

INTRODUCTION, Nicolas Glade & Angélique Stéphanou, *Le critique et le chaotique, essences de l'adaptabilité et de la robustesse du vivant*

**Nicolas Glade** est maître de conférence 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 post-doctorat (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, écosystème dont l'étude des trail systems et celle des échanges d'information dans les milieux dilués. Il a codirigé en 2013 aux Editions Matériologiques le livre *Le vivant discret et continu. Modes de représentation en biologie théorique*.

**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 Ecosse. Elle a ensuite effectué un postdoc à l'Université Heriot-Watt d'Edimbourg 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. Elle a codirigé en 2013 aux Editions Matériologiques le livre *Le vivant discret et continu. Modes de représentation en biologie théorique*.

CHAPITRE 1, Franck Varenne, *Diversité des biologies théoriques face aux complexités du vivant (The diversity of Theoretical biologies facing the complexities of life)*

**Franck Varenne** est maître de conférences en philosophie des sciences à l'Université de Rouen et chercheur au Gemass (UMR 8598 – CNRS/Paris Sorbonne). Ses recherches portent sur l'épistémologie des modèles et des simulations. Il a notamment publié *Du modèle à la simulation informatique* (Vrin, 2007), *Qu'est-ce que l'informatique?* (Vrin, 2009), *Formaliser le vivant: lois, théories, modèles?* (Hermann, 2010), *Modéliser le social* (Dunod, 2011) et *Théorie, réalité, modèle* (Editions Matériologiques, 2012). Il a également publié dans de nombreuses revues, dont *Simulation*, *Acta Biotheoretica*, *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*, *Natures Sciences Sociétés* et la *Revue d'Histoire des Sciences*. Il a codirigé les collectifs *Modéliser & simuler. Épistémologies et pratiques de la modélisation et de la simulation*, tome 1 (2013) et tome 2 (2014) aux Editions Matériologiques, maison d'édition au sein de laquelle il dirige la collection «Modélisations, Simulations, Systèmes complexes».

**Résumé.** Ce chapitre se propose de dégager l'esprit qui animait certaines des œuvres sources qui peuvent aujourd'hui aider à comprendre la variété des bio-

logies théoriques et des approches par modèles théoriques dans l'étude des phénomènes du vivant, en particulier dans l'étude des phénomènes de croissance et de morphogenèse. Remontant aux travaux de d'Arcy Thompson, Lotka, Woodger, Rashevsky et Rosen, ce chapitre sera de nature principalement historique, épistémologique et comparative. Les questions directrices en seront les suivantes : dans quelle mesure peut-on parler d'une diversité de biologies mathématiques, de biophysiques et de biologies théoriques ? Quel est le problème fondamental que doit s'attacher à résoudre toute approche de biologie théorique ? Comment chacune de ces approches a-t-elle conçu – et conçoit-elle encore – les complexités du vivant et, conséquemment, le rôle de la théorisation et de la modélisation face à ces complexités ?

**Abstract.** Unraveling the specific spirit which animated some seminal works in the first half of the twentieth century could increase our understanding of the contemporary diversity of theoretical biologies and, more generally, of the biological studies which are based on theoretical models, especially as far as growth and morphogenesis are concerned. Going back to the main epistemological ideas of d'Arcy Thompson, Lotka, Woodger, Rashevsky and Rosen, this chapter follows a historical, epistemological but also comparative line. Its guiding questions are the following: to what extent can one say that there was and there still exists a diversity of mathematical biologies, but also a diversity of biophysics and theoretical biologies? In what precise terms nonetheless can we formulate the core problem that all theoretical biologies have to solve - whatever their diversity? How each of these diverse approaches leads us to conceive the nature of the complexities of life? And, how accordingly, does each one lead us to think the epistemic role of theorizing and modeling once it has assumed for itself the very nature and origin of these complexities?

CHAPITRE 2, Maël Montévil, *Changements de symétrie, criticité et aléatoire : mathématiques et objectivation du vivant* (Symmetry changes, criticality and randomness. Mathematics and objectivation in biology)

**Maël Montévil** est chercheur postdoctoral, actuellement au laboratoire MSC (Matière et systèmes complexes, financement Labex Who Am I?). Il a effectué sa thèse sous la direction de Giuseppe Longo à l'ENS en travaillant sur les fondements théoriques de la biologie des systèmes et repris ses résultats principaux dans *Perspectives on Organisms: Biological time, symmetries and singularities* (Springer, 2014). Il a ensuite effectué un séjour postdoctoral à Tufts University School of Medicine sur la morphogenèse de l'épithélium mammaire *in vitro* et *in vivo* ainsi qu'un second séjour à l'IHPST (Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques) sur les principes de l'organisation biologique.

