L'objectif ici est de fournir des éléments de réflexion. Les questions que nous aborderons porteront en particulier sur les notions d'information, de machine, de programme, de fonction, de complexité. Ceci devrait nous aider à clarifier ce que veut dire modéliser le vivant.

**Mots-clés:** biologie systémique, information, machine, programme, fonction, système dynamique.

**Abstract.** Over the years the development of systems biology has revealed the existence of phenomena of increasing complexity. The simple ideas of early molecular biology have become obsolete. The material version of the concept of gene has become more complicated, the extent of regulatory mechanisms and epigenetic phenomena is better appreciated, etc. In view of these developments it is useful to revisit some of the fundamental notions pertaining to the modeling and the understanding life. Indeed, metaphors are often used to grasp new objects. They are very useful in the initial stages but must be questioned when knowledge expands, in order to not remain trapped in inadequate conceptions. The objective here is to provide some elements for reflection. We will discuss the notions of information, machine, program, function and complexity in the context of systems biology. This should help to clarify what it means to model life.

**Keywords:** systems biology, information, machine, program, function, dynamical system.

**Éric Fanchon** est chargé de recherche au CNRS, laboratoire TIMC-IMAG (Techniques de l'ingénierie médicale et de la complexité – Informatique, mathématiques et applications, Grenoble). Après avoir travaillé une douzaine d'années aux méthodes de résolution de structure tridimensionnelle de protéines par rayonnement synchrotron, il s'est tourné vers le développement de méthodes formelles issues de l'informatique théorique pour la modélisation en biologie systémique.

Chapitre 14

## Le fléau de la dimension en biologie théorique

### The curse of high dimensionality in theoretical biology

Sylvain LESPINATS

**Résumé.** Plus que dans beaucoup d'autres domaines, les données issues de la biologie (science étudiant un domaine complexe par nature) sont souvent de grande dimension. C'est-à-dire que le nombre de degrés de liberté pour chaque donnée est souvent important. Or, la grande dimension des données est un des éléments qui peut rendre leur analyse extrêmement difficile. Dans ces quelques pages, nous explorerons et analyserons les relations exprimées sous forme de distances entre données. Nous rappellerons les problèmes associés aux données de grande dimension (regroupés sous le terme de « fléau de la dimension ») et nous proposerons des solutions parfois capables de minorer ces problèmes dans le cadre de l'analyse de données biologiques.

**Mots-clés:** analyse de données ; grande dimension ; réduction de dimension ; analyse visuelle.

**Abstract.** More than in many other fields, the biological data often belong to high dimensional data (the dimensionality of the data is the number of freedom degree of items). Unfortunately, the high dimensionality is a feature that can make the data analysis tricky. In the following, we explore and analyse the relationships between data as distances between items. We also describe the problems associated with high dimensional data (the so called curse of dimensionality) and we propose several ideas sometimes able to help when such problems are met.

**Keywords:** Data mining ; high dimension ; dimensionality reduction ; visual analytics.

**Sylvain Lespinats** a soutenu une thèse en bio-informatique à l'Université Paris VI en 2006. Ses travaux portent sur l'analyse de données appliquée à différents domaines, dont la biologie. Il a occupé divers postes de chercheur, aussi bien dans des équipes focalisées sur les mathématiques appliquées que sur la biologie. Il est actuellement mathématicien à l'Institut national de l'énergie solaire (Ines) au Bourget-du-Lac, en Savoie. Il y est membre d'une équipe dont les recherches se donnent pour but de favoriser l'intégration de l'électricité photovoltaïque dans les réseaux.

