



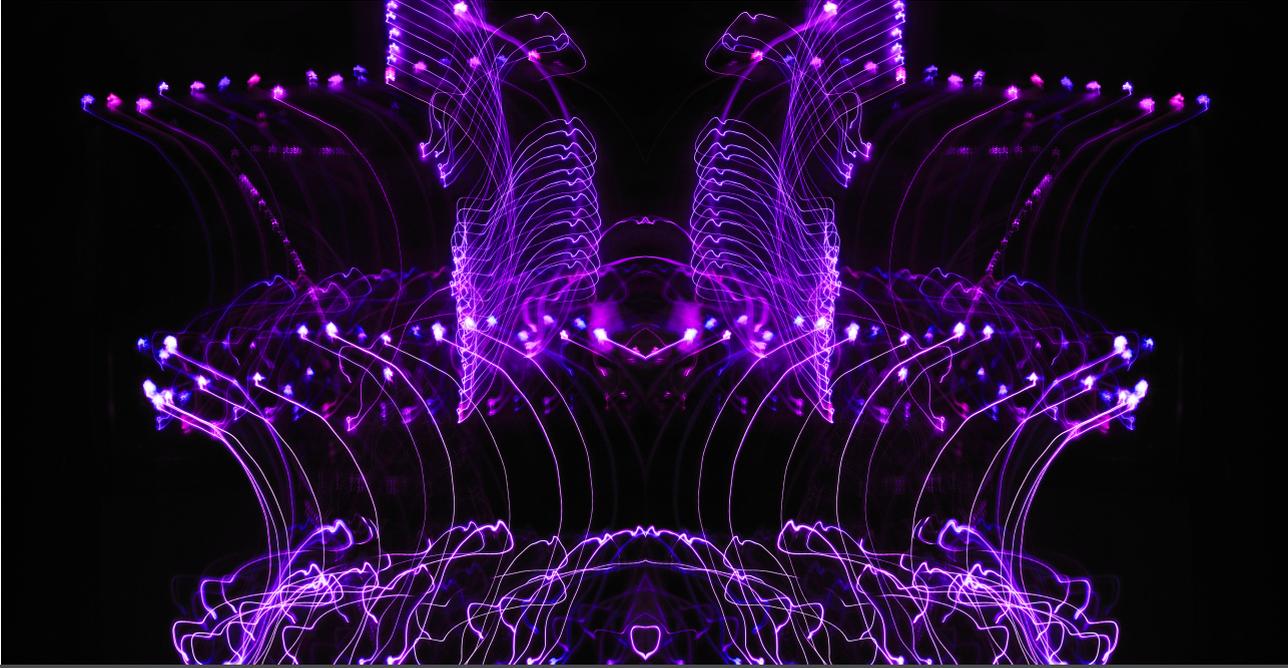
Société  
francophone  
de biologie  
théorique

SOUS LA DIRECTION DE

Nicolas Glade & Angélique Stéphanou

# Le vivant discret et continu

Modes de représentation en biologie théorique



Éditions **Matériologiques**

Collection Sciences & Philosophie  
[materielogiques.com](http://materielogiques.com)



Sous la direction de  
Nicolas Glade & Angélique Stéphanou

# Le vivant entre discret et continu

ÉDITIONS MATÉRIOLOGIQUES  
Collection « Sciences & Philosophie »  
[materiologiques.com](http://materiologiques.com)

Ouvrage publié dans le cadre d'un partenariat avec la  
Société francophone de biologie théorique.

<http://sfbt.imag.fr>

Sous la direction de Nicolas Glade & Angélique Stéphanou,  
*Le vivant entre discret et continu*

eISBN (PDF) : 978-2-919694-23-5

© Éditions Matériologiques, septembre 2013.  
233, rue de Crimée, F-75019 Paris

[materilogiques.com](http://materilogiques.com) / [contact@materilogiques.com](mailto:contact@materilogiques.com)

Conception graphique, maquette, PAO, corrections, photo de couverture :  
Marc Silberstein

DIFFUSION : Editions Matériologiques, Dawson, Numilog, etc.  
Livre disponible en ebook et en impression à la demande.