**Résumé.** Ce texte présente un modèle pour le temps biologique ainsi qu'un certain nombre d'idées plus générales sur l'articulation entre mathématiques et objets biologiques, fondées sur des propositions théoriques. Nous décrivons d'abord un modèle géométrisant le temps des mammifères, basé en partie sur la notion d'allométrie. Ce modèle permet de mettre en évidence la structure de la variabilité des rythmes biologiques et de discriminer cas sains et cas pathologiques. Nous utilisons cet exemple pour illustrer les principes permettant la mathématisation. Nous discutons comment s'articulent mathématiques et définition théorique des objets physiques. Nous mettons en particulier l'accent sur le rôle que jouent les symétries théoriques pour justifier ces définitions, tant au niveau

de la constitution d'un espace de description que de l'obtention d'équations déterminant la trajectoire suivie par un objet. Nous abordons aussi les transitions de phases comme situations paradigmatiques où les symétries d'un système changent. Ceci nous amène à proposer que les objets biologiques (organismes, cellules) sont caractérisés par une instabilité de leurs symétries théoriques. Les objets prennent alors un sens différent de celui qu'ils ont en physique : ils font preuve de variabilité et sont fondamentalement historiques. Ceci n'empêche pas la présence d'éléments de stabilité chez le vivant, mais les symétries biologiques prennent un sens différent des symétries fondamentales de la physique.

**Abstract.** This text presents a model for biological time and more general ideas on the articulation between mathematics and biological phenomena, in association with theoretical proposals. We describe first a geometrization of the temporal organization of mammals, on the basis, in particular, of the notion of allometry. This model allows exploring the variability of biological rhythms and discriminating between healthy and several pathological cases. We also use this example to discuss the principles which are used for the mathematization. Then, we discuss the articulation between mathematics and the theoretical definition of physical objects. We emphasize the role of symmetries in order to justify these definitions, both at the level of the description space and at the level of the equations which entail the trajectory of a system. We also discuss the case of phase transitions where a symmetry change corresponds to a change of behavior of the system. This leads us to propose that biological objects (cells, organisms...) have unstable theoretical symmetries. Then the objects have different features : they exhibit variability and are fundamentally historical. It does not imply that there would not exist elements of stability in biological systems, but they have a different meaning than in physics.

CHAPITRE 3, Jacques Demongeot, *De la stabilité des systèmes dynamiques modèles du vivant (Stability of dynamical systems models of life)*

**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'Ecole 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, 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).

**Résumé.** Les réseaux de régulation des systèmes vivants, qu'ils soient génétiques, métaboliques, neuronaux ou physiologiques, ont émergé d'une longue évolution, durant laquelle ils ont subi la sélection darwinienne. Ils présentent donc des propriétés d'optimalité souvent liées aux notions de stabilité et de robustesse. Nous définissons ces notions dans le cadre mathématique le plus général. Nous donnons ensuite des exemples de systèmes réels possédant ou non ces propriétés. Puis, nous focalisons notre étude sur des molécules régulatrices de la vie cellu-



