



**ECOLE DE PRINTEMPS 2012  
DE LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE BIOLOGIE THÉORIQUE**

**RESUMES DES COURS**



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

**Patrick Amar**

*Université Paris Sud – Laboratoire de Recherche en Informatique*

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 sur divers exemples : réactions enzymatiques dans une voie métabolique, étude d'un modèle d'horloge circadienne chez la cyanobactérie, étude de systèmes oscillants à activateurs / inhibiteurs.

**THEME 2** – Information et signalisation dans les systèmes biologiques

**Mots clés** : simulation, modélisation, systèmes dynamiques

## Fractal, chaos and complexity in Physiology. About respiratory physiology in mammals

**Pierre Baconnier**

*Université Joseph Fourier*

Les connaissances et la recherche sur la physiologie de la respiration bénéficient aujourd'hui de l'apport de concepts très récents (à l'échelle de l'histoire de ce domaine scientifique). Les formes observées, tant en morphologie et morphogénèse que dans les évolutions temporelles des grandeurs mesurées peuvent être étudiées, voire interprétées, à l'aide de concepts apparus au siècle dernier 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 l'ambition de l'auteur est d'en donner des raisons convaincantes.

Le cours sera organisé en trois parties

### 1 Morphologie de l'arbre trachéo-bronchique et fractales

En suivant la démarche élaborée pour l'enseignement de la physiologie de la respiration, en commençant donc 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 morphogénèse. 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 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.

**THEME 1** - Auto-organisation et morphogénèse

**Mots clés** : Respiratory physiology, chaos, fractals, complexity

## Modélisation et simulation individu-centré pour apprendre et enseigner la biologie

**Pascal Ballet**

*Université de Bretagne Occidentale – Informatique*

La modélisation et la simulation individu-centrées permettent aux étudiants de créer leurs propres systèmes biologiques computationnels et leur donnent ainsi la capacité de traiter des systèmes complexes. En créant des systèmes virtuels qui représentent les vrais, ils peuvent efficacement apprendre comment les véritables systèmes fonctionnent, à la fois à aux échelles individuelles et émergentes. Du point de vue des enseignants, des exercices peuvent être faits pour montrer l'importance des simulations explicatives et prédictives où la créativité rejoint souvent la rigueur scientifique. Dans ce cours, ces deux approches sont étudiées tant d'un point de vue théorique que pratique.

**THEME 1** - Auto-organisation et morphogenèse

**Mots clés** : simulation, individu-centré, enseignement

## Network topology is a robust measure of in vivo dynamics of human metabolism: the case of primary aldosteronism

José Felipe Golib Dzib, Sebastian Eilebrecht, Nikolaus Sonnenschein, Sherazeed Boulkroun, Annick Lesne, Maria-Christina Zennaro, Marc Thorsten Hütt, **Arndt Benecke**

*CNRS – Institut des Hautes Etudes Scientifiques*

**Background:** Integrating gene expression profiles and metabolic pathways under different experimental conditions is essential for understanding the coherence of these two layers of cellular organization. The network character of metabolic systems can be instrumental in developing concepts of agreement between expression data and pathways. A network-driven interpretation of gene expression data has the potential of suggesting novel classifiers for pathological cellular states and of contributing to a general theoretical understanding of gene regulation.

**Results:** Here, we analyze the coherence of gene expression patterns and a reconstruction of human metabolism, using consistency scores obtained from network and constraint-based analysis methods. We find a surprisingly strong correlation between the two measures, demonstrating that a substantial part of inconsistencies between metabolic processes and gene expression can be understood from a network perspective alone. Prompted by this finding, we investigate the topological context of the individual biochemical reactions responsible for the observed inconsistencies. On this basis, we are able to separate the differential contributions that bear physiological information about the system, from the unspecific contributions that unravel gaps in the metabolic reconstruction.