*If people do not believe that mathematics is simple,  
it is only because they do not realize how complicated life is.*

John von Neumann



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

Nicolas **Glade**<sup>1</sup> & Angélique **Stéphanou**<sup>2</sup>

Cet ouvrage rassemble quatorze chapitres correspondant aux cours donnés à l'école 2012 de la Société francophone de biologie théorique (SFBT) sur le thème de l'expérimentation numérique et des systèmes hybrides comme alternatives efficaces dans la compréhension du vivant<sup>3</sup>. L'idée de cette école et de son sujet est née un an auparavant à l'occasion de l'école d'hiver de la Société française de physique (SFP) au cours d'une discussion animée entre plusieurs participants sur les modèles hybrides (qui introduisent une dose d'événementiel avec des entités discrètes au comportement propre) face à l'approche continue.

Le problème du mode de représentation en biologie théorique n'est en effet pas trivial. L'approche par la modélisation dépend de choix et de contraintes multiples s'imposant au théoricien. Cela dépend notamment de la quantité et de la qualité des connaissances et des données dont il dispose : va-t-on ainsi se diriger vers une approche quantitative ou plutôt phénoménologique ? Quelle échelle de représentation les observations et mesures dont on dispose autorisent-elles ? Cela dépend aussi de ce que l'on veut obtenir de la représentation

---

[1] Université Joseph Fourier, Polytech de Grenoble.

[2] CNRS, TIMC-IMAG, Grenoble.

[3] Thèmes : Expérimentation numérique et systèmes hybrides comme alternatives efficaces dans la compréhension du vivant @.

mathématique et numérique du vivant : représenter fidèlement les observations à partir d'une connaissance très importante du système étudié, expliquer des mécanismes sur la base d'hypothèses testées dans un modèle, imaginer de nouveaux mécanismes et les observer dans des situations simulant *a minima* leur phénoménologie avec des entités numériques dans des environnements artificiels, comme le fait l'expérimentateur quand il commence par observer son système naturel ou chimique avant d'en déterminer les grandeurs et comportements. Enfin, on doit tenir compte des moyens techniques dont on dispose pour modéliser et éventuellement simuler le vivant et de leurs contraintes : outils mathématiques existants et surtout savoir mathématique du modélisateur ; capacité de calcul séquentiel ou parallèle disponible ; langage de programmation employé, habileté à programmer du modélisateur, etc.<sup>4</sup>

Concernant le mode de représentation, à savoir une modélisation dans un formalisme continu fondé sur des équations différentielles décrivant globalement le système (même si des comportements locaux peuvent être pris en compte dans le cadre des équations aux dérivées partielles) ou, à l'autre extrême, l'utilisation d'une collection d'agents aux règles de comportement individuel et local, un certain nombre de questions sont alors posées. Quel contrôle a-t-on sur les paramètres et les règles qui définissent les comportements de ces entités (molécules, cellules, organismes) ? Leur utilisation met le modélisateur face à une difficulté importante qui consiste à s'assurer (en collaboration avec l'expérimentateur, ce qui est un autre problème), en se fondant sur des connaissances solides aux petites échelles, que les entités simulées, à leur niveau de représentation, se comportent avec un certain réalisme physique ou biologique, tout en garantissant le maintien du comportement global (problème de la convergence de l'émergence). Au contraire, l'utilisation d'un formalisme continu fondé sur des équations différentielles (EDO – équations différentielles ordinaires – ou EDP – équations aux dérivées partielles) réduit considérablement le nombre de degrés de liberté (très élevé dans les cas d'une collection d'agents aux comportements individuels). Dans de très nombreux cas,

---

[4] Voir Franck Varenne & Marc Silberstein (dir.), *Modéliser & simuler. Épistémologies et pratiques de la modélisation et de la simulation*, tome 1, éditent Matériologiques, 2013 @. (Ndé.)