lares fondamentales, les petits ARN. Par exemple, les microARN ont été découverts dans le génome nucléaire non codant. Ils inhibent en partie d'une manière non spécifique la transcription de nombreux gènes, et ce «bruit inhibiteur» correspondant interactions des réseaux de régulation génétique les plus faibles d'être réellement efficaces. De ce fait, les micro-ARN contrôlent le nombre d'attracteurs des réseaux de régulation, par exemple en les forçant souvent à n'avoir qu'un ou deux comportements possibles pour remplir une fonction cellulaire précise (en identifiant un attracteur de réseau avec un état de cellule différenciée bien précis). Plus précisément, les micro-ARN ont une grande influence sur l'horloge chromatinienne, qui assure la mise à jour des réseaux de régulation génétique. Nous analysons cette influence, ainsi que son impact sur des fonctions importantes comme le contrôle i) du cycle cellulaire, ii) des défenses d'un hôte contre des agents pathogènes comme les virus, et iii) du maintien de l'homéostasie du métabolisme énergétique. Dans ce dernier cas, nous montrons le rôle des 2 types de micro-ARN, tous deux impliqués dans le contrôle du génome mitochondrial : i) les micro-ARN nucléaires, appelés mitoMirs, qui inhibent les gènes mitochondriaux et ii) les micro-ARN mitochondriaux putatifs situés dans la partie non codante du génome mitochondrial, qui inhibent le fonctionnement des ARN de transfert (ARNt). Nous montrons l'implication complexe de micro-ARN dans la fonction régulatrice de la protéine p53, omniprésente dans le contrôle du cycle cellulaire, la respiration cellulaire et la cancérogènes, puis discutons l'influence des micro-ARN sur l'architecture générale des réseaux de régulation génétique et l'augmentation de leur robustesse au cours de l'évolution.

**Abstract.** Regulation networks of living systems, whether they are genetic, metabolic, neuronal or physiologic, have emerged from a long evolution, during which they were subjected to the darwinian selection. They consequently present some properties of optimality often linked to the notions of stability and of robustness. We define these notions in the most general mathematical framework. We then give examples of real systems having or not these properties. Then we focus our study on molecules regulating the fundamental cell life, the small RNAs. For example, the microRNAs were discovered in the non-coding nuclear genome. They inhibit in part and in a non-specific manner, the transcription of numerous genes and this corresponding "inhibiting noise" prevents the weakest genetic networks to be really efficient. Consequently, microRNAs control the number of attractors of regulation networks, for example by forcing them to have at most one or two possible behaviours to fulfil a precise cellular function (by identifying a network attractor with a precise and well differentiated cell state). More precisely, microRNAs have a great influence on the chromatinian clock, which ensures the update of genetic regulation networks. We analyse this influence, as well as its impact on important functions such as the control of i) the cell cycle, ii) defence of the host agaisnt pathological agents such as virus, and iii) maintenance of the homeostasis of energetic metabolism. In this last case, we show the role of two types of microRNAs, both involved in the control of the mitochondrial network: i) the nuclear microRNAs, called mitoMirs, that inhibit mitochondrial genes and ii) the putative mitochondrial microRNAs located in the non-coding part of the mitochondrial genome, that inhibit the functioning of transfer RNAs (tRNAsp). We show the complex implication of microRNAs in the regulation function of the p53 protein, which is ubiquitous in the control of the cell cycle,



cellular breathing and carcinogenesis and discuss the influence of microRNAs on the general architecture of genetic regulation networks and the increase of their robustness during evolution.

CHAPITRE 4, Jean-Pierre Françoise & Marion Lahutte-Auboin, *Systèmes multi-échelles impulsions au voisinage de leur courbe critique*

**Jean-Pierre Françoise** est un mathématicien français né à Grenoble en 1953. Ses travaux portent sur la théorie des bifurcations et ses applications. Chercheur au CNRS de 1977 à 1990, il est professeur de mathématiques à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC) depuis 1990. Il appartient au Laboratoire Jacques-Louis Lions (LJLL) et il est *associate researcher* à l'Inria. Il a été membre du CNU (25<sup>e</sup> section), du comité scientifique de l'ACI «Nouvelles technologies pour la santé», de la commission scientifique sectorielle de l'IRD. Il a été membre du CA de plusieurs sociétés savantes (Société mathématique de France, European Mathematical Society). Il est actuellement président de la Société francophone de biologie théorique (SFBT).

**Marion Lahutte-Auboin** est médecin radiologue, exerçant à l'HIA du Val-de-Grâce depuis 2009, spécialisée dans le domaine de la neuroradiologie et professeur agrégé du Val-de-Grâce. Ses travaux de thèse de mathématique ont porté sur la modélisation du métabolisme énergétique cérébral, par réduction de modèle et approche multi-échelle. Elle collabore avec le laboratoire Jacques-Louis Lions, ULR 7598, Paris 6, avec Jean-Pierre Françoise.

