



**HAL**  
open science

# Viab-Cell, développement d'un logiciel viabiliste sur processeur multicoeurs pour la simulation de la morphogénèse

Abdoulaye Sarr

► **To cite this version:**

Abdoulaye Sarr. Viab-Cell, développement d'un logiciel viabiliste sur processeur multicoeurs pour la simulation de la morphogénèse. Bio-informatique [q-bio.QM]. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2016. Français. NNT : 2016BRES0105 . tel-01505892

**HAL Id: tel-01505892**

**<https://theses.hal.science/tel-01505892>**

Submitted on 11 Apr 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



université de bretagne  
occidentale

UNIVERSITE  
BRETAGNE  
LOIRE

THÈSE / UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

*sous le sceau de l'Université de Bretagne Loire*

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

*Mention : Informatique*

École Doctorale SICMA

présentée par

**Abdoulaye Sarr**

Préparée au département informatique  
Laboratoire Lab-STICC UMR 6285

# Viab-Cell, développement d'un logiciel viabiliste sur processeur multicoeurs pour la simulation de la morphogenèse

**Soutenue le 08 décembre 2016**

devant le jury composé de :

**Monique CHYBA (rapporteuse)**

Professeur titulaire, Université d'Hawaii

**Enrico FORMENTI (rapporteur)**

Professeur des universités, Université de Nice

**Xavier DESCOMBES (examineur)**

Directeur de recherche, INRIA, Sophia-Antipolis

**Anna DESILLES (examineur)**

Ingénieur de recherche, ENSTA ParisTech/ *examineur*

**Bernard POTTIER (examineur)**

Professeur des universités, Université de Brest

**Alexandra FRONVILLE (co-encadrante)**

Maître de conférences, Université de Brest/ *examineur*

**Vincent RODIN (directeur)**

Professeur des universités, Université de Brest/ *examineur*



# Remerciements

Je tiens à remercier les personnes qui ont contribué à la consécration de cet exercice intellectuel. Tout d'abord, Vincent et Alexandra, qui ont su me faire confiance et assurer l'encadrement de cette thèse avec fulgurance et bienveillance.

Je remercie Monique et Enrico qui ont accepté d'examiner mes travaux. Leurs appréciations et remarques pertinentes réconfortent ce travail tout en lui ouvrant des perspectives prometteuses.

Je remercie également chaque membre du jury, Bernard, Xavier et Anya, d'avoir accepté d'évaluer mon travail et de me donner l'opportunité de le défendre.

J'adresse de vifs remerciements à ma femme, ma famille, mes amis et à toute personne que j'ai pu côtoyer ces dernières années et qui ont été passionnées par le sujet de mes recherches.



---

*A papa Babacar SARR et Maman Maguette DIA.*

---

# Table des matières

<b>I</b>	<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>Contexte et état de l’art</b>	<b>11</b>
<b>1</b>	<b>Morphogenèse : notions biologiques et complexité</b>	<b>13</b>
1.1	La cellule . . . . .	13
1.1.1	Structure de la cellule . . . . .	13
1.1.2	Expression génétique . . . . .	16
1.1.3	Epigénétique . . . . .	18
1.1.4	Échanges cellulaires . . . . .	19
1.1.5	Comportements cellulaires . . . . .	20
1.1.6	Dynamiques morphologiques des cellules . . . . .	24
1.2	Morphogenèse . . . . .	25
1.2.1	Morphogenèse par division cellulaire . . . . .	27
1.2.2	Mort cellulaire en morphogenèse . . . . .	29
1.2.3	Les limites de l’observation in vivo . . . . .	31
<b>2</b>	<b>Modélisation de la morphogenèse</b>	<b>33</b>
2.1	Modèles in silico . . . . .	33
2.1.1	Modèles mathématiques . . . . .	34
2.1.2	Modèles mécaniques . . . . .	41
2.1.3	Automates cellulaires . . . . .	43
2.1.4	Systèmes multi-agents . . . . .	49
2.1.5	Modèles hybrides . . . . .	52
2.2	Modèles in ficus . . . . .	53
2.2.1	Modèles physiques . . . . .	53
2.2.2	Modèles de synthèse . . . . .	55
<b>III</b>	<b>Proposition d’un modèle viabiliste de morphogenèse</b>	<b>61</b>
<b>3</b>	<b>Fondements mathématiques : théorie de la viabilité</b>	<b>63</b>
3.1	Définition . . . . .	63
3.2	Formalisation . . . . .	64

3.2.1	Noyau de viabilité . . . . .	65
3.2.2	Bassin de capture . . . . .	66
3.3	Applications . . . . .	67
3.3.1	Les sciences économiques et financières . . . . .	68
3.3.2	La gestion de ressources . . . . .	68
3.3.3	Les sciences sociales . . . . .	68
3.3.4	La génétique . . . . .	69
3.3.5	La morphogenèse . . . . .	69
<b>4</b>	<b>Formalisation du modèle</b>	<b>75</b>
4.1	Choix du formalisme . . . . .	75
4.1.1	Viabiliste . . . . .	75
4.1.2	Cellocentriste . . . . .	76
4.1.3	Contextuel . . . . .	77
4.2	Modèle viabiliste de morphogenèse . . . . .	79
4.2.1	Définition . . . . .	79
4.2.2	Formalisation . . . . .	81
4.2.3	Exemple d'application : 3 premières divisions du poisson- zèbre . . . . .	84
4.3	Couplage avec un modèle énergétique . . . . .	86
4.3.1	Formalisation de notre modèle hybride . . . . .	90
4.3.2	Modèle de diffusion d'énergie . . . . .	90
4.3.3	Résultats . . . . .	94
4.4	Mise en place d'un AC orientée SMA . . . . .	96
4.4.1	Environnement . . . . .	98
4.4.2	Agent . . . . .	98
4.4.3	Choix de langage et de structures de données . . . . .	100
<b>IV</b>	<b>Simulateur viabiliste</b>	<b>101</b>
<b>5</b>	<b>Support logiciel</b>	<b>103</b>
5.1	Conception . . . . .	103
5.1.1	Architecture logicielle . . . . .	103
5.2	Interface de simulation . . . . .	104
5.2.1	Interface graphique . . . . .	104
5.2.2	Visualisation . . . . .	106
<b>6</b>	<b>Ordonnancement de la simulation</b>	<b>109</b>
6.1	Mise à jour des cellules . . . . .	109
6.2	Ordonnancement des cellules . . . . .	110
6.2.1	Ordonnancement déterministe . . . . .	111
6.2.2	Ordonnancement semi-chaotique . . . . .	112
6.2.3	Ordonnancement chaotique . . . . .	112

6.2.4	Ordonnancement super-chaotique . . . . .	114
6.2.5	Ordonnancement super-chaotique parallélisé . . . . .	115
6.2.6	Ordonnancement super-chaotique généralisé . . . . .	117
<b>V</b>	<b>Expérimentation du modèle pour l'évolution d'un tissu cellulaire</b>	<b>121</b>
<b>7</b>	<b>Noyau de viabilité</b>	<b>123</b>
7.1	Calcul d'ensembles atteignables de formes . . . . .	123
7.1.1	Description . . . . .	123
7.1.2	Modélisation . . . . .	124
7.1.3	Implémentation et résultats . . . . .	125
7.2	Algorithme de calcul du noyau de viabilité . . . . .	137
7.2.1	Variables et paramètres . . . . .	138
7.2.2	Dynamique . . . . .	138
7.2.3	Algorithme . . . . .	139
7.3	Résultat de l'algorithme de viabilité . . . . .	140
7.4	Généralisation de l'algorithme de viabilité . . . . .	146
<b>8</b>	<b>Bassin de capture</b>	<b>153</b>
8.1	États antérieurs de tissus . . . . .	153
8.2	Algorithme du bassin de capture . . . . .	155
8.3	Résultats de l'algorithme du bassin de capture . . . . .	158
<b>9</b>	<b>Applications</b>	<b>163</b>
9.1	Propriétés d'un tissu . . . . .	163
9.1.1	Robustesse . . . . .	164
9.1.2	Autopoïèse . . . . .	165
9.1.3	Renouvellement de cellules . . . . .	167
9.2	Tissu pathologique . . . . .	172
9.2.1	Irradiation . . . . .	175
9.2.2	Caractérisation . . . . .	176
<b>VI</b>	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>185</b>
	<b>Annexes</b>	<b>193</b>
<b>A</b>	<b>Implémentation parallèle de l'activité des processus</b>	<b>195</b>
<b>B</b>	<b>Génération des ensembles atteignables</b>	<b>201</b>
<b>C</b>	<b>Algorithme de calcul du noyau de viabilité</b>	<b>211</b>

*TABLE DES MATIÈRES*

---

D Généralisation du calcul du noyau de viabilité	215
VII Bibliographie	217

Première partie

Introduction





---

Ce manuscrit de thèse propose un modèle mathématique et un simulateur informatique de morphogenèse. La morphogenèse désigne l'ensemble du processus d'apparition de forme naturelle ou artificielle, faisant intervenir des mécanismes et des lois. Dans le cadre de la morphogenèse biologique, l'étude porte sur le développement de tissus dont les composants fondamentaux sont les cellules. Cette étude peut concerner la morphogenèse de tissus cellulaires, d'organes ou d'organismes entiers, sains ou pathologiques. Grâce aux avancées en microscopie et en imagerie, de gros volumes de données détaillées des composantes et structures des organismes vivants sont aujourd'hui disponibles. Ces données proviennent généralement d'observations *in vivo* et *in vitro*. Cependant, plusieurs problèmes se posent par rapport à l'utilisation de ces données pour étudier et comprendre des phénomènes biologiques (mesure, fiabilité, interprétation). Dans les travaux que nous présentons dans ce manuscrit, ces données nous permettent d'émettre des hypothèses sur les formes biologiques mais également sur les mécanismes élémentaires qui régissent leurs dynamiques. L'objectif est de valider (ou d'invalidier) ces hypothèses pour fournir aux biologistes des pistes de compréhension ou formuler de nouvelles hypothèses contribuant à des avancées en ce sens. En effet, la modélisation peut permettre aux biologistes de mieux approcher le système réel grâce à une formalisation et une application des connaissances disponibles.

L'étude de la morphogenèse a été longtemps jugée non-objective et comme relevant du domaine de l'expérience phénoménologique. Cependant, avec la nécessité croissante de compréhension et de prédiction des systèmes biologiques, la question de la forme a soulevé un grand intérêt pour beaucoup de domaines de la science. Les travaux présentés dans ce manuscrit sont aux croisées de trois disciplines : *Mathématiques, Informatique et Biologie*.

Les Mathématiques nous permettent de modéliser des mécanismes fondamentaux qui interviennent dans la morphogenèse de tissus sains ou pathologiques. Comme nous le verrons, les travaux de modélisation mathématique du processus de morphogenèse consistent principalement en deux approches : l'approche dite continue et l'approche dite discrète. La première considère la population globale de cellules pour modéliser sa variation et la seconde considère chaque cellule individuellement pour modéliser ses comportements. Cette dernière approche sera donc adoptée dans le cadre de nos travaux parce qu'elle permet une modélisation qualitative des cellules, de leur environnement, de leur organisation, de leurs comportements et de leurs interactions.