## Introduction

les modèles continus s'avèrent très efficaces en biologie théorique, en particulier dans le domaine de la morphogenèse et des systèmes biologiques dynamiques telles les réactions enzymatiques (voir S. Randall Thomas, chapitre 11 : «Modélisation en physiologie») ou l'évolution d'un processus épidémiologique. Jacques Demongeot, chapitre 1 : «Des biomathématiques pour modéliser le vivant», ainsi que Samuel Bernard, chapitre 2 : «Modélisation multi-échelles en biologie», Patrick Amar, chapitre 10 : «Étude comparée de quelques méthodes de simulation de réactions biochimiques» et Stéphanie Portet, chapitre 8 : «Assemblage *in vitro* des filaments intermédiaires» nous en montrent tout le potentiel, en particulier parce qu'on dispose d'outils puissants pour identifier les paramètres et la stabilité des solutions, pour trouver les comportements stationnaires, pour valider les modèles, etc. Ces modèles peuvent rendre compte de comportements variés tels l'accroissement et la conversion de matière, le transport passif ou actif de matière, transport qui peut être isotrope comme anisotrope, la chimiotaxie, etc., mais également tout ce qui relève de la biomécanique. Cependant, l'usage des systèmes d'équations différentielles se restreint souvent à modéliser des systèmes composés d'un grand nombre d'éléments dans lesquels les événements (réactions, transport, etc.) ne sont pas rares. Les fractions de molécules n'ont pas de sens ! Que se passe-t-il lorsque les quantités mises en jeu (quelques protéines ou acides nucléiques, quelques vésicules, un petit coin de membrane, quelques vaisseaux sanguins...) sont très faibles ? Lorsqu'on veut modéliser une petite portion d'espace composée de peu d'éléments ? Les représentations individu-centrées ne sont-elles donc pas plus appropriées pour représenter le vivant, prendre en compte sa complexité et son grain ? Stéphanie Portet montre dans ses modèles d'assemblage du cytosquelette qu'on peut toutefois continuer à utiliser le formalisme continu pour des systèmes mésoscopiques (échelle intermédiaire entre le microscopique et le macroscopique) ; ici dans le cas de la modélisation de l'organisation de solutions de cytokératine. Julien Berro, qui modélise le cytosquelette d'actine entre les échelles microscopique et macroscopique, utilise au contraire une représentation discrète des molécules en solution. Son modèle individu-centré présenté dans le chapitre 7 : «Approches individus-centrées pour l'étude du cytosquelette» permet d'obtenir des simulations très réalistes de l'organisation de l'actine *in vitro* et *in vivo*. Le prix pour obtenir ces résultats a été

une importante et nécessaire moisson d'observations et mesures de ces systèmes à toutes les échelles, observations qu'il a lui-même réalisées. Hugues Berry montre également, dans le chapitre 9: «Modélisation de la diffusion-réaction dans les milieux intracellulaires encombrés», que, pour que la diffusion de particules subcellulaires dans un milieu encombré (ce qui est le cas du milieu intracellulaire) soit bien rendue, on doit passer par une représentation individu-centrée du milieu et des particules.

L'approche computationnelle, principalement centrée sur les éléments du système naturel étudié (on parlera d'approche individu-centrée ou de systèmes multi-agents), bien qu'elle ait fait une apparition précoce avec les réseaux d'automates et les automates cellulaires, dont une utilisation sous la forme de CML (*Coupled Map Lattice*), est présentée par Arnaud Chauvière, Haralampos Hatzikirou, Marco Tektonidis, Andreas Deutsch, dans le 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», n'était encore que peu développée en biologie jusqu'à il y a une dizaine d'années, essentiellement à cause des limitations imposées par les capacités de calcul des ordinateurs. Aujourd'hui, la puissance de calcul des machines (une seule carte graphique contient des milliers d'unités de calcul parallèles) permet enfin de libérer tout le potentiel des modèles computationnels qui n'ont plus cessé d'envahir le terrain. Le risque est de céder à la facilité apparente: il semble en effet plus aisé de définir des règles de décision que de mettre les phénomènes en équations! Le modélisateur est aussi contraint à une perte de contrôle: il n'est plus forcément possible de prédire l'issue d'une simulation. Cette approche présente cependant un avantage indéniable: elle met le théoricien dans la peau de l'expérimentateur (du physicien, du biochimiste, du biologiste, etc.). L'expérimentation numérique, si elle est correctement menée, relève de la recherche: une ou plusieurs questions sont posées pour essayer de comprendre un mécanisme; le numéricien imagine un monde théorique plus ou moins proche ou inspiré d'un monde réel et le simule; de cette expérience, il fait des observations micro et macroscopiques et, à partir de ces observations, infère des modèles. Il en tire des enseignements et de nouvelles questions (ce que, souvent, l'unique utilisation des mathématiques ne permet pas). Si l'on remplace les mots «numérique» et «numéricien» par «bio-