**Résumé.** L'objet de ce chapitre est de présenter les outils mathématiques développés récemment pour donner une analyse d'un système dynamique introduit par A. Aubert, R. Costalat, L. Pellerin et P. Magistretti. Ces travaux furent réalisés, dans le cadre de la thèse de sciences de M. Lahutte-Auboin présentée à l'Université Pierre et Marie Curie en collaboration avec Robert Costalat et Rémy Guillevin. L'idée centrale de la modélisation est de développer l'analyse asymptotique des systèmes lents-rapides. On peut ainsi donner une interprétation de l'expérience de Hu et Wilson, portant sur l'unité fonctionnelle tripartite «neurone-astrocyte-vasculaire» et les échanges de lactate, fondée sur l'étude de la courbe critique et son attractivité. On peut aussi démontrer l'existence d'un accrochage de fréquences en présence d'un train de stimulations répétées.

**Abstract.** This chapter displays the mathematical tools developed recently to investigate the dynamical system introduced by A. Aubert, R. Costalat, L. Pellerin et P. Magistretti. These contributions were done in the preparation of the thesis of M. Lahutte-Auboin presented at the Université Pierre et Marie Curie in collaboration with Robert Costalat and Rémy Guillevin. The key tool is the asymptotic analysis of fast-slow systems. This provides a nice setting to interpret geometrically the result of the experiment of Hu et Wilson bearing on lactate exchanges within the tripartite functional unit «neuron-astrocyte-vascular». Existence of a frequency locking induced by a sequence of periodic stimulations is proved.

CHAPITRE 5, Arnaud Chauvière & Fernando Peruani, *Auto-organisation et agrégation cellulaire sans chimiotactisme: instabilités, ordres et désordre associés à la densité*

**Arnaud Chauvière** est MCU 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.

**Fernando Peruani** est MCU à l'Université Nice Sophia Antipolis et fait partie du laboratoire Dieudonné depuis 2011. Après une thèse en physique théorique soutenue en 2008 (Max Planck Institute for the Physics of Complex Systems, Allemagne), il se focalise sur plusieurs aspects de la matière active et travaille sur la modélisation mathématique de divers systèmes biologiques tels que l'auto-organisation bactérienne, le mouvement collectif et la prise de décision chez les animaux grégaires comme les moutons, ainsi que la conception, la description et l'étude de matériaux biomimétiques.

**Résumé.** L'auto-organisation et, en particulier, l'agrégation d'individus dans l'espace est un phénomène omniprésent dans la nature. On l'observe à toutes les échelles : allant des volées d'oiseaux, en passant par les colonies de bactéries, à l'auto-organisation du cytosquelette à l'intérieur des cellules. On trouve, en particulier, des manifestations de cette auto-organisation dans les colonies bactériennes, la formation de tissus, dans l'embryogenèse et dans la croissance de tumeurs, pour ne citer que ces quelques exemples. D'un point de vue de la physique, ces systèmes peuvent être regroupés dans la catégorie des systèmes de particules auto-propulsées pour lesquels la quantité de mouvement n'est typiquement pas conservée. Ces systèmes sont très souvent hors équilibre et l'absence de lois de conservation permet d'observer tout un panel de structures auto-organisées dont la formation peut-être étudiées par une analyse de stabilité des solutions résultant d'une description macroscopique (continue) du système. Dans ce chapitre, nous nous intéressons aux mécanismes nécessaires au mouvement collectif et à la formation d'agrégats au sein d'une colonie cellulaire. Nous allons montrer que la communication cellulaire *via* le chimiotactisme, traditionnellement identifiée comme le mécanisme de base de la formation de toute structure complexe, n'est pas nécessaire aux processus d'auto-organisation et d'agrégation. Nous présenterons plusieurs modèles de complexité variables et développés par les auteurs de ce chapitre, dont la finalité commune est de proposer une régulation locale du mouvement par la densité de cellules comme mécanisme d'agrégation sans chimiotactisme.

**Abstract.** Self-organization and clustering are ubiquitous phenomena in living systems. They are observed at all scales, from bird flocks to bacterial colonies, including cell cytoskeleton self-organization. There is a wide range of such kind of self-organized biological processes : bacterial colonies, tissue formation, embryogenesis and tumor growth, to cite only a few examples. From a Physics point of view, these systems can be categorized as self-propelled particles that do not conserve momentum and are mostly out of equilibrium. In these systems, the absence of conservation laws allows for the emergence of a large variety of self-organized structures, which can be studied by stability analysis of the corresponding macroscopic system descriptions. In this chapter, we are interested in the study of mechanisms associated with collective motion and cluster formation of cellular colonies. We aim at showing that intercellular communication by chemotaxis, which is usually identified as the base process leading to the formation of any complex structure, is not required to observe self-organization and clustering. We present several models all showing that cell movement



regulated by the local cell density is an alternative to chemotaxis in order to observe cell clustering.