We demonstrate the biological potential of our network-driven approach by analyzing transcriptome profiles of aldosterone producing adenomas that have been obtained from a cohort of Primary Aldosteronism patients. We unravel systematics in the data that could not have been resolved by conventional microarray data analysis. In particular, we discover two distinct metabolic states in the adenoma expression patterns.

**Conclusions:** Network topology analysis can help understand metabolic inconsistencies in human patient data. It thus serves as a mediator between the topology of metabolic systems and their dynamical function. Finally, we demonstrate how physiologically relevant insights into the structure and dynamics of metabolic networks can be obtained using this novel approach.

**THEME 2** – Information et signalisation dans les systèmes biologiques

**Mots clés :** Network, Topology, Dynamics, Human Metabolism, Transcriptome, Primary Aldosteronism

## Modélisation multiéchelles en biologie

**Samuel Bernard**

*CNRS – Institut Camille Jordan, Université Lyon 1*

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.

**THEME 1** - Auto-organisation et morphogenèse

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

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

**Julien Berro**

*Yale University – Molecular, Cellular and Developmental Biology*

Le cytosquelette est l'ensemble des polymères biologiques qui constituent l'architecture de la cellule. Les deux membres les plus importants 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 va permettre de déformer la membrane ou d'exercer des forces sur les organelles de la cellule.

La modélisation du cytosquelette est souvent relativement complexe et les outils classiques (EDO, EDP...) sont rarement applicables directement dans le contexte cellulaire. La dynamique d'assemblage des filaments et l'organisation du cytosquelette doivent souvent être prises en compte à différentes échelles (de la sous-unité au filament et jusqu'à la cellule toute entière). Ces polymères sont en effet principalement linéaires et s'auto-assemblent en des structures plus complexes où chaque filament et chaque extrémité peut exercer ou supporter une force.

Dans ce cours, je présenterai les différentes approches employées pour la modélisation du cytosquelette et je me focaliserai sur les méthodes individus-centrées employées pour étudier la dynamique biochimique et biomécanique de ces filaments.

**THEME 1** - Auto-organisation et morphogenèse

**Mots clés** : Cytosquelette; Actine; Approches individus-centrées; biomécanique des polymères



**Modélisation de la diffusion-réaction dans les milieux intracellulaires encombrés****Hugues Berry***INRIA*

Traditionnellement, les biologistes 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 champs-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 montrent que la diffusion dans la plupart des compartiments intracellulaires (membrane, cytoplasmes, noyaux) 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.

Dans ce cours, je présenterai 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. Je montrerai des résultats qui suggèrent les effets que ce type d'inhomogénéité spatiale pourrait avoir sur des modules biochimiques élémentaires (liaison ligand-récepteur, réaction enzymatique, agrégation protéique). En particulier, nos résultats indiquent que la distribution inhomogène de l'encombrement moléculaire dans *E. coli* pourrait être impliquée dans le vieillissement de la bactérie.

**THEME 2** – Information et signalisation dans les systèmes biologiques**Mots clés** : Encombrement moléculaire, diffusion anormale, biochimie intracellulaire

## 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

**Arnaud Chauvière**, Haralampos Hatzikirou, Marco Tektonidis, Andreas Deutsch

*University of New Mexico – Pathology*

Dans ce cours, nous proposons une introduction à un type de modèle discret appelé « automate cellulaire » pour les systèmes multicellulaires en biologie. L'approche que nous présentons porte sur un modèle particulier, de type « lattice-gas », 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 1) que ces mécanismes peuvent être importants dans les processus de développement et d'invasion des gliomes et 2) qu'une investigation expérimentale plus approfondie de ces mécanismes devrait être développée.