## Introduction

logie» et «biologiste», on comprend aisément en quoi cette approche est pertinente pour qui étudie le vivant. Jean-Philippe Rennard fait d'ailleurs remarquer qu'il faudra dans les années à venir des biologistes d'un nouveau genre capables d'identifier les nouvelles formes de vie (dont les organismes ne sont pas forcément formés d'éléments contigus) et de métabolismes qui verront le jour dans les systèmes de vie artificielle et de comprendre la façon dont elles fonctionnent<sup>5</sup>. Certes, cette approche est difficilement contrôlable mais elle ne l'est pas davantage que la biologie qui navigue souvent à vue, en tout cas au début d'une étude, lorsque la qualité ou la quantité de données est insuffisante pour que le biologiste entame sa compréhension des processus à l'œuvre dans le système étudié. De plus, la biologie ne relève pas de la physique qui s'attaque souvent à des systèmes plus élémentaires. Son «exploration» soulève bien plus de questions qu'elle n'apporte de réponses. Ce dernier point est peut-être ce qui caractérise le mieux cette approche. Christopher Langton pensait effectivement que ces approches permettraient de ne pas se limiter à une instance unique de la vie et, ce faisant, permettraient aux «binologistes», biologistes du monde binaire, de réfléchir à ce qu'est le vivant et à ses principes fondamentaux. C'est la capacité d'exploration de ces approches qui rend leur apport indispensable à la biologie théorique. Dror G. Feitelson dans son appel «Experimental computer science: the need for a cultural change»<sup>6</sup> décrit bien l'importance de cette approche pour comprendre le vivant et pose la question du modèle explicatif face à l'expérimentation numérique. Ainsi, comme nous le montrent Pascal Ballet, Alain Pothet, Gradimir Misevic, Anne Jeannin-Girardon, Alexandra Fronville, Vincent Rodin, chapitre 6: «Une approche multi-agent pour la simulation en biologie cellulaire», dans ces expériences de biologie numérique on explore plusieurs concepts par des simulations, notamment en jouant sur des variations de paramètres de façon à mettre en évidence des comportements remarquables; de ces expériences répétées, on peut faire émerger une statistique. En outre, ces approches très intuitives sont particulièrement adaptées à

---

[5] Jean-Philippe Rennard, *Vie artificielle*, Vuibert, 2002.

[6] School of Computer Science and Engineering, The Hebrew University of Jerusalem 91904 Jerusalem, Israel. Version du 3 décembre 2006 @.

l'enseignement des concepts de la biologie théorique et soulèvent la question des enseignements en biologie théorique au XXI<sup>e</sup> siècle.

Les futurs chercheurs en biologie théorique devront accepter les compromis évoqués au travers de ces chapitres. Il est en effet indéniable qu'aujourd'hui, la biologie théorique ne se limite plus à la seule approche mathématique. Les observations se font à différents niveaux et les modèles qui en sortent sont inévitablement la fusion de représentations macro et microscopiques, les unes par un formalisme continu (global), les autres, apportant un grain fin dans le modèle avec un formalisme discret, centré sur l'individu. Ce sont ces approches hybrides qui mêlent la puissance mathématique et le contrôle des équations différentielles à la capacité exploratoire et la richesse de comportements qui caractérise les systèmes naturels. La citation suivante tirée de l'introduction de l'œuvre de D'Arcy Thompson<sup>7</sup>, considéré comme le premier biomathématicien, est déjà une proposition en ce sens : *«Even now the zoologist has scarcely begun to dream of defining in mathematical language even the simplest organic forms. [...] He has the help of many fascinating theories within the bounds of his own science, which, though a little lacking in precision, serve the purpose of ordering his thoughts and of suggesting new objects of enquiry.»* Dans ces approches, le système macroscopique est vu comme composé d'une collection d'éléments autonomes (particules subcellulaires, cellules, etc.) mais certains aspects comme la mécanique interne des cellules (voir Emmanuel Promayon dans le chapitre 5 : «Modéliser les cellules comme des objets déformables 3D couplant biomécanique et chimie») ou des cinétiques biochimiques (voir Vitaly Volpert, Nikolai Bessonov, Nathalie Eymard, Alen Tosenberger, chapitre 3 : «Modèle multi-échelle de la dynamique cellulaire») sont prises en charge par des équations continues.