Quant à l'Informatique, c'est un outil qui nous sert à simuler les modèles qui découlent de la formalisation mathématique. Les avancées technologiques ont permis de profiter des puissances de calcul des ordinateurs pour réaliser des simulations de toutes sortes de processus biologiques. Particulièrement,

---

il a été possible de simuler la morphogenèse de tissus impliquant plusieurs millions de cellules en interaction. Cette percée a été possible grâce, notamment, aux matériels permettant l'exécution en parallèle : le multicœurs sur les CPU (Central Processing Unit), les grilles de calcul, les GPU (Graphics Processing Unit). Cette approche est d'autant plus intéressante dans le cas des modèles discrets où les cellules sont représentées comme des entités autonomes en interaction et ne sont pas considérées comme une population dont il faut étudier la variation de quantité. Comme on le verra dans ce manuscrit, dans l'état de l'art réalisé et les travaux accomplis, les mathématiques et l'informatique ont rendu possible plusieurs expérimentations sur les tissus sains ou pathologiques et des applications en biologie. Enfin, la Biologie est ici notre domaine d'application, les modèles ainsi que leur simulation s'inspirent de théories et de principes en Biologie.

La problématique principale que pose un travail pluridisciplinaire réside dans la conciliation des différents points de vue qui se reflètent dans les terminologies. En biologie, un modèle est une représentation d'un système biologique réel qui vise à expliquer ou à faire des prévisions (par exemple, diagramme d'interaction). Par ailleurs, en informatique, un modèle peut représenter simplement une façon d'architecturer un logiciel en utilisant un langage spécifique (par exemple, "Unified Modeling Language" - UML).

Les systèmes complexes observables dans la nature sont composés d'un nombre important d'éléments qui interagissent localement pour produire un comportement global à une échelle supérieure. C'est le cas des formes créées par prolifération cellulaire lors de l'embryogenèse des organismes vivants.

Au cours de ce processus de développement, certaines cellules du tissu ont pu se différencier, un mécanisme par lequel elles se dotent de nouvelles propriétés pouvant être associées à des fonctions bien précises faisant évoluer le tissu vers sa forme cible. Pourtant, au stade initial de la formation d'un être vivant, toutes ses cellules ont le même génome, mais au cours du développement de l'organisme, elles n'expriment pas toutes les mêmes gènes.

Pourquoi la dynamique de ces cellules a-t-elle changé pour amener à une différenciation ? Quels sont les facteurs qui entrent en jeu ? Quel est le mécanisme par lequel elle se réalise ? Telles sont les questions autour de l'auto-organisation et de l'auto-adaptation collective qui ciblent et atteignent la forme bien guidée des organismes vivants. Pour répondre à ces questions, il convient de considérer l'environnement de la cellule en plus de l'intérêt déjà porté à la biologie moléculaire et à la biomécanique.

En effet, une propriété des systèmes complexes est qu'il n'existe aucune théorie qui permet de déduire a priori leur comportement global à partir de

---

celui de leurs composants. Dans le cas de la morphogenèse, la forme globale est la résultante des dynamiques individuelles des cellules et de leurs interactions. Toute la difficulté de la modélisation relève de cette complexité du système dynamique lors du passage de l'individuel au collectif, complexité dont l'étude mathématique et numérique est difficile à établir. En outre, les cellules évoluent en tenant compte des interactions qu'elles ont avec les autres cellules ainsi qu'avec leur environnement. Pour arriver à mieux comprendre les mécanismes de la morphogenèse, il est important de comprendre ces interactions à travers le rôle, le fonctionnement et la structure de la cellule et son environnement.

Comme nous le verrons, des travaux ont tenté de rendre compte du processus de morphogenèse. Ils peuvent se distinguer en deux catégories : approche déterministe et approche aléatoire. Nous appelons approche déterministe, celle où la cible est donnée a priori et, approche aléatoire, celle où les paramètres qui initialisent le modèle sont aléatoires. Notre approche ne se situe ni dans l'un ou ni dans l'autre cas, notre approche est viabiliste. Les états du système évoluent grâce à des régulateurs qui leur sont attribués et qui assurent leur dynamique. Tant que ces régulateurs garantissent la viabilité de l'état par rapport à des contraintes, le système continue d'évoluer. Un modèle mathématique représente les états et les conditions de viabilité, de contrôlabilité, d'inertie, de durabilité, d'atteignabilité et de résilience d'un système multicellulaire en modélisant les cellules, leur environnement, leurs contrôles et leurs comportements. Ce qui nous a permis d'appliquer nos travaux à deux champs essentiels en biologie : d'une part, par l'implémentation et la simulation de propriétés de résilience telles que la robustesse, l'autopoïèse et le renouvellement cellulaire et, d'autre part, par le développement d'outils d'aide à la décision pour la prédiction, la caractérisation et l'irradiation de tumeurs.

Dans ces travaux, nous avons conçu un modèle à partir d'hypothèses émises sur la base d'observations de données réelles *in vivo*. Nous proposons donc un modèle de morphogenèse animale, sous la forme d'un système complexe faisant émerger de nombreux comportements cellulaires. L'approche adoptée est nouvelle, elle repose sur la théorie de la viabilité et consiste en un système hybride où des équations morphologiques gouvernent les dynamiques du tissu et des équations aux dérivées partielles contrôlent des processus internes de la cellule.

L'implémentation de ce modèle repose sur une approche cellocentriste où un automate cellulaire orienté système multi-agent représente les cellules. Les dynamiques cellulaires sont modélisées sous forme d'instructions contenues dans une sorte de programme génétique de la cellule. Une relation établie entre dynamiques cellulaires possibles et les ressources disponibles permet

---

d'étudier les principes de la viabilité des tissus biologiques. En définissant l'espace de formes comme un espace métrique, nous le faisons évoluer pour voir à un horizon de temps les tissus dont l'évolution de l'état respecte les contraintes de ressources. Ce qui revient au calcul de noyau de viabilité. Les résultats ont permis de constater qu'il existe des tissus qui peuvent rester viables *ad-vitam aeternam* quel que soit l'horizon de temps. La capturabilité de forme, que nous avons implémenté, permet de générer toutes les suites de contrôles possibles pour capturer une forme cible à partir d'une forme initiale.

Pour simuler le modèle, nous disposons d'une interface graphique avec laquelle nous avons réalisé un certain nombre d'expérimentations *in silico*. La notion d'expérience ou d'expérimentation n'a pas la même acception en biologie et en informatique. Pour un biologiste, une expérience consistera à réaliser des tests *in vitro* ou *in vivo*. Pour un informaticien, une expérience est réalisée par le biais de simulations, d'expériences *in silico*. Dans ces deux cas, la finalité est d'observer des systèmes dynamiques afin de vérifier ou de formuler des hypothèses. Au-delà de ces différences de sens, nous pouvons relever aussi des différences fondamentales dans la pratique. En biologie, lors d'une expérience, toutes les données ne sont pas préalablement connues tandis qu'en informatique, une simulation est contrôlable par le fait que tous les éléments en jeu sont connus. En outre, dans une expérience biologique, il est possible de découvrir de nouveaux éléments (molécule, mécanisme, interaction, etc.) alors qu'en informatique il ne peut pas y avoir plus que les entités modélisées par l'utilisateur même si leurs interactions peuvent générer un comportement global inattendu. Enfin, en biologie le système est complet alors qu'en informatique, le système est simplifié et demeure assujéti à des erreurs d'implémentation pouvant engendrer des comportements irréalistes.

Ainsi, nous avons capturé toutes les formes atteignables par une cellule après 2, 3 et 4 cycles de division. La capture d'une forme sous-entend de mettre en évidence son processus de création, phénotype, ainsi que le génotype en cause. Parmi les phénotypes générés, nous avons retrouvé celui du poisson-zèbre après 3 cycles de division ainsi que son génotype.

Grâce aux expérimentations *in silico* du modèle, nous avons établi de nouvelles méthodes afin d'évaluer des propriétés de tissus telles que la robustesse. De même, nous avons simulé des propriétés, d'une part, permettant aux cellules de faire face aux perturbations de leur environnement à travers l'autopoïèse, et d'une part, permettant au tissu d'assurer le renouvellement de ses cellules sans compromettre sa forme globale.

Nous avons également simulé des tissus pathologiques pour étudier leur réponse à une radiation en fonction de la présence des cellules cancéreuses agressives. Ce qui nous a permis de proposer de nouvelles méthodes de ca-

---

ractérisation et de classification de tumeurs.

Ce manuscrit est constitué de quatre parties.

1. La première partie, « **Contexte et état de l'art** » comporte deux chapitres.

— « **Morphogenèse : notions biologiques et complexité** » : ce chapitre présente les principales bases biologiques permettant d'appréhender les mécanismes en jeu dans le processus de morphogenèse. Nous présentons les cellules, leur composition et leurs comportements. Nous illustrons aussi les mécanismes que les cellules mettent en œuvre dans le processus de morphogenèse.

— « **Modélisation de la morphogenèse** » : dans ce chapitre, nous avons présenté les deux principaux types de modèle en morphogenèse et leurs sous-types : d'une part, les modèles virtuels (in silico) comportant les modèles mathématiques, mécaniques et computationnels et, d'autre part, les modèles fabriqués incluant les modèles physiques et de synthèse.

2. la deuxième partie, « **Proposition d'un modèle viabiliste de morphogenèse** » comporte deux chapitres.

— « **Fondements mathématiques : théorie de la viabilité** » : nous présentons les fondements mathématiques du modèle de morphogenèse que nous avons développé dans le cadre de nos travaux. Ainsi, nous présentons la théorie de la viabilité dédiée à l'étude de systèmes dynamiques contrôlés (régulés) soumis à des contraintes. Cette théorie nous servira de base pour formaliser toute la dynamique morphologique ainsi que les états et les conditions dans lesquels elle obéit à certaines propriétés essentielles. Dans ce chapitre, nous définirons la théorie, ses objectifs, son cadre théorique et ses résultats dans divers domaines surtout en morphologie mathématique.

— « **Formalisation du modèle** » : ce chapitre propose un modèle mathématique de morphogenèse pour tenter de répondre aux hypothèses posées. Ce modèle met en évidence l'organisation biologique de la cellule et de son environnement pour l'émergence des formes biologiques.

3. la troisième partie, « **Simulateur viabiliste** », comporte deux chapitres.

— « **Support logiciel** » : dans ce chapitre, nous présentons la formalisation de la conception de notre logiciel de simulation **Viab-Cell**. Nous décrivons son implémentation à travers la présentation de

---

son interface graphique qui permet à l'utilisateur de définir et de visualiser une simulation.

- « **Ordonnement de la simulation** » : ce chapitre est consacré à l'introduction de l'aléatoire dans la simulation du modèle en adoptant d'une part différents types d'ordonnement chaotique et, d'autre part, en simulant le modèle sur processeur multicœurs. Nous présentons aussi une étude comparative sur les résultats de simulation. L'objectif est de montrer que le déterminisme est indispensable pour que la simulation du tissu converge vers une forme stable. Ce déterminisme est assuré par un ordonnancement structuré et régulier des types cellulaires et des cellules elles-mêmes au cours d'un cycle et d'un cycle à un autre.
4. la quatrième et dernière partie, « **Expérimentation du modèle pour l'évolution d'un tissu cellulaire** », comporte trois chapitres.
- « **Noyau de viabilité** » : La partie expérimentale propose une validation du modèle viabiliste de morphogenèse développé dans le cadre de nos travaux. Plus particulièrement, dans ce chapitre, nous abordons le calcul d'ensembles atteignables comme formalisme en théorie de la viabilité nous permettant de capturer les formes possibles de tissu que peut donner une cellule après un certain nombre de cycles de division. Nous présenterons aussi la formalisation du calcul de noyau de viabilité de ces ensembles pour simuler l'existence d'évolutions viables pour un tissu soumis à des contraintes.
  - « **Bassin de capture** » : dans ce chapitre, nous allons calculer des bassins de capture de formes cibles grâce à la morphogenèse rétrograde de tissu consistant à enlever successivement les cellules du tissu (apoptose) pour recréer tous ses précédents états. En effet, l'application de la viabilité aux systèmes évolutionnaires ne consiste pas seulement à trouver les états initiaux d'où part une évolution viable. Elle vise également à trouver des correspondances de régulation permettant de capturer un état. Ces correspondances sont essentielles car elles permettent d'associer, à chaque état initial, l'ensemble des commandes ou régulateurs qui gouvernent son évolution afin d'atteindre une cible.
  - « **Applications** » : l'objectif de ce chapitre est de modéliser quelques caractéristiques fonctionnelles des tissus générés par notre modèle. Plus précisément, l'objectif est de mettre en évidence la pertinence de notre modèle à analyser et à comprendre certaines propriétés de tissus biologiques telles que la robustesse. Nous montrons comment le génome *in silico* que nous avons modélisé intervient dans

---

le maintien de la forme du tissu en le restaurant en cas de perturbations accidentelles (autopoïèse). Nous illustrons aussi le mécanisme de maintien de la forme du tissu tout en rendant possible le processus de renouvellement cellulaire. Enfin, nous simulons l'implication de ces processus génétiques dans la caractérisation de tissus pathologiques (tumeur).