**THEME 1** - Auto-organisation et morphogenèse

**Mots clés :** automate cellulaire, invasion cancéreuse, gliome

## Biomathématiques du discret au continu, au service de la modélisation du vivant

**Jacques Demongeot**

*Université Joseph Fourier*

Les biomathématiques rassemblent les techniques de modélisation mathématique et simulation de phénomènes dynamiques observés dans la nature, déclinées dans le domaine du vivant. Ces techniques 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 de techniques de modélisation ont en commun un domaine assez récemment exploré, celui des systèmes hybrides, ayant une partie discrète et une partie continue.

Malgré la disparité apparente des domaines d'application, car le spectre des sciences du vivant est très large, la constance dans le choix d'outils classiques, à travers les articles récents dans les journaux internationaux de référence du domaine, conduit à penser que l'originalité des biomathématiques réside davantage dans la complexité des systèmes auxquelles elles s'appliquent, 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), que dans la création de nouveaux outils théoriques. L'introduction de méthodes multi-échelles en temps et en espace, de systèmes hybrides et d'approches énergétiques de type décomposition de Hodge (potentielle-hamiltonienne) constitue 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 dans l'avenir et nous en tracerons quelques perspectives

**THEME 1 - Auto-organisation et morphogenèse**

**THEME 2** – Information et signalisation dans les systèmes biologiques

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

**Eric Fanchon**

*CNRS – Laboratoire TIMC-IMAG*

Le développement de la Biologie Systémique ces dernières années 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. Cela est très utile dans un premier temps mais il est nécessaire de remettre en question ces métaphores lorsque les connaissances s'accroissent, afin de ne pas rester prisonnier de conceptions inadéquates.

L'objectif 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 réseau, d'organisation, de fonction, de complexité. Ceci devrait nous aider à clarifier ce que veut dire modéliser le vivant et, idéalement, à identifier de nouvelles pistes pour la conceptualisation du vivant.

**THEME 2** – Information et signalisation dans les systèmes biologiques

**Mots clés :** modélisation du vivant, information, organisation, systèmes dynamiques

## Morphogénèse physique des vertébrés

**Vincent Fleury**

*CNRS/Paris Diderot – Laboratoire Matière et Systèmes Complexes*

Ce cours présente un survol de la morphogénèse des vertébrés, considérée d'un point de vue physique, entre la fécondation, et la formation d'un petit bilatéral reconnaissable, avec ses bourgeons de pattes, sa tête, son dos, sa queue, ses yeux, etc. Il est accompagné d'un ensemble de films retraçant l'ensemble des événements, en détail. Le cours explique comment extraire les mouvements, et interpréter les champs de vitesse à grande échelle avec les outils de la dynamique de champs de vecteurs. Des questions importantes de conditions aux limites et de topologie sont mises en lumière, sans lesquelles la morphogénèse d'un vertébré est incompréhensible.

**THEME 1** - Auto-organisation et morphogénèse

**Mots clés :** Morphogénèse, vertébrés, gastrulation, morphodynamique, couches minces, ectoderme, mésoderme, ontogénie, évolution

## Combining modeling and experimental data to understand the emergence of collective animal behaviors

**Christian Jost**

*CRCA, Université Paul Sabatier*

Animals behaving collectively can generate striking patterns that have caught scientific attention for as long as scientists have been at work. Examples range from the intricate and highly functional architecture of termite mounds over the deadly force of an army ant raid to the baffling maneuvers of a starling flock when facing a predator attack [1,2,3]. The question how this collective performances emerge from the individual behaviors is a complex one because of the double play of interactions between individuals themselves and between individuals and their environment. The social nature of individual interactions add to the complexity by their intrinsic nonlinear characteristics, while the environment changes dynamically as a result of the collective actions performed in it.

Modeling is a key ingredient to disentangle these interactions and to asses their role in the collective outcome. Collective animal behaviors are well suited to attack the complex nature of such emergent patterns because both levels of description, the individual as well as the collective one, are accessible to direct observation and quantification. What we learn here can improve our methodological approaches to study other complex biological systems, be it on the molecular/cellular level or on the ecosystem/biosphere level where direct observation of all levels is more costly or simply impossible.