On terminera cet avant-propos en soulignant que les systèmes naturels sont beaux ! Ils suscitent souvent de notre part une émotion qui nous pousse à les comprendre. On cherche à identifier la raison de leur beauté, de leur perfection ou au contraire l'importance de leurs imperfections. On cherche aussi à les reproduire, à les contrôler et à les utiliser. Serge Dassault disait : «Un avion volera bien s'il

---

[7] D'Arcy Wentworth Thompson, *On Growth and Form*, Cambridge University Press, 1917 @.

## Introduction

est beau.» Bernard Moitessier, navigateur solitaire célèbre dans les années 1960, disait la même chose de son bateau *Joshua*. Il y a bien plus longtemps encore, José de Echegaray, dans son discours d'investiture à l'Académie royale des sciences d'Espagne en 1866 disait : «La beauté ! Ce qu'elle est, nous ne le savons pas pour l'instant avec certitude [mathématique] ; peut-être ne le saurons-nous jamais. [Nous savons] seulement que la beauté est quelque chose qui existe, qui palpita dans la nature et qui, comme la vague qui s'échoue sur la plage, finit en écume.»<sup>8</sup> On sait maintenant modéliser efficacement un avion ou un bateau et leur comportement. On sait prévoir par des approches *bottom-up* ce qui les fera bien fonctionner et ceci est bien décrit par des équations de la dynamique des fluides. Ces systèmes sont simples et il n'est pas très compliqué de partir des lois de la physique pour en déduire leur comportement. Mais un système vivant ? On peut souhaiter, bien entendu, comme dans le cas de l'avion ou du navire, donner les grandes lignes de ce qui permet au système de fonctionner, c'est-à-dire de comprendre les mécanismes majeurs qui le gouvernent par des équations le décrivant dans sa globalité, mais comment représenter sa complexité, sa beauté, sa finesse, sans l'avoir longuement observé avant et s'en être émerveillé un instant ? Comment comprendre ce qui guide finement ses repliements, ses expressions ? Peut-être devrait-on davantage se laisser guider par la beauté des systèmes vivants et ce qu'elle inspire. Il faudrait en effet pouvoir dire : «Ce système est vivant parce qu'il est beau, parce qu'il paraît aussi riche, aussi détaillé, aussi actif qu'un système vivant !» C'est ce qu'ont fait Richard Dawkins puis Aristid Lindenmeyer lorsqu'ils proposèrent respectivement les biomorphes et les L-systèmes<sup>9</sup> qui n'ont *a priori* de vivant que la ressemblance des morphologies générées avec certains êtres vivants. Pourtant, ayant obtenu des caricatures d'êtres vivants, ils ont tiré des enseignements sur les mécanismes de l'évolution de leurs expériences de biomorphie. Alan Turing, le grand mathématicien que l'on connaît dans notre communauté par

---

[8] « *j La belleza ! Lo que es no lo sabemos por ahora con certidumbre matemática ; quizá no lo sepamos nunca ; pero que la belleza es algo, que existe, que palpita en la naturaleza, y que, así como la ola que llega a la playa rompe en espuma.* »

[9] Voir notamment Przemyslaw Prusinkiewicz & Aristid Lindenmayer, *The Algorithmic Beauty of Plants* [1990], ebook 2004 @. (Ndé.)

son article fondateur sur la morphogénèse<sup>10</sup>, y a écrit un paragraphe sur l'hydre marine. Il en détaille si bien la morphologie qu'on imagine sans peine la façon dont se forme cet animal. Pourtant, ce père de la morphogénèse n'a pas jugé opportun d'employer les mathématiques pour le décrire. De même, Turing, sans avoir simulé aucun motif de réaction-diffusion, ce qui serait d'une facilité déconcertante de nos jours, visualisait mentalement ces motifs puis les décrivait. Il a fait de même pour les motifs du tournesol. S'inspirant de la beauté de ces formes, Turing trouvait les équations appropriées; il ne travaillait pas en « émergence », mais de manière bio-inspirée. Ainsi, la biologie théorique, c'est aussi la compréhension phénoménologique du vivant, de l'information qu'il contient (voir Sylvain Lespinats, chapitre 14: « Le fléau de la dimension en biologie théorique »), de son fonctionnement partiellement comparable à une machine (Éric Fanchon, chapitre 13: « La vie, les machines, l'information et les systèmes dynamiques »), de son organisation et des processus morphogénétiques qui la guident (Pierre Baconnier, chapitre 12: « Fractales, chaos et complexité en physiologie. À propos de la physiologie de la respiration chez les mammifères »), une compréhension qui passe par l'expérience que l'on a du vivant et qui ne se limite pas au savoir mathématique ou informatique. Dennis Bray écrit: « [...] *naïve natural history observation* [...] *is deeply unfashionable today. You should find it difficult to get a research grant to study the morphology and behavior of protozoa for its own sake. But a century ago it was cutting-edge science.* »<sup>11</sup> Peut-être que l'enseignement de la biologie théorique que nous devrions promouvoir, avant même l'acquisition de connaissances mathématiques ou de savoir-faire informatiques pour encoder le vivant ou le mettre en équations, doit finalement commencer par l'observation du vivant sous toutes ses formes, biologiques et numériques.