Ce mémoire est terminé par un chapitre de conclusions permettant de dresser un bilan des principaux travaux que nous avons réalisés. Nous y décrivons également les différentes perspectives qui s'ouvrent à ces travaux.



---

Deuxième partie

Contexte et état de l'art



# Chapitre 1

## Morphogenèse : notions biologiques et complexité

### Résumé

Ce chapitre présente les principales bases biologiques permettant d’appréhender les mécanismes en jeu dans le processus que nous étudions à savoir la morphogenèse. Ainsi, nous présentons les cellules, leur composition et leurs comportements. Enfin, nous illustrons les mécanismes que les cellules mettent en œuvre dans le processus de morphogenèse. La complexité de ces mécanismes motive à la fois leur modélisation mathématique et leur simulation informatique.

### 1.1 La cellule

Durant cette dernière décennie, les sciences biomédicales ont connu une nette révolution grâce aux avancées et innovations en biotechnologie. Plus particulièrement, la microscopie et l’imagerie ont permis notamment une description inédite de beaucoup de composants et structures d’organismes vivants. Dans la hiérarchie de l’organisation biologique allant de l’atome à l’environnement, la cellule se situe entre les processus biochimiques des niveaux inférieurs et les propriétés physiologiques macroscopiques résultantes (figure 1.1).

#### 1.1.1 Structure de la cellule

[Hooke, 1665] fut le premier à avoir utilisé le terme “cellule” dans l’ouvrage *Micrographia*. Il faisait alors référence aux multiples petites chambres découvertes par l’observation au microscope d’un fragment d’écorce. D’autres scientifiques vont ensuite utiliser les microscopes pour étudier des cellules animales, notamment [Schwann et al., 1847]. Les contributions de ces scien-

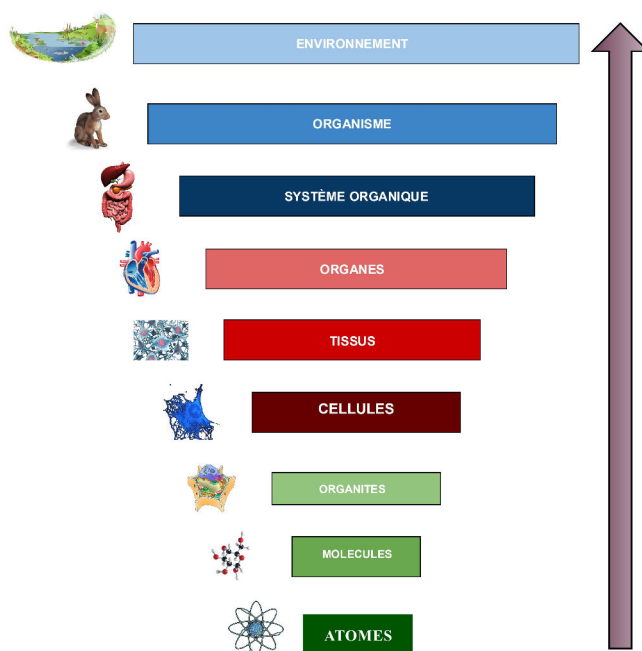


FIGURE 1.1 – Hiérarchie de l'organisation biologique. La liste n'est pas exhaustive. Par exemple, nous ne pouvons pas inclure les informations génétiques dans cette hiérarchie, elles ne s'adaptent à aucun de ses niveaux. Suivant le phénomène étudié, il conviendra de fusionner ou de scinder des niveaux. Cependant, la difficulté relève de la prise en compte de processus variant dans une échelle de temps et de niveaux différents.

tifiques ont mené à l'établissement de la théorie cellulaire dont les trois principes sont les suivants :

1. la cellule est la plus petite entité vivante,
2. tout être vivant est composé de cellules,
3. toute cellule provient d'une autre cellule.

Il existe deux grands groupes de cellules : les cellules procaryotes telles que les bactéries qui ne possèdent pas de noyau et les cellules eucaryotes qui en possèdent un. Les cellules eucaryotes composent aussi bien des organismes unicellulaires que des organismes pluricellulaires. Elles peuvent être de type animal, végétal ou des cellules de champignons, avec des tailles allant de 10 à 100  $\mu\text{m}$ . De ce fait, elles sont observables au moyen d'un microscope optique où elles sont traversées par des photons et grossies de l'ordre de  $10^3$  fois. Les cellules procaryotes sont quant à elles beaucoup plus petites (environ 1  $\mu\text{m}$ ). Pour observer leurs structures, il faut utiliser un microscope électronique avec lequel la cellule est traversée par un faisceau d'électrons permettant des grossissements de l'ordre de  $10^6$  fois.

Au microscope optique, toutes les cellules comportent une membrane cytoplasmique, du cytoplasme et un noyau. En plus de ces éléments, les cellules végétales possèdent : une paroi squelettique, une vacuole et généralement des chloroplastes. Le microscope électronique confirme non seulement les structures observées par le microscope optique mais il permet également de mettre en évidence les éléments inclus dans le cytoplasme et difficile à déterminer au microscope photonique (figure 1.2). La cellule comporte diverses

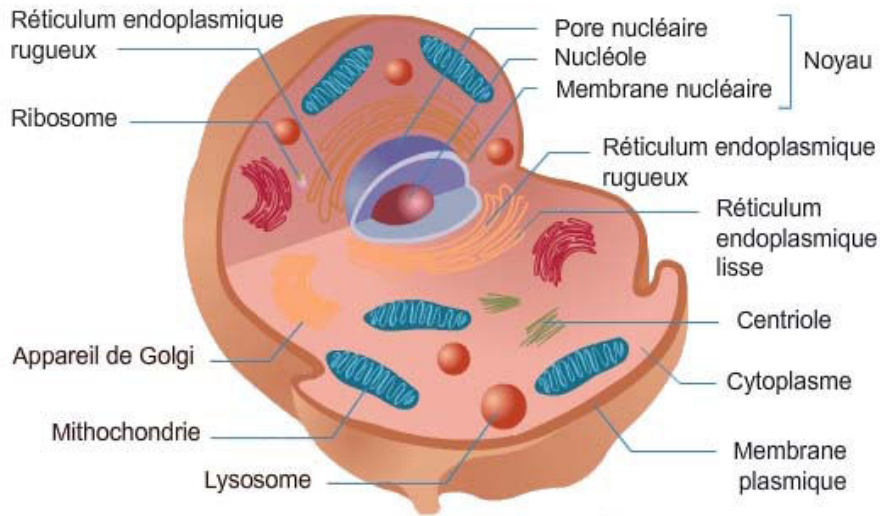


FIGURE 1.2 – Les constituants de la cellule animale. Source : <http://favieres-photos-nature.com/tag-cellule-animale.html>

inclusions cytoplasmiques (organites) remplissant chacune des fonctions spécifiques. Cependant, nous verrons que dans le cadre de l'étude que nous menons, il n'y a que certaines fonctions qui nous semblent pertinentes à prendre en compte. Dans les chapitres 2 et 4, nous allons montrer les choix de granularité effectués dans le cadre de notre modélisation. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la dynamique des cellules et non aux processus qui les engendrent au niveau sous-cellulaire. Les structures telles que les centrioles, les lysosomes, le noyau et les mitochondries assurent des mécanismes qui nous intéressent particulièrement car étant à la base de la dynamique cellulaire (division, mort, différenciation, production d'énergie, etc.). Cependant, elles n'ont pas été explicitement modélisées au niveau sous-cellulaire. Ci-après, nous décrivons brièvement ces structures.

### Membrane cytoplasmique

Cette membrane entoure et retient le cytoplasme, une substance gélatineuse dans laquelle baignent les organites de la cellule. Elle permet de séparer

la cellule de son milieu mais reste cependant poreuse avec une perméabilité sélective qui rend possible les échanges entre la cellule et le milieu dans lequel elle se trouve.

### **Noyau**

Il est généralement situé au centre des cellules eucaryotes. Grâce à une membrane poreuse qui permet des échanges avec le cytoplasme, le noyau communique avec l'intérieur de la cellule. Son rôle est de contrôler toutes les activités et fonctions de la cellule. C'est dans le noyau où se trouve l'ADN, support de l'information génétique. Dans la section 4.2, nous avons limité le contenu génétique des cellules à des instructions qui contrôlent leur activité de mitose, de quiescence et d'apoptose. Ensuite, dans la partie V d'expérimentation de notre modèle, nous illustrons le fonctionnement de ces instructions lors de la morphogenèse.

### **Centrioles**

Constitués de deux bâtonnets perpendiculaires, ces organites sont localisés dans les cellules animales à proximité du noyau. Ils produisent le fuseau pendant la division cellulaire.

### **Lysosomes**

On les retrouve dans les cellules animales. Remplis d'enzymes, leur rôle est de dégrader les particules nutritives et de détruire les corps étrangers tels que les bactéries. Lors d'un suicide cellulaire, les lysosomes sont responsables de la séquestration et de la dégradation des organites et autres constituants cellulaires par un processus appelé autophagie.

### **Mitochondries**

Ces organites jouent un rôle très important, car ils permettent à la cellule de produire de l'énergie nécessaire à son fonctionnement. Leur rôle est de libérer l'énergie de la réaction d'oxydation du glucose, provenant de la matière organique alimentaire, sous forme d'ATP directement utilisable (voir figure 1.3). Il faut noter qu'en cas d'absence d'oxygène, une réaction anaérobie se déroule dans le cytoplasme et permet de produire de l'énergie par la fermentation. Grâce à cette alternative, la cellule assure sa survie. Un modèle de mise à disposition de cette ATP pour le métabolisme de la cellule a été proposé à la section 4.3.

