

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

Nicolas **Glade**¹ & Angélique **Stéphanou**²

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 vivant³. 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.⁴

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.)

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-