CHAPITRE 6, Bertrand Caré, Amanda Lo Van, Hugues Berry, Hédi Soula, *Signalisation sous contraintes spatiales. Conséquences sur les conditions de stabilité et de bifurcation*

**Amanda Lo Van** est actuellement en doctorat à l'Insa (Institut national des sciences appliquées) de Lyon, plus spécifiquement en double diplôme en partenariat avec l'Université de Tohoku à Sendai, au Japon. Elle a obtenu un diplôme d'ingénieur INSA en biosciences en 2013 et a obtenu en parallèle un master recherche en informatique (intelligence artificielle). Dans le cadre de ce master, elle a effectué un stage de cinq mois au sein de l'équipe Beagle de l'Inria (Institut national de recherche en informatique et automatique) à Lyon, sous la supervision de Hugues Berry et d'Hédi Soula. Ce stage concernait un projet de modélisation informatique de prise en compte de l'espace dans des réactions biochimiques intracellulaires (Répressilator entre autres). Elle étudie actuellement les effets d'une supplémentation d'acide gras sur le cerveau, son travail étant plus axé sur la biochimie et les neurosciences expérimentales.

**Bertrand Caré** est chercheur en biophysique. Initialement ingénieur en bioinformatique et modélisation de l'Institut national des sciences appliquées de Lyon, il a obtenu un doctorat en informatique à Lyon en 2012 au sein d'une collaboration entre le Laboratoire d'informatique en image et systèmes d'information (Liris), l'équipe Beagle de l'Inria, et le laboratoire Inserm Cardiovasculaire, métabolisme, diabète et nutrition. Il est depuis 2013 membre de l'équipe Modélisation multi-échelles de la matière vivante, du Laboratoire de physique théorique de la matière condensée, à Paris. Il crée des modèles informatiques dans le but de comprendre l'influence de la géométrie, de la distribution spatiale et des propriétés dynamiques des molécules biologiques sur les processus cellulaires, ainsi que leurs conséquences fonctionnelles.

**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.

**Hédi Soula** est enseignant-chercheur à l'Insa de Lyon au département Biosciences. Il a obtenu un doctorat en robotique mobile et l'agrégation de mathématiques mais son principal centre d'intérêt est la modélisation en biologie. De la membrane cellulaire au réseau social, il travaille sur modèles dynamiques et stochastiques capables de comprendre et de prédire certains systèmes biologiques complexes.



**Résumé.** La modélisation traditionnelle de la signalisation cellulaire a suivi le paradigme posé par la chimie : les réactions catalytiques ont lieu dans un espace homogène – le réacteur – pour un système parfaitement mélangé et dont les constantes de diffusion sont très grandes par rapport aux autres paramètres du système. Ces hypothèses appliquées à la cellule vivante ne sont plus nécessairement correctes : la cellule n'est pas un milieu homogène elle possède des domaines de concentrations variables. Elle n'est pas bien mélangée et la diffusion n'est ni homogène ni tout à fait brownienne. Nous proposons de montrer certains résultats de l'impact d'une de ces contraintes spatiales sur des voies biochimiques réalistes et générales. Pour cela nous avons développé des simulateurs de réactions stochastiques qui résolvent les positions dans l'espace de tous les composés biochimiques impliqués dans une réaction. Munis de ces caractéristiques spatiales nous pouvons étudier le déroulement de la simulation en imposant un «clustering» : un sous-groupe de réactant a ses positions corrélées entre elles et forme une grappe (un cluster). Ces clusters sont un exemple de distribution de concentrations non-homogène dans la cellule. Nous montrons qu'avec ce clustering les réactions sont modifiées quantitativement dans les cas d'équations possédant un équilibre stable. Nous montrons aussi que pour des réactions oscillantes ces contraintes spatiales amènent de nouveaux paramètres de bifurcation.