#### **1.1.2 Expression génétique**

Toutes les cellules de l'organisme (souche, musculaire, neuronale, etc.) ont le même matériel génétique dans leur noyau. Elles sont dérivées d'une

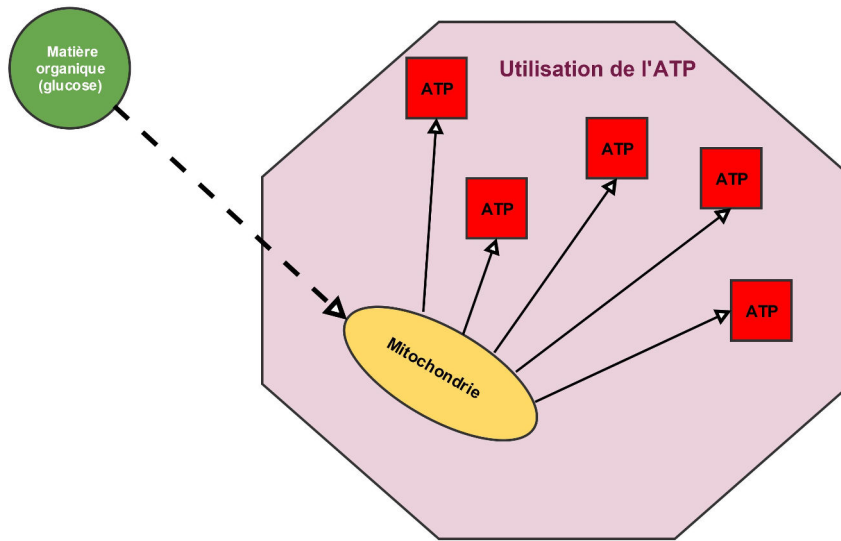


FIGURE 1.3 – La production d'ATP grâce à la réaction aérobie qui se déroule au sein de la mitochondrie après la glycolyse qui a lieu dans le cytoplasme.

seule cellule-œuf fécondée et c'est la différenciation qui leur a permis de se spécialiser en un des 250 types cellulaires qui existent chez l'homme (cellules de la peau, cellules nerveuses, cellules musculaires, cellules sanguines, cellules osseuses, cellules pancréatiques, etc.). La différenciation se fait par l'expression de certains gènes spécifiques. Et cette discrimination dans l'expression génétique procure une morphologie et une fonction précises à la cellule. Au cours du développement embryonnaire des organismes multicellulaires, la morphogenèse et la différenciation cellulaire sont interdépendantes. L'émergence de nouvelles formes vivantes passe par le crible de l'ontogenèse<sup>1</sup> dans le sens où toute variation phénotypique<sup>2</sup> a ses fondements embryologiques. Et cette question de la diversité cellulaire se pose avant même celle de l'acquisition de la forme. Lorsque l'embryon ne compte que quelques paires de cellules, on peut constater déjà une diversification du contenu biochimique voire de la morphologie des cellules. Cette diversification peut s'initier de trois manières : première cellule hétérogène, grappes de cellules d'environnements différents, interactions moléculaires et génétiques. Cette acquisition de propriétés différentielles dans l'expression génétique est fondamentale dans la morphogenèse. C'est pour cela qu'à la section 7.1, en simulant l'embryogenèse, nous mettons en évidence la différenciation en adoptant des couleurs différentes pour chaque type de cellule et des niveaux de couleur pour marquer la temporalité. Nous avons aussi adopté des marqueurs sur les cellules

1. Développement d'un individu depuis sa conception jusqu'à sa forme adulte définitive.

2. Variation dans un caractère observable de l'individu.



pour retracer leur lignée. La détermination du futur des cellules par identification de leur lignée permet de délimiter les populations de cellules qui préfigurent les organes. Cependant, l'individualisation spatio-temporelle de ce procédé sur chaque cellule n'est pas simple dans la réalité.

### 1.1.3 Epigénétique

Il faut rappeler que même si la différenciation est essentielle en biologie du développement, le concept de "genetic switch" caractérisant le paradigme dominant semble très réducteur [Peyriéras, 2006]. C'est un concept par lequel chaque état cellulaire est déterminé par une combinatoire unique de gènes "on" ou "off"; et ceci, bien que la cellule reçoive en permanence des signaux l'informant sur son environnement. Ainsi, les informations issues de cet environnement amènent la cellule à se spécialiser au cours du développement ou à ajuster son activité à la situation. Ces signaux, y compris ceux qui découlent des comportements de l'individu peuvent conduire à des modifications dans l'expression de ses gènes sans pour autant affecter leur séquence : on parle d'épigénétique. Dès les années 40, C.H. Waddington distinguait déjà les facteurs épigénétiques comme intervenant dans la construction de la forme [Waddington, 1942]. Ces facteurs agissent comme des modulateurs de l'expression du patrimoine génétique des cellules en fonction d'un contexte qui peut être déterminé par leur voisinage, leur environnement et éventuellement les échanges qui en découlent. Dès lors, nous pouvons dire que l'épigénétique gouverne la manière dont le génotype est utilisé pour créer un phénotype. Un exemple pertinent est la larve d'abeille [Kucharski et al., 2008]. La reine (fertile) et l'ouvrière (stérile) sont deux formes alternatives de l'abeille femelle adulte. Elles proviennent toutes les deux de larves génétiquement identiques. Cependant, seule la larve nourrie à la gelée royale durant son développement deviendra une reine. Lorsque l'expression de l'un des facteurs clés de la programmation épigénétique est inhibée, le contexte de la nourriture n'a plus d'incidence sur le devenir des larves. Qu'elles soient nourries à la gelée royale ou non, la majeure partie des larves apparaissent en reines avec des ovaires pleinement développés. Ces résultats montrent que le contexte et le facteur contrôlant la prise en compte de ce contexte sont primordiaux lors du développement. Sachant que les processus épigénétiques interviennent dans la régulation de nombreux comportements cellulaires, leurs perturbations contribuent fortement au développement et à la progression de maladies (cancer par exemple). L'altération des processus épigénétiques a un lien étroit avec la transformation des cellules saines en cellules cancéreuses. En effet, des mutations affectant des gènes codant pour les enzymes responsables des marquages épigénétiques ont été identifiées dans des cellules tumorales. En définitive, le contexte, déterminé par les échanges provenant du voisinage et de l'environnement de la cellule, est déterminant dans le devenir d'une cellule.

### 1.1.4 Échanges cellulaires

La cellule a ses propres mécanismes individuels et interagit aussi bien avec le milieu extracellulaire qu'avec les autres cellules voisines. Ces interactions assurent l'échange de substances (eau, dioxygène, dioxyde de carbone, sels minéraux, etc.) entre les cellules et leur milieu. Nous avons déjà évoqué la perméabilité sélective de la membrane cytoplasmique. Elle rend possible les échanges cellulaires en agissant comme une frontière dont l'accès n'est permis qu'à certaines substances. L'équilibre entre les substances qui rentrent (*intrants*) et celles qui sortent (*extrants*) est nécessaire à la survie de la cellule. Par exemple, pour la respiration cellulaire, les intrants sont du glucose et de l'oxygène et les extrants sont du gaz carbonique et de l'eau. Les échanges cellulaires constituent un travail pour la cellule et sont à ce titre consommateurs d'énergie. Ainsi, en fonction de l'origine de cette énergie, ces échanges sont classés en deux types : actifs et passifs. Les échanges actifs sont les échanges qui s'intègrent dans l'activité de la cellule et qui nécessitent de ce fait la libération d'ATP. Tout autre échange ne relevant pas de l'activité cellulaire et faisant de ce fait intervenir de l'énergie provenant du système est dit passif.

Pour assurer cet échange, il est nécessaire pour les cellules d'avoir des moyens d'interaction et parmi ceux-ci, il y a l'adhésion. Elle peut être une liaison entre cellules (jonctions intercellulaires) ou une liaison entre cellules et matrice extracellulaire (jonction cellules/matrice extracellulaire). Les jonctions intercellulaires sont des régions différenciées de la membrane plasmique, responsables de l'adhérence intercellulaire grâce à une importante présence de molécules d'adhérence. On peut en distinguer :

- les jonctions étanches qui bloquent le passage des molécules entre les cellules jointes,
- les jonctions adhérentes qui permettent l'adhésion d'une cellule à une autre,
- les jonctions communicantes qui facilitent quant à elles le passage de signaux (chimiques, électriques) entre cellules adjacentes.

Les jonctions cellules/matrice-extracellulaire assurent l'adhérence entre les cellules et les éléments de la matrice extracellulaire à l'aide également de molécules d'adhérence. Elles jouent essentiellement deux rôles : assurer une solidité mécanique et permettre la communication cellulaire.

Cependant, l'adhésion n'est pas le seul moyen qui intervient dans l'échange cellulaire. Les cellules peuvent interagir à distance par différents moyens de communication dédiés (voir figure 1.4) :

- *communication endocrine* - les cellules émettrices diffusent des signaux chimiques vers des cellules cibles grâce à des molécules de signalisation transitant par la circulation sanguine ;
- *communication paracrine* - elle est utilisée par des cellules voisines dont la proximité ne nécessite pas l'utilisation de la circulation san-

guine. La molécule signal sécrétée par une cellule émettrice modifie l'activité des cellules cibles ;

- *communication juxtacrine* - elle se fait entre cellules adjacentes, la cellule reçoit des signaux après avoir établi un contact physique avec la cellule émettrice.

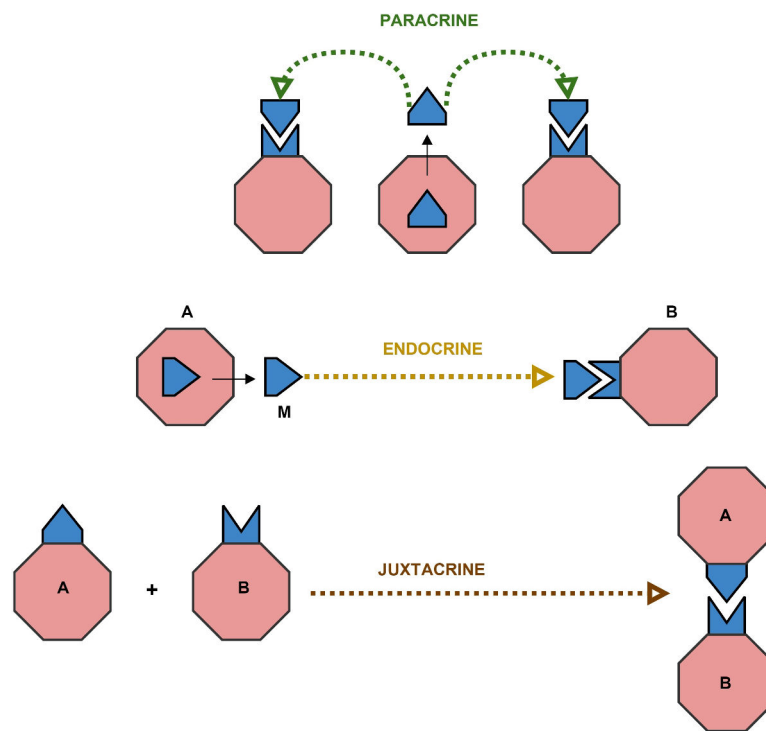


FIGURE 1.4 – Les différents moyens de communication mis en place dans le cadre de l'échange cellulaire.

Toutefois, il faut préciser que l'échange n'est pas établi que pour des cellules de même organisme. Il peut aussi mettre en jeu les cellules de types différents ou même celles de deux organismes distincts (par exemple, la communication de l'embryon avec les cellules de l'utérus).

La capacité des cellules à effectuer des échanges dans leur environnement est à la base de plusieurs processus biologiques de l'organisme : l'homéostasie, la défense immunitaire, la cicatrisation et surtout la morphogenèse. Dans notre modèle que nous présenterons plus tard, l'échange cellulaire porte sur l'énergie disponible dans l'environnement.

### 1.1.5 Comportements cellulaires

Les cellules se développent grâce à leur métabolisme, processus par lequel elles exploitent les produits de la digestion des aliments pour se reproduire,

se mouvoir, assurer des fonctions biochimiques, se spécialiser, etc.