Les quatorze chapitres qui composent cet ouvrage sont organisés comme suit: le chapitre 1 est un chapitre introductif à la modélisation du vivant et donne une vision de la richesse de ses thèmes; les chapitres 2 et 3 entrent dans le vif du sujet avec la présentation de problèmes multi-échelles qui ont particulièrement motivé le développement des approches hybrides; les chapitres 4, 5, 6 et 7 présentent une

---

[10] « The chemical basis of morphogenesis », *Phil. Trans. Roy. Soc. B*, 237, 1952 @.

[11] *Wetware: A computer in every living cell*, Yale University Press, 2009.

variété d'approches discrètes dont celles plus spécifiquement individuelle (chapitres 6 et 7). Le chapitre 8 fait écho au chapitre 7 puisqu'il s'agit à nouveau de modéliser le cytosquelette de la cellule, mais cette fois par un modèle plus continu. Le chapitre 9 montre également un cas où la formulation classiquement continue du problème de diffusion-réaction se trouve contrariée. Les chapitres 10 et 11 s'intéressent respectivement aux réseaux de réactions biochimiques et aux réseaux de régulation en physiologie et montrent les différents moyens pour les modéliser. Le chapitre 12 fait une douce transition de la physiologie à la morphogenèse. Enfin les chapitres 13 et 14 ont été choisis pour clore cet ouvrage en raison des questionnements qu'ils suscitent, servant ainsi de tremplin à tous ceux qui souhaitent explorer le vaste champ de la biologie théorique.

Juin 2013

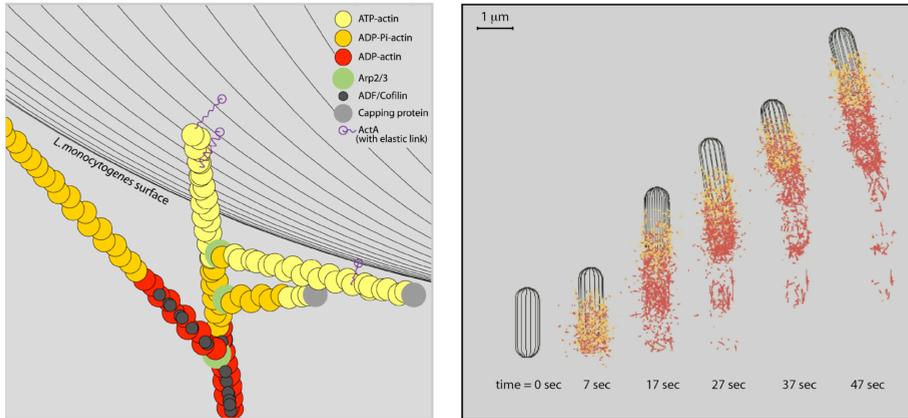


FIGURE 8. Simulation de la motilité de la bactérie *Listeria monocytogenes* par l'intermédiaire d'un réseau de filaments d'actine branchés par le complexe Arp2/3. (Adaptée de J.B. Alberts & G.M. Odell, "In silico reconstitution of *Listeria* propulsion exhibits nanosaltation", *PLoS Biol.*, 2(12), 2004, p. e4112.)

Les mécanismes de production de forces sont restés pendant longtemps mal expliqués, le modèle de cliquet brownien étant nécessaire, mais pas suffisant. Plusieurs modèles considérant le réseau d'actine comme un milieu viscoélastique continu ont été proposés,<sup>17</sup> mais certains aspects restaient toujours inexpliqués.