In this talk I will first introduce the current methodology used to study such systems (see eg. [1]) with the example of simple independent animal displacement. This methodology is then applied to a more complex case study: the spatiotemporal dynamics of exploratory behavior in the black garden ant *Lasius niger*. This example is chosen because of its important role in subsequent collective behaviors such as trail formation or even nest construction, though in this talk we will only concentrate on understanding the dynamics of ant densities exploring space. In a series of ever more detailed individual based models (IBM) we will test whether these models can predict the observed densities in order to select the key ingredients that determine the ant's spatial distribution.

However, can the finally selected model indeed predict, in a statistical sense, the patterns observed at the collective level? And do we need all of the details that were put into the individual based model? To answer these questions I will first introduce some standard concepts from statistical model selection theory, then develop how they can be applied in the context of collective behaviors and put the method to work within our case study.

### References:

- [1] Camazine, S., Deneubourg, J.L., Franks, N.R., Sneyd, J., Theraulaz, G. and Bonabeau, E. (2001). Self-Organization in Biological Systems. Princeton University Press, Princeton, N.J. ( <http://press.princeton.edu/titles/7104.html> )
- [2] Sumpter, D. J. T. (2010). Collective Animal Behavior. Princeton University Press, N.J. ( <http://www.collective-behavior.com/Site/Home.html> , <http://press.princeton.edu/titles/9382.html> )
- [3] [http://en.wikipedia.org/wiki/Collective\\_animal\\_behavior](http://en.wikipedia.org/wiki/Collective_animal_behavior)

**THEME 2** – Information et signalisation dans les systèmes biologiques

**Mots clés :**

## Les structures dépendant de leur fonctionnement (FDS) : modélisation et étude de la dynamique d'une FDS à deux enzymes

Michel Thellier, **Guillaume Legent**, Vic Norris, Patrick Amar, Camille Ripoll

*Université de Rouen*

Une cellule vivante est une structure dynamique. La cohérence de la dynamique cellulaire, exige que les processus qui la composent soient contrôlés. Dans un réseau métabolique la vitesse de transformation d'une espèce en une autre est sous le contrôle de la quantité d'un catalyseur protéique, une enzyme, dépendant, classiquement, de la régulation du gène qui la produit. Ici nous proposons un autre mécanisme de contrôle de l'activité enzymatique (évidemment non exclusif d'un contrôle génétique parallèle). Il est basé sur le concept de Structures Dépendant de leur Fonctionnement [1] ou FDS. Nous suggérons que le catalyseur d'un processus métabolique comprenant plusieurs étapes se forme par l'assemblage des enzymes appropriées. Cet assemblage ne préexiste pas dans la cellule, il est déclenché par le fonctionnement même de ces enzymes. Ceci signifie que dans une telle FDS catalytique, les enzymes s'associent uniquement quand chacune (ou quelques-unes) d'entre-elles a fixé son (ses) substrat(s) et se trouve donc engagée dans le processus même qu'elle catalyse. Dans cet exemple la FDS est un catalyseur dynamique créé par le processus même qu'il catalyse [2]. L'efficacité catalytique de la FDS en compétition avec celle des enzymes libres peut-être plus grande ou plus petite que celle de ces dernières. La formation de FDSs n'est seulement un mécanisme alternatif pour le contrôle d'un réseau métabolique ; elle est aussi source de propriétés dynamiques nouvelles. Ici nous présentons la modélisation (EDO) d'un système simple de 2 enzymes séquentielles qui permet d'explorer quantitativement l'émergence de ces propriétés. Nous discutons les limites de ce modèle (modèle continu vs discret) ainsi que quelques implications biologiques du concept de FDS.

[1] Michel Thellier, Guillaume Legent, Patrick Amar, Vic Norris and Camille Ripoll. The steady-state kinetic behaviour of functioning-dependent structures. *FEBS Journal*, 273: 4287, 2006.