### La division cellulaire

La division cellulaire est la base de la reproduction des organismes unicellulaires et de la croissance des organismes multicellulaires. Elle suit un processus appelé le cycle cellulaire, au bout duquel une cellule apparaît en deux cellules filles génétiquement identiques (voir figure 1.5). Le cycle cellulaire est une alternance entre *la mitose* et *l'interphase*. L'interphase est composée de la phase **G1** qui correspond à la croissance de la cellule. Ensuite, vient la phase **G0** qui correspond :

1. soit à une pause du cycle cellulaire pour permettre à la cellule de se diviser plus tard. On dit alors que la cellule est en *quiescence*. Celle-ci peut avoir comme origine la non réception de signaux donnant ordre de division ou un choix du système de réplication jugeant que la cellule n'a pas assez d'énergie et de protéines pour une division.
2. soit un arrêt définitif du cycle cellulaire parce que la cellule est vieille et ne se divisera plus, même si elle reste métaboliquement efficace. On dit alors que la cellule est en *sénescence*. Elle se dégrade ainsi au fur et à mesure jusqu'à la mort.

Ces principes sont repris par le modèle que nous proposons dans la section 4.3. Puis, survient la phase **S** correspondant à la réplication de l'ADN. A ce stade, la cellule ne peut plus faire marche arrière, elle doit poursuivre jusqu'à la mitose. La dernière phase de l'interphase est **G2** où la cellule connaît une seconde croissance avant la mitose. Cependant, il existe des points de contrôle ou "check-points" entre ces différentes phases. Les principaux "check-points" se situent entre :

- **G1** et **S** (avant la réplication de l'ADN),
- **G2** et **M** (avant la mitose).

Leur but est de s'assurer de l'intégrité du matériel génétique de la cellule. En cas d'anomalie non réparable de l'ADN, la cellule entre en *apoptose* (mort cellulaire programmée). Au cours de la mitose, le noyau se scinde en deux. Puis, intervient la cytotédièrese qui divise le cytoplasme et partage les organites qu'il contient entre la cellule fille et la cellule mère (voir figure 1.6). Le corps humain compte près de 100 000 milliards de cellules dont 20 milliards meurent chaque jour et 20 millions se divisent en deux cellules filles toutes les secondes. Cela permet aux organes, aux tissus et aux cellules de se renouveler plusieurs fois suivant une fréquence dépendant du type cellulaire. Les fréquences de renouvellement de différents types de cellule ont été mesurées et répertoriées par [Spalding et al., 2005]. Par exemple, la cellule de la peau a une durée de vie de 3 à 4 semaines avant d'être renouvelée. Elle est de 120 jours pour un globule rouge tandis qu'une cellule de foie ou de poumon

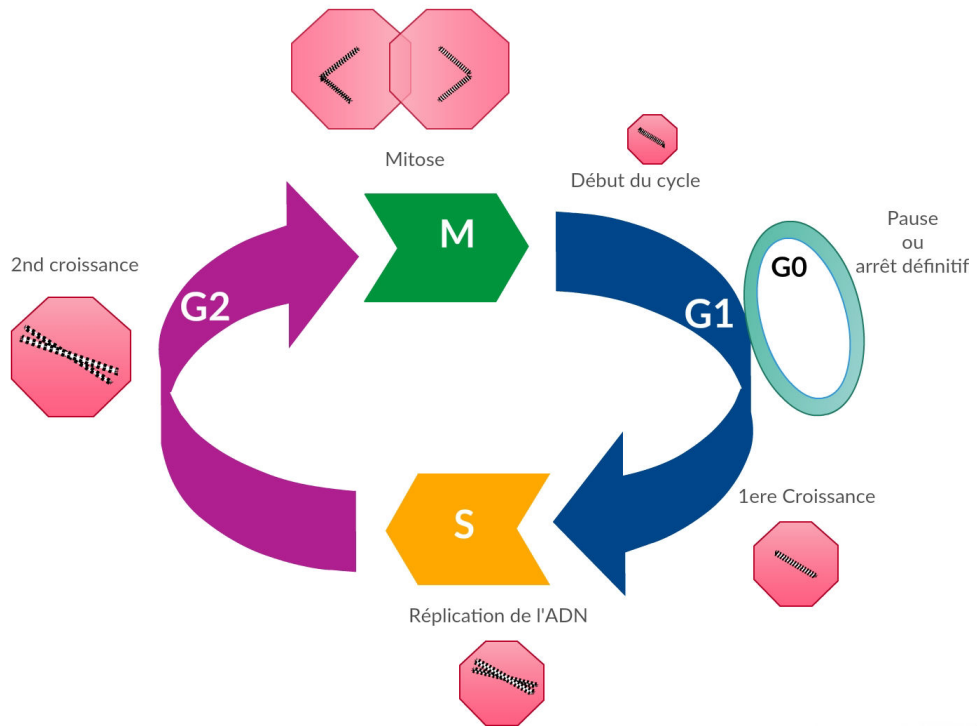


FIGURE 1.5 – Le cycle cellulaire

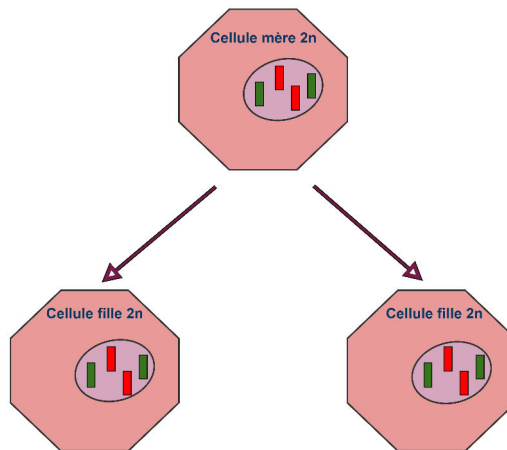


FIGURE 1.6 – La mitose aboutit à deux cellules filles génétiquement identiques à la cellule mère. Chacune des cellules filles contient le même nombre de chromosomes que la cellule mère.

vit 400 à 500 jours avant d'être renouvelée. Les cellules qui se renouvellent

le moins sont celles des parois de l'intestin et celles des muscles des côtes dont la fréquence est de 15 années. Dans la section 9.1, une implémentation du mécanisme de renouvellement des tissus est proposée. Cependant, il faut préciser que le renouvellement cellulaire ne préserve pas les cellules du vieillissement et de la mort. En effet, les cellules possèdent au niveau des terminaisons de leurs chromosomes une région répétitive d'ADN, appelée télomère, qui joue un rôle protecteur contre l'érosion des chromosomes et les erreurs d'identification dans l'ADN. Ces télomères se raccourcissent à chaque division cellulaire. Cependant grâce à l'enzyme télomérase, un télomère d'une longueur convenable et fonctionnelle est maintenu. Mais comme seules les cellules souches et germinales conservent une activité de télomérase suffisante, renouvellement après renouvellement, la longueur du télomère dans les cellules créées devient finalement critique et induit leur sénescence [Felix, 2015]. Donc, ce mécanisme induit bien le vieillissement mais il présente l'avantage d'empêcher les proliférations excessives comme celles qui surviennent dans le cas du cancer en contrôlant le nombre de divisions autorisées à l'aide d'une sorte de compteur.

### La mort

Précédemment, nous avons brièvement introduit l'apoptose qui est une mort cellulaire programmée. Généralement, la mort cellulaire est définie comme étant l'arrêt définitif des métabolismes et des fonctions vitales de la cellule suivie de sa destruction. Ainsi, en plus de l'apoptose, on peut citer d'autres types de morts cellulaires, classées selon le processus en cause et la rapidité du mécanisme.

- *autophagie* - c'est un mécanisme qui consiste en la dégradation partielle du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes. Elle sert à éliminer certaines régions toxiques contenues dans la cellule, et parfois même la conduit à la mort en guise de réponse immunitaire.
- *nécrose* - elle intervient à la suite d'une lésion provoquée par un agent physique ou chimique. C'est une mort anormale et non programmée.
- *anoïkis* - elle est initiée à la suite du détachement d'une cellule de la matrice extracellulaire occasionnant une rupture de communication.

Cette mort est assimilée à un processus apoptotique.

Cependant, les comportements cellulaires ou morphodynamiques ne se limitent pas à la division et la mort, une cellule peut aussi se mouvoir ou changer de forme.

### La migration

La migration cellulaire est un processus fondamental dans la fécondation et dans le développement embryonnaire. Lors de la fécondation, les deux gamètes produites à des endroits différents et par des individus différents

doivent se trouver pour fusionner en une cellule unique (l'oeuf fécondé ou zygote). Et lors du développement embryonnaire, la migration intervient dans la mise en place des tissus et des organes en regroupant en un endroit des cellules dispersées, en dirigeant des groupes entiers de cellules vers des emplacements précis, en dispersant des cellules regroupées, en arrangeant des cellules suivant un réseau particulier, etc. C'est probablement le mouvement coordonné des cellules lors de la gastrulation<sup>3</sup> qui permet de dessiner les grands axes d'organisation de l'organisme. Les mouvements cellulaires sont par ailleurs essentiels au fonctionnement même de l'organisme. Les globules rouges effectuent, par exemple, de longs voyages au sein de l'organisme pour approvisionner les différents organes en oxygène et en nutriments. En outre, la migration intervient dans la défense immunitaire par l'acheminement des globules blancs vers les zones infectées et dans la cicatrisation des tissus abîmés. Dans le cas du cancer, l'envahissement de l'organisme par des métastases se fait en partie grâce à la migration des cellules malignes par voie sanguine. La migration se réalise en trois temps : protubérance de la pointe avant de la cellule, adhérence de l'avant de la cellule et détachement du reste de la surface cellulaire, et contraction du cytosquelette pour tirer la cellule vers l'avant.

### 1.1.6 Dynamiques morphologiques des cellules

On ne peut pas rendre compte du processus morphogénétique en ne considérant uniquement que la biologie moléculaire et la génétique. Le processus métabolique et les contraintes spatiales peuvent aussi imposer des choix de dynamique morphologique aux cellules. La métaphore du développement, comme l'ont souligné [Dittrich et al., 2001], n'est pas la mieux choisie pour désigner l'ontogenèse et les processus morphogénétiques qui sous-tendent la formation de l'organisme. En effet, la morphogenèse n'est pas qu'un simple déploiement aboutissant à une cible mais sous-entend plutôt une succession de bouleversements qui révèlent de nouvelles frontières entre populations de cellules, de nouveaux compartiments qui se déforment et se transforment. Ces bouleversements qui affectent les tissus, les organes et l'organisme tout entier sont l'effet de la morphogenèse des cellules constituant ces niveaux supérieurs. Grâce à leur formes variant de simples sphères à des cubes, tubes, arbres, etc., les cellules sont capables de remplir différentes fonctions physiologiques mais aussi façonnent les tissus à travers des processus morphologiques.

La morphologie de beaucoup de cellules apparaît ronde ou cubique. Les lymphocytes par exemple se caractérisent par leur forme régulière et arrondie. Mais on peut rencontrer aussi d'autres formes diverses de cellules suivant leur rôle. Les cellules alvéolaires sont plates pour favoriser les échanges ga-

---

3. La gastrulation correspond à la seconde phase de développement embryonnaire lors de laquelle l'activité mitotique est en continuel ralentissement.

zeux entre l'organisme et son environnement. Les cellules endothéliales qui contiennent le sang à l'intérieur des vaisseaux sanguins sont aussi plates mais avec des apparences (tubuleux, prismatique) variant selon la taille du vaisseau. Cette diversité donne naissance à une multitude de processus morphologiques. Bien que les cellules épithéliales qui revêtent l'extérieur du corps et les cavités de l'organisme soient de formes pavimenteuse, cubique ou cylindrique, il leur est toutefois possible de s'aplatir lorsque, par exemple, des substances doivent passer à travers l'épithélium. De plus, lors du développement embryonnaire, les placodes qui se forment ne correspondent qu'à un aplatissement de la couche épithéliale. Les processus morphologiques des cellules peuvent aussi inclure :

- l'augmentation de surface lors des échanges de substances.
- la formation de replis membranaires qui permettent un ancrage mécanique entre cellules (temporaire ou permanent).
- l'altération de la cellule pour effectuer une fusion, par exemple lors du développement de muscles squelettiques chez les vertébrés. Les myoblastes sont les cellules précurseurs des muscles, elles se divisent et fusionnent entre elles pour former des myotubes (cellules longues). D'après [Abmayr et al., 2003], ces dernières se transforment ensuite en myocytes qui ne se divisent pas mais grandissent en augmentant le volume du cytoplasme. La fusion peut aussi mettre en jeu deux parties de la même cellule pour former un tube.
- la cavitation des cellules pour former des tubes, par exemple lorsque les cellules endothéliales fusionnent leurs vacuoles pour former un vaisseau sanguin.