**Abstract.** Cellular modeling and biochemical kinetics have for a long time been part of the classical chemistry paradigm : catalytic were supposed to occur in an homogeneous space – the reactor – that is perfectly mixed and where diffusion is greater than the other relevant parameters. Unfortunately, applied to cells most of these assumptions are not correct : the cell is not an homogenous medium and displays variable concentrations domains. Cell is also not well mixed and diffusion within it is not homogeneous nor strictly Brownian. Here we propose to show impacts of these spatial constraints on various general and simple biochemical reactions. We have developed simulators of stochastic reactions that compute the exact position of the reactants. Armed with this spatial feature we can study the evolution of the reactions when we impose clustering : a subgroup of reactants has correlated position and forms a cluster. These clusters are an example of the non-homogenous concentration displayed in biological cells. We show that clustering can modify reactions quantitatively when reactions have a stable equilibrium. For oscillatory behaviors we show that the bifurcation diagram is modified with clustering.

CHAPITRE 7, Nicolas Glade, Olivier Bastien & Hessam Hessami, *Phénomènes critiques en épidémiologie : résistance, spatialité, dynamiques humaines. Des modèles aux applications (Critical phenomena in epidemiology - from theoretical models to applications)*

**Nicolas Glade** est maître de conférence 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 mené des recherches variées (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 ; Substitution visuelle, AGIM, 2012) et est rattaché au laboratoire TIMC-IMAG, Grenoble, depuis 2014. 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.

**Olivier Bastien** est chercheur à l'Institut national de recherche agronomique (Inra) depuis 2007. Ses recherches s'effectuent à Grenoble, au Laboratoire de physiologie cellulaire végétale (UMR CEA-CNRS-UJF 5168/INRA USC1359). Après un DEA en biostatistiques en 2002 à l'Université Pierre et Marie Curie/Paris Diderot (Paris VI/Paris VII), il obtient un doctorat en bio-informatique/biologie théorique en 2006 à l'Université Joseph Fourier Grenoble I. Après avoir obtenu une bourse postdoctorale de la Fondation pour la recherche médicale en 2006 pour étudier les mécanismes épigénétiques chez *Toxoplasma gondii*, parasite responsable de la toxoplasmose, il est rentré à l'Inra pour mener des recherches en biologie théorique touchant les domaines de la bio-informatique (évolution des séquences biologiques), de l'auto-organisation et surtout de la régulation des systèmes biologiques comme les voies de biosynthèses des acides aminés ou des lipides membranaires.

**Hessam Hessami** est doctorant au laboratoire TIMC-IMAG, Grenoble. Sa thèse est consacrée à la modélisation et aux simulations numériques en épidémiologie.

**Résumé.** Les épidémies sont par nature catastrophiques. Mais quand commence-t-on à considérer une catastrophe ? à quelle échelle ? Comment les mesurer ? Et surtout, au delà du constat, que faire pour les contrôler ? Les nouvelles données que promet le « Big Data » couplées aux approches hybrides en modélisation laissent entrevoir la possibilité d'un retour sur investissement des nombreuses recherches faites dans ce domaine sous la forme d'un contrôle local des épidémies par des propositions quant à l'organisation des environnements et des rythmes humains. Ce chapitre, dont l'objectif est pédagogique, met en relief l'influence qu'ont certains facteurs comme le déplacement des personnes, la densité effective, la résistance dans la dynamique infectieuse à diverses échelles. Nous y montrons comment composer avec différents modèle travaillant à différentes échelles, depuis l'individu jusqu'à la population dans un espace homogène, pour mettre en évidence l'aspect catastrophique des épidémies qui lui aussi se manifeste à plusieurs niveaux.

**Abstract.** By nature, epidemic phenomena are catastrophic. However, when shall we begin to consider an event as catastrophic? from which scale? how can we measure them? and especially, beyond the observation, how can we control them? New data promised by the « Big Data » coupled to hybrid modelling approaches let hope for a possible return on investment of the numerous researches already done in this domain. This may take the form of a local control of the epidemics by a series of proposals concerning the structuration of spatial environments and human temporal rhythms. This chapter has an educational objective. It aims to show the influence of certain factors, like the motion of individuals, the effective density, the resistance, on the infection dynamics at different scales. We show how to combine different model working at various scales, from individuals until populations in a homogeneous space, to highlight the catastrophic aspect of epidemics that also appear at different scales.