[2] Victor Norris, Philippe Gascuel, Janine Guespin-Michel, Camille Ripoll C et Milton H Saier Jr. Metabolite induced metabolons: the activation of transporter-enzyme complexes by substrate binding. *Molecular Microbiology* 31: 1592, 1999.

**THEME 2** – Information et signalisation dans les systèmes biologiques

**Mots clés** : protein associations; metabolic pathways; signalling pathways; enzyme kinetics; mathematical modelling

## Le Fléau de la dimension en biologie théorique

**Sylvain Lespinats**

*CEA/INES – Laboratory for Solar Systems (L2S)*

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 capable de minorer ces problèmes dans le cadre de l'analyse de données biologiques.

**THEME 2** – Information et signalisation dans les systèmes biologiques

**Mots clés** : analyse de données, grande dimension, réduction de dimension, analyse visuelle



## Discrete and Hybrid Methods in Systems Biology

**Oded Maler**

*Laboratoire VERIMAG*

In this talk I will first present a quick introduction to discrete event dynamical systems (automata, transition systems) and the specification and verification methodologies used to analyze their possible behaviors. I will then describe the extension of these ideas to continuous and hybrid systems and show how they can help in debugging models in systems biology.

**THEME 2** – Information et signalisation dans les systèmes biologiques

**Mots clés :**

**Modèles d'assemblage. Cas d'étude: filaments intermédiaires.****Stéphanie Portet***University of Manitoba*

Le cytosquelette est une structure intracellulaire faite de protéines structurales polymérisées en filaments qui s'organisent en réseaux. Le cytosquelette se compose de 3 réseaux: le réseau d'actine, le réseau de filaments intermédiaires et le réseau de microtubules. Chacun de ces réseaux possède des propriétés, une architecture ainsi que des rôles particuliers dans la cellule. L'architecture d'un réseau cytosquelettique définit ses propriétés mécaniques et ses fonctions dans la cellule. Le cytosquelette s'assemble via une série de polymérisations et dépolymérisations. Des défauts dans l'assemblage ou le transport des molécules cytosquelettiques résultant en un mauvais arrangement des filaments ou des réseaux sont liés à des signatures cytologiques associées à des pathologies humaines. Comprendre les mécanismes d'arrangement des réseaux cytosquelettiques dans la cellule et les liens entre la structure et la fonction des réseaux est par conséquent essentiel pour développer de nouvelles thérapies.

Mon système d'intérêt est le réseau de filaments intermédiaires. Des modèles pour étudier l'assemblage des filaments et l'organisation des réseaux seront présentés.

**THEME 1** - Auto-organisation et morphogénèse**Mots clés** : modèles d'agrégation, cytosquelette, filaments intermédiaires

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

**Emmanuel Promayon**

*UJF-Grenoble 1, CNRS – TIMC-IMAG UMR 5525 (équipe GMCAO)*

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 issue de l'informatique graphique combinant des mécanismes d'origines divers (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). Il permet l'étude de certains phénomènes biologiques où les approches classiques ne peuvent donner que des représentations partielles.

Dans ce simulateur, les cellules sont définies comme des entités déformables prenant en compte explicitement des réactions chimiques (ayant lieu au sein de la cellule ou sur la matrice extra-cellulaire) 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 exposé « from the bottom-up » en présentant par étape les principes mis en œuvre dans le 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 micro-manipulation, l'agrégation cellulaire, la motilité, la chimiotaxie, l'haptotaxie et l'invagination.

**THEME 1** - Auto-organisation et morphogénèse

**Mots clés** : cellule, 3D, tissus mous, biomécanique, simulation

## Modélisation en Physiologie

**Randall Thomas**

*Université d'Evry*

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 transports, 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...) 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.