Ces processus permettent d'avoir des dynamiques morphologiques qui contribuent à l'apparition et au développement des structures des organismes vivants (voir figure 1.7).

## 1.2 Morphogenèse

L'ensemble du processus d'apparition de forme, faisant intervenir des mécanismes et des lois, désigne la morphogenèse. Ce processus émergent qui met en contribution des entités autonomes peut être observé dans des systèmes complexes qui nous entourent : les galaxies, les dunes de sables, les organismes vivants, etc. (voir figure 1.8). Mais il peut aussi correspondre à l'émergence de structures humaines telles que l'urbanisation des villes ou l'architecture des réseaux informatiques (voir figure 1.9).

Que ce soit dans le cas de structures inanimées ou d'organismes vivants, ce processus est la manifestation d'une auto-organisation collective visant à atteindre une forme déterminée [Doursat, 2008]. Cependant, l'une des caractéristiques les plus remarquables de l'émergence est que le résultat vaut toujours plus ou moins que la somme des termes. Il apparaît donc que faire



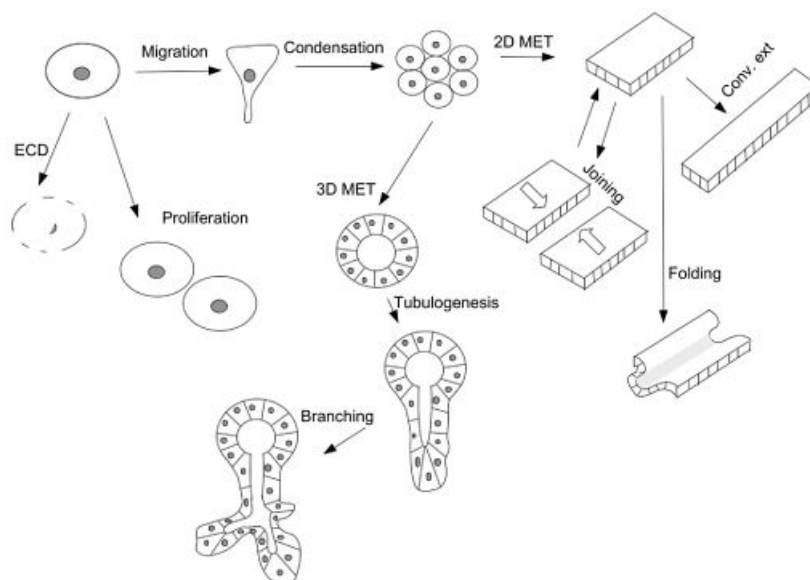


FIGURE 1.7 – Les différentes dynamiques morphologiques des cellules. ECD : mort cellulaire programmée. MET : transition mésenchyme-épithélium. La prolifération et la mort cellulaires étant les dynamiques principales sur lesquelles nous nous sommes focalisés dans ces travaux, nous allons y revenir en détail dans la section suivante. Image extraite de [Davies, 2013a]



FIGURE 1.8 – Des exemples de morphogenèse dans la nature

de ces processus un objet d'étude à des fins d'analyse et d'explication ne



FIGURE 1.9 – Des exemples de morphogenèse dans les structures humaines

soit pas aisé. Ainsi, l'étude de la morphogenèse a été longtemps jugée non objective et comme relevant du domaine de l'expérience phénoménologique. Cependant, avec la nécessité croissante de compréhension, de prédiction et de contrôle des systèmes biologiques, la question de la forme a soulevé un grand intérêt pour la science.

Pour étudier les organismes multicellulaires, on les assimile à des systèmes complexes composés d'un nombre important d'éléments qui interagissent localement pour produire un comportement global à une échelle supérieure. Cette propriété d'émergence fait intervenir plusieurs mécanismes cellulaires dont la prolifération et la mort.

### 1.2.1 Morphogenèse par division cellulaire

Un tissu est composé d'un ensemble de cellules se regroupant en amas, en réseau ou en faisceau. De ce fait, tout comportement cellulaire entraîne des modifications qui affectent les tissus mais aussi les organes que ces derniers composent. La prolifération est la plus fréquente parmi ces comportements et permet de guider la croissance du tissu. Elle est contrôlée non seulement pour s'effectuer à des endroits précis mais surtout pour ne pas atteindre une certaine proportion. Ces deux contrôles semblent très déterminants pour la forme et la taille du tissu. Généralement, les organes en paire ont la même forme et la même taille. De plus, à l'échelle des organismes vivants, les individus d'une même espèce ont la forme et la taille qui caractérisent leur espèce et non celles d'une autre.

Des signaux de régulation et des hormones sont impliqués dans le contrôle de la prolifération, de même que le niveau d'énergie et de matière disponibles. Par exemple, les divisions se déroulent plus rapidement au pôle pauvre en vitellus<sup>4</sup>(pôle animal) qu'au pôle riche en vitellus (pôle végétatif).

Au-delà de l'endroit et du taux de prolifération, le choix de l'orientation spécifique du plan de segmentation est aussi déterminant pour la forme. La segmentation correspond en une série de divisions mitotiques (sans aug-

4. les réserves énergétiques utilisées par les embryons durant le développement embryonnaire

mentation de volume) du zygote puis de l'embryon. Elle intervient lors des premiers stades de l'embryogenèse où le zygote se multiplie en de nombreuses petites cellules non différenciées (blastomères). Elle précède donc la mise en place des feuilletts embryonnaires (gastrulation) et leur différenciation (organogenèse). L'orientation de la segmentation indique la direction vers laquelle vont s'étendre les tissus en développement. Dans la figure 1.10, nous présentons deux types de segmentation.

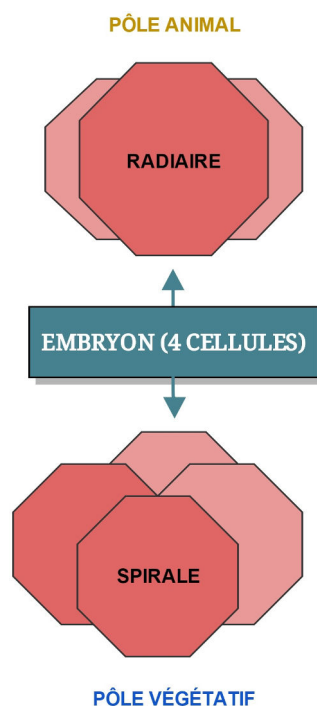


FIGURE 1.10 – Les types de segmentation dépendent de la quantité et de la distribution du vitellus dans le zygote. Les œufs ne contenant pas une grande quantité de vitellus subissent une segmentation holoblastique. C'est-à-dire que les plans de clivage traversent l'œuf entier. Selon l'angle de ses axes, la segmentation peut être radiaire ou spirale (entre autres). *Radiaire* : les blastomères se superposent directement les uns sur les autres. Ainsi, les fuseaux de division, alternativement horizontaux et verticaux, permettent de distinguer des quartiers de blastomères verticaux et des étages de blastomères horizontaux. *Spirale* : au lieu de se produire parallèlement ou perpendiculairement à l'axe animal/végétatif du zygote, le clivage se produit à l'angle oblique. Mais à chaque clivage subséquent le plan de segmentation est perpendiculaire au plan de segmentation précédent.

Puisque la forme finale n'est pas identique suivant que la segmentation spirale démarre par l'axe nord-ouest/sud-est ou nord-est/sud-ouest, l'orientation de la division cellulaire est donc primordiale en morphogenèse. En

outre, l'orientation des divisions dans les tissus épithéliaux peut aussi fortement influencer la morphogenèse. Des expériences de [Pedersen et al., 1986] ont démontré chez la souris que jusqu'au terme du morula et au début du blastocyste, les cellules du premier épithélium formé (trophoblastes) peuvent se diviser perpendiculairement pour donner une cellule qui restera trophoblaste et une autre qui rejoindra la masse cellulaire interne. Cependant, au-delà de ce stade, les trophoblastes sont destinées à ne donner que des filles trophoblastes avec des divisions suivant le plan de l'épithélium. Ainsi, selon le choix de direction de division, la cellule sera constitutive de la souris ou finira dans le placenta.

Certaines des dynamiques morphologiques que nous avons vu dans la sous-section précédente ne sont réalisables que grâce à une prolifération cellulaire bien guidée qui permet d'organiser les cellules d'une manière spécifique. La tubulogenèse lors de la mise en place du système nerveux central en est un exemple. En effet, à ce stade, se forme le tube neural par invagination de la plaque neurale en une gouttière. Et cette tubulogenèse n'a été possible que grâce à des mitoses successives de chaque côté du tube, orientées de telle sorte que les cellules filles se disposent le long de l'axe longitudinal de l'embryon [Sausedo et al., 1997]. Cependant, il y a peu de connaissances sur le contrôle de cette orientation. Dans la section 4.2, nous montrerons que dans notre modèle, la prolifération cellulaire est non seulement subordonnée à la disponibilité de l'énergie et prend en compte le principe d'inhibition de contact, mais surtout est soumise à des choix de direction spécifiques (nord, sud, est, ouest).

La prolifération est très utile aussi à la réparation. En cas de mort cellulaire, les cellules voisines reçoivent des signaux mitogènes qui entraînent des proliférations compensatoires. Cependant, la prolifération n'est pas la seule dynamique pouvant expliquer l'émergence de forme. Les tissus peuvent croître par expansion cellulaire sans qu'il n'y ait de prolifération. Nous allons voir dans la section suivante qu'il existe d'autres mécanismes intervenant dans la morphogenèse, notamment la mort cellulaire.

### 1.2.2 Mort cellulaire en morphogenèse

Nous allons essentiellement nous intéresser à l'intervention de l'apoptose dans l'acquisition de forme lors de l'embryogenèse et dans le maintien de celle-ci une fois mature.

L'apoptose qui a lieu durant l'embryogenèse permet de limiter la population cellulaire tout en sculptant adéquatement les tissus et les organes. En effet, nos mains et nos pieds ont leur forme grâce en partie à une importante activité apoptotique dans la zone située entre les doigts (voir figure 8.3). Au cours du processus d'élimination des tissus interdigitaux, le rôle de l'apoptose peut être comparé à l'œuvre d'un sculpteur qui façonne son bloc de roche brut en écaillant progressivement de petits fragments pour obtenir

l'œuvre qu'il souhaite [Suzanne and Steller, 2013]. L'implication de l'apoptose dans la sculpture des tissus et des organes a été largement illustrée par [Hernández-Martínez and Covarrubias, 2011]. Les auteurs soutiennent que la séparation des doigts est possible grâce, d'une part, à une régression des tissus et, d'autre part, à une restriction de leur croissance. Et dans ces deux processus, ils mettent en cause les mécanismes apoptotiques existants dans les zones interdigitales. Un autre exemple de morphogenèse par apoptose est observé dans la formation des articulations de la patte chez la drosophile. L'apoptose dans des zones spécifiques de l'épithélium est nécessaire pour y créer un pli [Manjón et al., 2007].