CHAPITRE 8, Sabir Jacquir, Binbin Xu, Stéphane Binczak, Jean-Marie Bilbault, **Détection d'anomalie dans les signaux physiologiques (Abnormality detection in physiological signals)**

**Sabir Jacquir** est maître de conférences à l'Université de Bourgogne et membre du laboratoire d'électronique, d'informatique et d'image (LE2I, UMR 6306) depuis 2007. Après un doctorat en traitement du signal et électronique obtenu en 2006, il a effectué un post-doctorat à l'Inria Sophia Antipolis sur la modélisation de l'interaction électrode nerf durant une stimulation électrique fonctionnelle. Ses travaux de recherche se focalisent, d'une part sur l'étude de la dynamique des systèmes non linéaires et la modélisation des systèmes biologiques excitables pour une meilleure compréhension des troubles du rythme cardiaque et de la transmission neuronale, et d'autre part sur le traitement du signal pour l'analyse des ondes électriques cardiaques et la localisation de défauts dans les circuits intégrés.

**Binbin Xu** est, depuis fin 2012 en postdoc à l'Inria et à l'Iryc (Institut de rythmologie et modélisation cardiaque) à Bordeaux. Il a obtenu un doctorat en traitement de signal en biophysique de l'Université de Bourgogne en 2012.

**Stéphane Binczak** a soutenu sa thèse en électronique en 1999 ainsi que son habilitation à diriger les recherches en 2007 à l'Université de Bourgogne. Après plusieurs séjours post-doctoraux à l'Université Heriot Watt (Edimbourg) et au DTU (Lyngby, Danemark), il a été nommé maître de conférences en électronique (63<sup>e</sup> section CNU) en 2000, puis professeur des universités en 2009 à l'Université de Bourgogne. Ses recherches sont axées sur l'étude des phénomènes non linéaires dans les milieux naturels, principalement biologiques. Il s'intéresse notamment à la propagation et l'organisation de l'information neuronale, aux systèmes neuromorphiques, à la propagation d'ondes électriques dans les tissus cardiaques et plus généralement musculaires par la conception de dispositifs électroniques dédiés, le traitement du signal et la modélisation.

**Jean-Marie Bilbault** est ingénieur de l'Ecole centrale de Paris (1978), docteur de l'Université de Dijon en 1980, agrégé de physique appliquée en 1981. Après quelques années en industrie puis d'enseignement en lycée BTS, il est nommé à l'Université de Bourgogne en 1984, soutient son HDR en 1996 et devient professeur à l'Université de Bourgogne en 1997. Sa spécialité de recherche concerne la dynamique des systèmes non linéaires (propagation de solitons, diffusion non linéaire des informations, applications aux processus biologiques, etc.) Il est directeur de son unité mixte de recherche, le laboratoire d'électronique, d'informatique et d'image (LE2I, UMR 6306) de 2007 à 2011. Il est depuis 2012 membre du Conseil national des universités en 63<sup>e</sup> section (spécialité : électronique des systèmes) et éditeur associé de la revue internationale *Chaos, Solitons & Fractals*.

**Résumé.** Les signaux physiologiques sont des séries temporelles riches en informations. Analyser ces signaux pour extraire ces informations, pour établir un diagnostic ou encore pour prédire une évolution, nécessite des outils performants et adaptés à leurs caractéristiques intrinsèques. En effet, le comportement d'un système biologique dépend des variations de très nombreux paramètres, ce qui le rend alors presque imprévisible. Les méthodes issues de la théorie du chaos et de la dynamique non linéaire apportent des éléments qui permettent de comprendre ce type de comportements, et d'établir ainsi un lien qualitatif avec des

modèles mathématiques bio-inspirés ou phénoménologiques. L'objectif de ce chapitre est donc d'introduire quelques outils (diagramme de bifurcation, diagramme de Poincaré, représentation dans l'espace de phase) issus de la dynamique non linéaire. L'application de ces outils sera illustrée grâce au traitement de champs de potentiels électriques issus de la culture *in vitro* de cellules cardiaques de rats nouveau-nés. Ces traitements seront considérés dans un cas normal (contraction régulière des cellules) et dans un cas arythmique (contraction irrégulière ou désordonnée des cellules).