**THEME 2** – Information et signalisation dans les systèmes biologiques

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

## Multi-scale and hybrid models of cell dynamics

**Vitaly Volpert**, Nikolai Bessonov, Nathalie Eymard, Alen Tosenberger

*CNRS – Université Lyon 1*

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.

In this lecture we will discuss mathematical models which can be used to describe these complex biological phenomena. They include continuous models based on ordinary and partial differential equation and hybrid discrete-continuous models where cells are considered as individual objects, intracellular regulation is described with ordinary differential equation, extracellular matrix with partial differential equations.

These approaches will be illustrated by model examples and by applications to hematopoiesis.

**THEME 1** - Auto-organisation et morphogénèse

**Mots clés** : multi-scale models, hybrid models, cell dynamics



## Liste des participants

	NOM	Email	N° page
1	AMAR Patrick	pa@lri.fr	3
2	AMARA Mohammed	amara.m.1988@gmail.com	
3	BACONNIER Pierre	pierre.bacconnier@imag.fr	4
4	BALLET Pascal	pascal.ballet@univ-brest.fr	5
5	BASTIEN Olivier	olivier.bastien@cea.fr	
6	BELGACEM Ismail	ismail.belgacem@inria.fr	
7	BEN AMOR Hedi	hedi.ben-amor@agim.eu	
8	BENECKE Arndt	arndt@ihes.fr	6
9	BERNARD Samuel	bernard@math.univ-lyon1.fr	7
10	BERRO Julien	julien.berro@yale.edu	8
11	BERRY Hugues	hugues.berry@inria.fr	9
12	BOURFIA Youssef	bourfiayoussef@gmail.com	
13	CARAGUEL Flavien	flavien.c@gmail.com	
14	CHAUVIERE Arnaud	Achauviere@salud.unm.edu	10
15	CHEKHCHOUKH Abdessalem	abdessalem.chekhchoukh@agim.eu	
16	DEMONGEOT Jacques	jacques.demongeot@agim.eu	11
17	EL LEKHLIFI Zineb	z.ellekhlifi@gmail.com	
18	FANCHON Eric	eric.fanchon@imag.fr	12
19	FLEURY Vincent	vincent.fleury@univ-paris-diderot.fr	13
20	GIROUD Françoise	francoise.giroud@imag.fr	
21	GLADE Nicolas	nicolas.glade@agim.eu	
22	GOMEZ Luis	luis.gomez@agim.eu	
23	HAMIE Ali	stat_hamie@hotmail.com	
24	HAZGUI Hana	hazgui_hana@yahoo.fr	
25	HESSAMI Hessam	hessam.hessami@agim.eu	
26	JEANNIN-GIRARDON Anne	anne.jeannin@univ-brest.fr	
27	JELASSI Mariem	jlassi.mariem.esti@gmail.com	
28	JOST Christian	christian.jost@univ-tlse3.fr	14
29	LEGENT Guillaume	guillaume@biosims.fr	15
30	LESART Anne-Cécile	aclesart@imag.fr	
31	LESPINATS Sylvain	sylvain.lespinats@cea.fr	16



32	LONTOS Athanasios	athanasios.lontos@imag.fr	
33	MALER Oded	oded.maler@imag.fr	17
34	MAZOUNI Romaissaa	rom.mazouni@yahoo.com	
35	MINTSA MI ONDO Julie	agim43@agim.eu	
36	PORTET Stéphanie	portets@cc.umanitoba.ca	18
37	PROMAYON Emmanuel	emmanuel.promayon@imag.fr	19
38	SARELS Benoit	benoit.sarels@gmail.com	
39	SMANDI Sondos	sondes.smandi@gmail.com	
40	STEPHANOU Angélique	angelique.stephanou@imag.fr	
41	THOMAS Randall	stephen-randall.thomas@u-psud.fr	20
42	TOSENBERGER Alen	tosenberger@math.univ-lyon1.fr	
43	VOLPERT Vitaly	volpert@math.univ-lyon1.fr	21