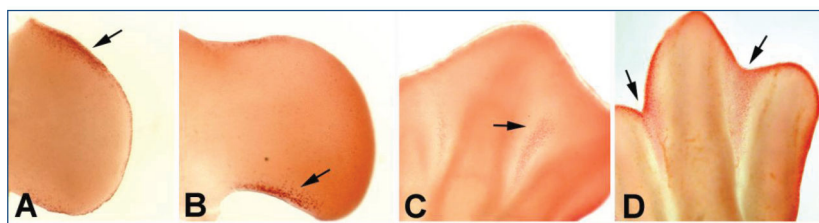


FIGURE 1.11 – Cette figure de [Díaz-Hernández et al., 2014] montre les zones apoptotiques au cours du développement des membres postérieurs et antérieurs de poule. A&B : respectivement, bourgeon des membres postérieurs et antérieurs mettant en évidence les zones apoptotiques (flèche). C&D : observation de la mort cellulaire dans les zones interdigitales apoptotiques de la patte postérieure à deux stades différents du développement (flèches).

L'apoptose intervient aussi dans le maintien de la forme, une fois qu'elle est acquise. Le renouvellement cellulaire en est un exemple. Il consiste à remplacer par de nouvelles cellules, les cellules sénescents une fois mortes. Toujours pour veiller au maintien de la forme, la mort cellulaire intervient aussi s'il y a des cellules inutiles, superflues ou potentiellement nocives. L'anoïkis par exemple, permet d'éviter que des cellules ne se trouvent à des positions qui pourraient compromettre l'intégrité du tissu et occasionner des erreurs dans son développement. Pour éviter ces méfaits, les cellules utilisent des signaux pour détecter, à haute résolution spatiale, si elles sont placées correctement et d'invoquer l'anoïkis dans le cas contraire. Ces signaux sont d'une part des signaux diffusibles tels que les facteurs de croissance et d'autre part des signaux de survie que peuvent transduire des récepteurs spécifiques de la matrice extracellulaire [Davies, 2013b]. Dans la section 9.1, nous expérimentons notre modèle de mort cellulaire pour reproduire les mécanismes d'acquisition et de maintien de forme.

Des défaillances dans le mécanisme d'apoptose peuvent non seulement altérer la forme des organismes vivants mais peuvent leur causer de sérieux

dysfonctionnements ou des maladies graves telles que le cancer. Ce dernier est particulièrement caractérisé par une prolifération anormalement importante de cellules ayant perdu leur propriété apoptotique. Dans la moitié des cas de cancer, il a été relevé qu'une protéine particulière, nommée P53, est mutée. Donc cette protéine joue un important rôle de protection de la cellule contre la cancérisation. En effet, en cas de stress dommageable à la cellule (lésion de l'ADN, défauts de division ou métaboliques), elle agit en interrompant le cycle cellulaire ou en provoquant la mort de la cellule. D'ailleurs, c'est pour compenser cette perte de propriété apoptotique des cellules malignes que les thérapies du cancer visent principalement à les détruire (radiothérapie, chimiothérapie).

Les mécanismes cellulaires, y compris la prolifération et la mort, ne sont pas les seules causes d'apparition de formes. Par exemple, l'embryon peut augmenter de volume par absorption de fluide sans qu'il n'y ait aucun changement au niveau des cellules. Les tissus peuvent aussi croître par expansion cellulaire.

### 1.2.3 Les limites de l'observation in vivo

Les avancées et innovations en biotechnologie, plus particulièrement en microscopie et en imagerie ont permis une description inédite de beaucoup de composants et structures d'organismes vivants. Cependant, les études visant la traque des subdivisions cellulaires d'un embryon se confrontent le plus souvent à des difficultés, notamment relevant de la temporalité. L'observation ne peut pas prendre en compte des dynamiques à des échelles spatio-temporelles différentes. Elle peut rendre compte des interactions locales dans un contexte spatio-temporel précis mais celles-ci ne permettent pas de tirer des conclusions solides quant au comportement du système global dans un tout autre contexte. En effet, une propriété des systèmes complexes est qu'il n'existe aucune théorie qui permet de déduire a priori leur comportement global à partir de celui de leurs composants. En outre, les données nécessaires à l'interprétation des mouvements et déformations cellulaires et donc des forces biomécaniques en jeu dans l'organisme sont difficilement mesurables en observation in vivo. Pourtant, ces forces se propagent à travers les tissus à longue distance et pourraient déterminer la coordination des mouvements de populations cellulaires.

## Conclusion

La compréhension des mécanismes de morphogenèse est essentielle dans la perspective de la modélisation de ce processus que cela soit dans le cas d'un tissu sain ou d'un tissu pathologique. Dans ce chapitre, nous avons scindé la problématique en quatre axes de compréhension autour de l'unité

*CHAPITRE 1. MORPHOGENÈSE : NOTIONS BIOLOGIQUES ET  
COMPLEXITÉ*

---

de base de l'organisme (la cellule) : la structure, le rôle, le fonctionnement et les interactions. Chaque axe pose néanmoins une complexité d'étude à laquelle la modélisation tentera d'apporter une réponse. Ainsi, dans le prochain chapitre, nous allons étudier les différentes approches adoptées pour modéliser ces mécanismes.

## Chapitre 2

# Modélisation de la morphogenèse

### Résumé

La morphogenèse aboutit à des structures parfois inattendues qui sont le résultat de comportements cellulaires et de dynamiques morphologiques qu'il est nécessaire de formaliser adéquatement et solidement. Nous verrons dans ce chapitre deux types de modèle principalement : d'une part les modèles virtuels (*in silico*) comportant les modèles mathématiques, mécaniques et computationnels et d'autre part les modèles fabriqués incluant les modèles physiques et de synthèse.

### 2.1 Modèles *in silico*

L'expression "*in silico*" renvoie au silicium, composant essentiel des microprocesseurs figurant dans les ordinateurs. Dans la littérature scientifique, l'utilisation de ce terme remonte aux années 90. Ce terme aurait été employé dans l'article de [Hansen et al., 1991] où les auteurs ont simulé des facteurs d'initiation de la réplication de l'ADN chez la bactérie *E. Coli*. La simulation est basée sur une approche stochastique qui consiste à varier les différents paramètres d'entrée. Ensuite, les résultats des simulations ont été comparés avec des données issues de cellules vivantes d'*E. Coli*.

Les modèles *in silico* se basent sur des calculs mathématiques complexes et des systèmes informatiques pour modéliser ou simuler les lois physiques et chimiques d'un système biologique. C'est une expression utilisée par opposition à *in vivo* (au sein du vivant) et à *in vitro* (en éprouvette). Ces appellations nous renseignent sur la manière dont sont étudiés les organismes vivants. Ainsi, face aux limites de l'observation *in vivo* et de l'étude *in vitro*, les modèles *in silico* sont peu à peu apparus pour apporter de nouvelles perspectives avec des techniques de simulation numérique profitant pleine-



ment de la capacité des ordinateurs. En effet, les expérimentations *in vivo* et *in vitro* ne permettent pas de prendre en compte la complexité des interactions, de surmonter les contraintes du temps de réaction de l'organisme, de considérer plusieurs échelles de l'organisation biologique, de tester des scénarios par la manipulation des paramètres de l'expérience, etc. Tandis que les modèles *in silico*, s'appuyant sur des données expérimentales, permettent une représentation virtuelle de l'environnement du système, des structures qui le composent ainsi que leurs propriétés et comportements, mais aussi des différentes relations qui existent entre ces entités du système. Ce travail de conception est ce qu'on appelle de la modélisation, il s'agit de la première phase d'un processus cyclique. Ensuite, dans ce processus cyclique, vient la phase de mise en œuvre d'algorithmes adéquats pour simuler le modèle, c'est l'implémentation. La troisième phase consiste à simuler le modèle et à tester les résultats obtenus avec ceux issus de l'expérimentation *in vivo* ou *in vitro*. C'est la phase de validation. A l'issue de cette étape, s'il est conclu que le modèle est non-concordant, il faudra alors retourner à la première phase de conception pour améliorer le modèle, ensuite le ré-implémenter et le re-tester. Sinon, il peut être considéré comme fiable pour tester des hypothèses, faire des prédictions ou produire de nouvelles connaissances (hypothèses) grâce à une exploration (voir figure 2.1).

Ainsi, grâce à la simulation numérique, peuvent être évitées des expériences en laboratoire et des tests cliniques longs, coûteux et infructueux. Néanmoins, selon les choix opérés dans le modèle, les comportements observés lors de la simulation peuvent être différents du comportement réel dans l'organisme. Il s'y ajoute aussi des limitations de notre compréhension de la dynamique moléculaire et de la biologie cellulaire qui aboutissent à des suppositions simplificatrices ou erronées introduisant des écarts par rapport à la réalité. C'est pour cela qu'il est essentiel de considérer les simulations *in silico* comme étant complémentaires aux expériences *in vivo* et *in vitro* et non comme devant se substituer à elles. Dans les sous-sections suivantes, nous décrivons différents types de modèles *in silico*, notamment les modèles mathématiques, les modèles mécaniques, les automates cellulaires, les systèmes multi-agents et enfin les modèles hybrides.

### 2.1.1 Modèles mathématiques

Les mathématiciens n'ont pas attendu l'ère de l'informatique pour aborder la complexité des systèmes biologiques à tel point que la plupart des méthodes utilisées dans les modèles sont mathématiques. Néanmoins, la géométrie a aussi produit des théories pour la description des formes et leur origine. Notamment, celle de [Thompson, 1945] selon laquelle on passe d'une espèce à une autre par une simple déformation de l'espace (voir figure 2.2). Nous allons principalement mettre l'accent sur les travaux en analyse fonctionnelle avec notamment les systèmes dynamiques. Un système dynamique évolue

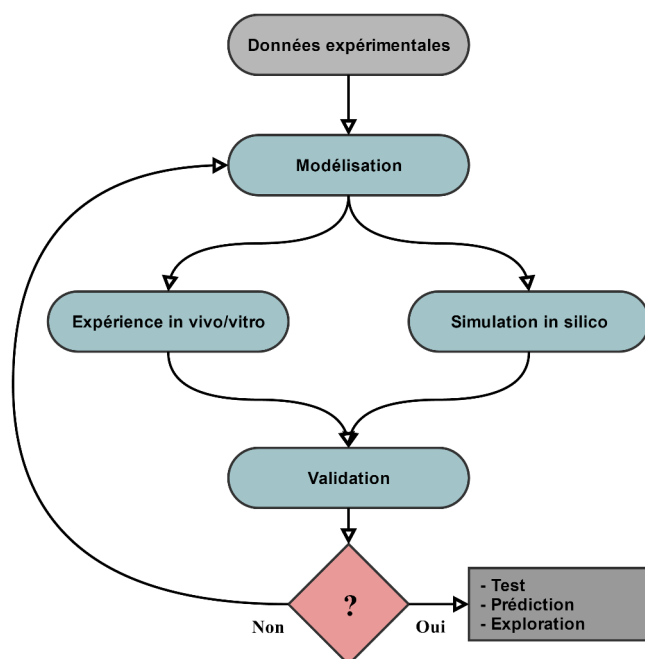


FIGURE 2.1 – Le processus cyclique de modélisation in silico

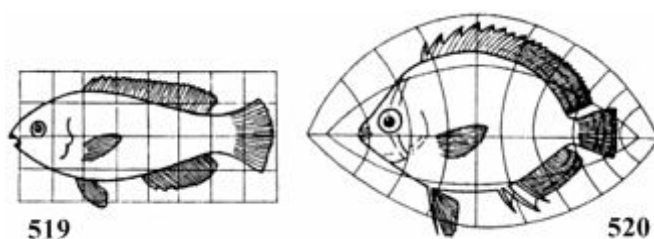


FIGURE 2.2 – La grille de transformation des espèces de [Thompson, 1945]. Dans cet exemple, nous voyons comment une simple opération géométrique pourrait transformer un poisson-perroquet (figure 519) en un poisson-ange (figure 520).

au cours du temps de manière causale. Des variables dynamiques représentant des grandeurs physiques déterminent l'état instantané du système. Ce système est défini par un triplet  $\{T, X, \varphi^t\}$  où :

- $T = \mathbb{R}$  ou  $T = \mathbb{Z}$  selon que le temps  $t \in T$  est respectivement continu ou discret.
- $X$  est un espace d'états,  $x \in X$ .
- $\varphi^t$  est une famille d'opérateurs d'évolution des états de  $x$ .  $\varphi^t : X \mapsto X$  est tel que  $x_t = \varphi^t x_0$ ,  $x_0$  étant l'état initial de  $x$ .