**Abstract.** Physiological times series are information-rich. Analyzing these signals to extract information, to make a diagnosis or to predict an evolution requires efficient and tailored tools. Indeed the behavior of a biological system depends on changes in many parameters, which then make it almost unpredictable. The methods derived from chaos theory and nonlinear dynamics provide elements for understanding this type of behavior, and thus for establishing a qualitative connection with bio-inspired or phenomenological mathematical models. The purpose of this chapter is to introduce some tools from the nonlinear dynamics: Bifurcation diagram, Poincaré map, phase space reconstruction. The application of these tools will be illustrated through the use of electrical field potentials from *in vitro* culture of newborn rats cardiac cells. Two cases will be considered: Normal state (regular contraction of the cells) and arrhythmic state (irregular or uncontrolled cell contraction).

CHAPITRE 9, Véronique Thomas-Vaslin, *Complexité multi-échelle du système immunitaire. Evolution, du chaos aux fractales (Multi-scale complexity of the immune system: Evolution, from chaos to fractals)*

**Véronique Thomas-Vaslin** est immunologiste, chercheur au CNRS (Immunologie, immunopathologie, immunothérapie CNRS FRE3632, UPMC Inserm UMRS959, Labex TransImmunoM), porteur du réseau ImmunoComplexiT au RNSC et au comité de direction de l'ISC-PIF. Après une thèse à l'Institut Pasteur montrant l'influence de l'environnement cellulaire sur la dynamique et la sélection des lymphocytes B dans des modèles murins (prix SFI-Cassenne), elle a montré au cours d'un post-doctorat à l'Institut d'embryologie que l'épithélium thymique permet la sélection de lymphocytes T régulateurs permettant la tolérance dominante et le contrôle de l'auto-immunité. Elle a mis en évidence le caractère systémique de la mémoire immunologique. Responsable de l'équipe d'immunologie intégrative jusqu'en 2013, ses recherches actuelles portent sur les systèmes complexes et la modélisation de la dynamique multi-échelle du système immunitaire, différenciation et sélection des lymphocytes T en particulier au cours du vieillissement, par une approche d'immunologie de système.

**Résumé.** Le système immunitaire, système biologique microscopique complexe avec une organisation multi-échelle à l'interface de l'environnement, assure l'identité moléculaire et l'intégrité des organismes polygénomiques et la résilience des systèmes vivants, organisés et dissipatifs d'énergie. Des phénomènes aléatoires conjointement à l'historicité guident l'organisation globale du système dès l'ontogénie, par la formation de structures hiérarchisées contraintes par des restrictions. Pourtant les pertes d'organisation et de fonctionnalité du système immunitaire au cours de perturbations et/ou du vieillissement, observables à différents niveaux d'échelles avec des boucles de régulations, en font un objet d'étude des dynamiques irréversibles, critiques et chaotiques. Je considère d'abord



des hypothèses théoriques sur l'évolution du système immunitaire vu comme un système arborescent évolutif, dissipatif d'énergie, de type fractal, suivant des trajectoires hyperboliques et des dynamiques chaotiques. Cette organisation évolutive du système immunitaire globalement dans l'espace et le temps biologique permet la différenciation et diversité des lymphocytes pour assurer la cognition des antigènes. Ensuite, des exemples d'observations expérimentales chez la souris et de modélisations statistiques ou dynamiques bien que réductionnistes (ODE ou agents) permettent d'illustrer le comportement dynamique, la diversité, les transitions et la variabilité multi-échelles qui sont altérées au cours du vieillissement ou de perturbations.

**Abstract.** The immune system is a complex biological microscopic system at the interface of the environment, with a multi-scale organization. This system insures the molecular identity and the integrity of polygenomic-organized organisms and the resilience of living systems, based on dissipative energy from food absorption. Stochasticity and historicity, participate to the hierarchical tempo-spatial organisation of the system from ontogeny, with restrictions of physical laws. The loss of organization and functionality of the immune system during the course of perturbations and/or aging, observable at various scale levels, represent a prototype of irreversible, critic and chaotic dynamic systems, regulated by feedback loops. First, I consider theoretical hypothesis based on the evolution of the immune system in an arborescent, evolutive, dissipative and fractal-like system following hyperbolic trajectories and chaotic dynamics. This evolutive organization of the immune system in space and time, allows the differentiation and diversity of lymphocytes involved in antigens cognition. Then, examples of experimental observations coupled with statistical and dynamical modelling (ODE, agents) illustrate the multi-scale alterations and the variability of the dynamic behaviour and diversity that occur during perturbations and aging.