En 2004, Alberts et Odell ont développé le premier modèle individu-centré pour simuler les mouvements de la bactérie *Listeria monocytogenes* (figure 8). Ce modèle prend en compte toutes les sous-unités à l'intérieur des filaments, leur mécanique ainsi que leur interaction avec la surface de la bactérie selon le modèle du cliquet brownien avec attachement. Ce modèle a permis de mieux comprendre l'organisation des filaments et leur capacité à pousser la bactérie de façon assez réaliste.

Plus récemment, afin de modéliser la motilité de billes recouvertes de l'activateur ActA, Dayel *et al.*<sup>18</sup> ont développé un modèle individu-

[17] D. Vavylonis, Q. Yang & B. O'Shaughnessy, "Actin polymerization kinetics, cap structure, and fluctuations", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(24), 2005, p. 8543-8548 @; E.B. Stukalin & A.B. Kolomeisky, "ATP hydrolysis stimulates large length fluctuations in single actin filaments", *Biophys. J.*, 90(8), 2006, p. 2673-2685 @.

[18] M. Dayel *et al.*, "In silico reconstitution of actin-based symmetry breaking and motility", *PLoS Biol.*, 7(9), 2009, p. e1000201 @.

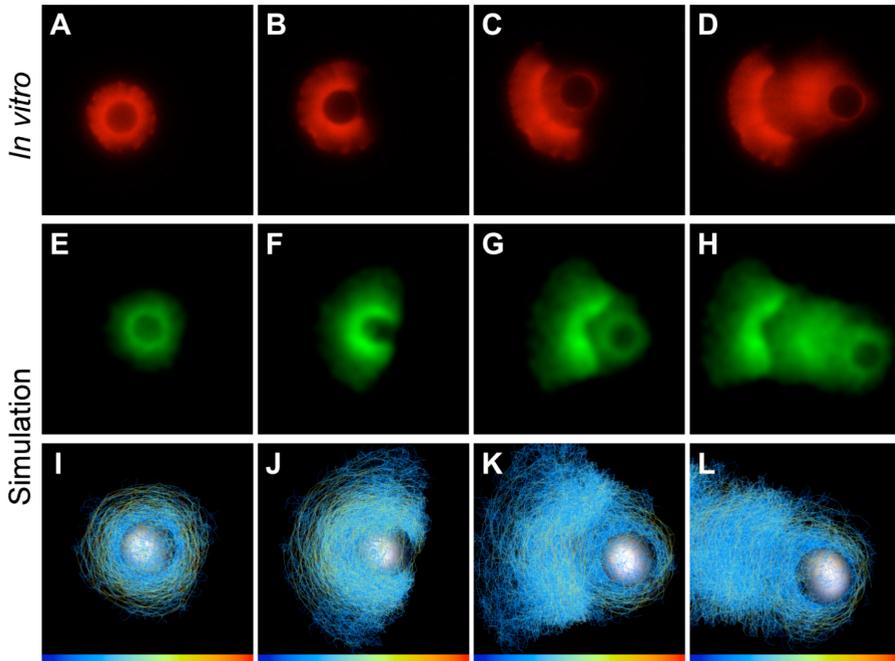


FIGURE 9. Distribution des filaments d'actine autour d'une bille. (A-D) Données expérimentales. (E-H) Fluorescence équivalente obtenue à partir des données simulées. (I-L) Organisation microscopique des filaments lors de la simulation. Première colonne : début de la polymérisation de l'actine autour de la bille ; le réseau d'actine est homogène. Deuxième colonne, rupture de symétrie et relaxation du réseau d'un côté de la bille. Troisième et quatrième colonnes, motilité de la bille, poussée par l'élasticité du réseau de filaments d'actine. (Adapté de Dayel *et al.*, "In silico reconstitution of actin-based symmetry breaking and motility", *PLoS Biol*, 7(9), 2009, p. e1000201.)

centré hybride, détaillé au niveau de la sous-unité pour étudier la polymérisation et les contacts des filaments à la surface de la bille, et avec un niveau de détail moindre pour modéliser les propriétés élastiques du réseau de filaments à une certaine distance de la bille. Ainsi, les filaments sont nucléés autour de la bille et se retrouvent incorporés dans un réseau de filaments élastiques modélisé de façon moins réaliste (mais avec des propriétés élastiques équivalentes) lorsqu'ils s'éloignent de la bille. Ce modèle a permis de comprendre avec précision les mécanismes de rupture de symétrie qui créent une direction privilégiée pour le déplacement de la bille (**figure 9**). Les détails de ce modèle ont aussi permis de mieux comprendre comment