$\varphi^t$  est une fonction paramétrée par  $t$

- elle peut ne pas être définie pour tout  $(t, x) \in T \times X$ .
- si elle est définie pour  $t \geq 0$  et  $t < 0$ , alors elle est dite inversible.
- $\varphi^t x_0$  peut n'être définie que localement en temps, c'est-à-dire  $0 \leq t < t_0$
- au temps  $t = 0$ , elle correspond à l'identité ( $Id_X$ ),  $\varphi^0 x_0 = x_0$ .
- soit  $(t, s) \in T \times T$ , l'opération d'évolution au temps  $t + s$  correspond à une composition d'opérations d'évolution :  $\varphi^{t+s} x_0 = \varphi^t(\varphi^s x_0)$  (voir figure 2.3).

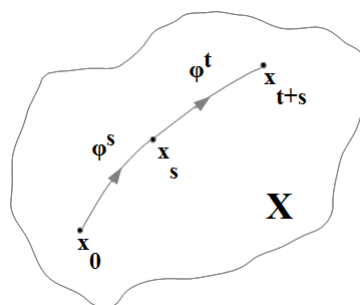


FIGURE 2.3 – Illustration d'un système dynamique : opération d'évolution de l'état de  $x$ , de  $x_0$  vers  $x_{t+s}$  par composition d'évolutions ( $\varphi^t \circ \varphi^s$ ).

Parmi les formalismes de systèmes dynamiques, nous retrouvons les équations différentielles qui interviennent largement dans la modélisation en biologie. Dans ce formalisme, pour déterminer les opérateurs d'évolution du système, il faut recourir à des méthodes numériques et résoudre les équations par des calculs ou des approximations numériques. Ci-après, nous présentons un modèle qui est particulièrement fondateur dans la formalisation mathématique de phénomènes biologiques.

[Turing, 1952] a introduit un modèle mathématique que l'on appelle "équations de réaction-diffusion". Depuis lors, ce travail a donné lieu à de très nombreux développements et a été étendu à d'autres domaines que la biologie. Le phénomène de réaction-diffusion résulte d'un couplage entre réactions chimiques et diffusion de réactifs. Dans le modèle de Turing, ce sont des substances appelées morphogènes<sup>1</sup> qui réagissent entre elles dans un milieu initialement homogène. Un système d'équations aux dérivées partielles permettent de décrire comment sont modifiées les concentrations de substance. La forme générale d'une équation de réaction-diffusion pour une espèce chimique  $a$  est sous la forme suivante :

$$\frac{\partial a(x, t)}{\partial t} = D_a \Delta a(x, t) + R_{a(x, t)}$$

Où  $D_a$  est le coefficient de diffusion de  $a$

1. Protéine dont la fonction est de produire un gradient de concentration

$\Delta$  est l'opérateur laplacien

$R_{a(x,t)}$  sont les réactions locales (réaction, production, etc.) de  $a$ .

Ainsi, des structures peuvent se former lors de ces réactions provenant de l'instabilité de l'équilibre homogène. Une telle instabilité est déclenchée par de petites perturbations aléatoires et imprévisibles. Turing considère les morphogènes comme des producteurs de formes et par conséquent considère que les mécanismes biochimiques sont la base de la morphogenèse. Même si les motifs produits par ce modèle (voir figure 2.4) peuvent être décrits par une échelle caractéristique ou un paramètre d'ordre (diamètre des tâches, largeur des rayures, etc.), les détails morphologiques tels que leur position, leur orientation et leur nombre ne sont pas pris en compte dans l'état du système. De ce



FIGURE 2.4 – Exemple de motifs produits par le modèle [Turing, 1952]

fait, c'est un modèle plus approprié pour mettre en évidence des critères discriminants de la forme déjà acquise que pour décrire l'apparition de la forme elle-même : pelage de mammifères [Young, 1984], tâches sur les ailes de papillons [Nijhout, 1990], rayures de poissons [Kondo and Asai, 1995], motifs de coquillages [Meinhardt, 2009]. Par rapport à la forme globale de l'organisme, on peut considérer que ces critères sont secondaires. En outre, contrairement aux principes sur lesquels est fondé ce modèle, la forme soigneusement assemblée des animaux, fait de segments et de parties articulés, ne pourrait être un simple résultat de formation libre issue d'instabilités aléatoires. A cet effet, [Doursat, 2008] avance que le processus de morphogenèse est un processus fondamentalement guidé sous un contrôle déterministe depuis le génome. C'est ainsi que, excepté quelques rares cas de malformation, tous les membres d'une espèce de mammifère pentadactyle<sup>2</sup> possèdent effectivement cinq doigts, et non parfois quatre et d'autres fois six.

Ensuite, R. Thom établit la première théorie mathématique générale des processus morphogénétiques. Son modèle étudie l'évolution d'un système qui possède un état interne et qui est contrôlé par un certain nombre de paramètres externes. Si ces derniers atteignent un seuil où le système ne satisfait plus à des critères de son état interne, il bifurque spontanément vers un autre état. [Thom, 1972] a tenté de donner un sens mathématique au champ

---

2. Qui a cinq doigts

morphologique qui permet une délimitation des populations de cellules préfigurant les organes. Il considère ainsi la morphogenèse comme un problème de topologie et de géométrie différentielle.

Il existe d'autres applications des systèmes dynamiques en morphogenèse. La formation de membres chez les vertébrés en est un exemple à travers l'utilisation des équations aux dérivées partielles dans sa modélisation. Une revue de ces modèles est proposée par [Zhang et al., 2013]. Des modèles mathématiques basés sur ce même formalisme ont également été proposés pour l'étude des tumeurs cancéreuses : croissance [Roose et al., 2007], dosage optimal de traitement [Engelhart et al., 2011], évolution sous traitements conjoints [de Pillis et al., 2006], etc.

Un modèle mathématique basé sur les principes d'une croissance guidée par des fractones est présenté par [Chyba et al., 2011]. Les fractones sont des structures biologiques ressemblant à des fractales et qui participent aux cycles de vie cellulaire (division, migration, différenciation). Des équations de diffusion modélisent l'interaction des cellules avec des facteurs de croissance. Dans ce modèle, les fractones sont considérées comme des capteurs et activateurs de facteurs de croissance contrôlant la prolifération des cellules et guidant leur emplacement. Les fractones absorbent et retiennent les concentrations de facteurs de croissance diffusées dans le système. Lorsque les fractones ont accumulé une quantité suffisante de facteurs de croissance, il y a prolifération cellulaire entraînant un réarrangement cellulaire et éventuellement une modification de la dynamique de diffusion. Il existe des paramètres de contrôle qui définissent le placement des fractones et leur suppression dans le système en évolution (voir figure 2.5).

Pour la modélisation du développement et de prolifération des plantes, le système de Lindenmayer ou L-système offre une grammaire formelle comportant un ensemble de règles et de symboles modélisant le processus de croissance [Lindenmayer, 1968]. Ce processus est basé sur la notion de réécriture qui est une technique pour construire des objets complexes en remplaçant de manière itérative des parties d'un objet initial simple. Les cellules sont modélisées à l'aide de symboles et leur division par l'opération consistant à remplacer un symbole par un ou plusieurs autres symboles consécutifs. Pour formaliser un L-système, nous définissons le 4-uplet  $\{V, S, \omega, P\}$  :

- Un alphabet  $V$  : l'ensemble des variables du L-système.  $V^*$  est l'ensemble des mots que l'on peut construire avec les symboles de  $V$ , et  $V^+$ , et  $V^+$  l'ensemble des mots contenant au moins un symbole.
- Un ensemble de valeur constantes  $S$ .
- Un axiome de départ  $\omega$  choisi parmi  $V^+$  qui symbolise l'état initial du système.
- Un ensemble de règles, noté  $P$ , de reproduction des symboles de  $V$ .

Le premier L-système défini par l'auteur lui-même avait pour but de décrire le développement d'une algue (voir figure 2.6) :

- Alphabet :  $V = \{A, B\}$

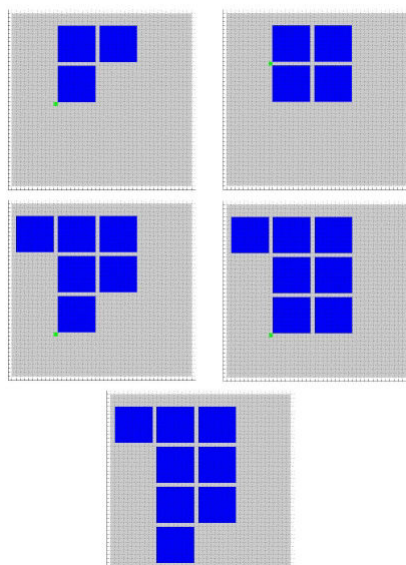


FIGURE 2.5 – Le modèle de [Chyba et al., 2011] représentant un processus de morphogenèse démarrant à 3 cellules pour atteindre 8 cellules. A chaque pas, il y a des divisions cellulaires et éventuellement des réarrangements dans la distribution des fractones (en vert).

- Constantes :  $S = \{\}$
- Axiome de départ :  $\omega = A$
- Règles :  $(A \rightarrow AB) \wedge (B \rightarrow A)$

En 2008, se basant sur le formalisme des L-système, [Costes et al., 2008] ont présenté un modèle de simulation du développement d'un arbre fruitier en tenant compte de l'effet de la gravité. La modélisation mathématique comporte principalement deux avantages essentiels. Le premier est que l'approche est formalisée. En effet, une équation mathématique est universellement compréhensible, des solutions analytiques peuvent être trouvées et si ce n'est pas le cas, des simulations numériques peuvent être effectuées. Le second est qu'un système d'équations différentielles est un formalisme très adéquat pour décrire l'évolution d'une population de cellules ou de nombreux types d'interactions entre plusieurs populations de cellules. Cependant, ce ne sont pas des modèles très explicites puisqu'il n'y a pas d'approche individuelle et de ce fait nous n'avons pas une description en détail du système. En outre, l'approche quantitative rend impossible la modularité de la simulation, ce qui se traduirait par une facilité d'ajout et de suppression des éléments du système. La possibilité d'agir sur les entités et sur l'environnement est aussi très réduite. La définition d'un domaine pour les fonctions contraint fortement le jeu de paramètre et empêche parfois de tester la robustesse du système alors que c'est primordial dans les systèmes biologiques.

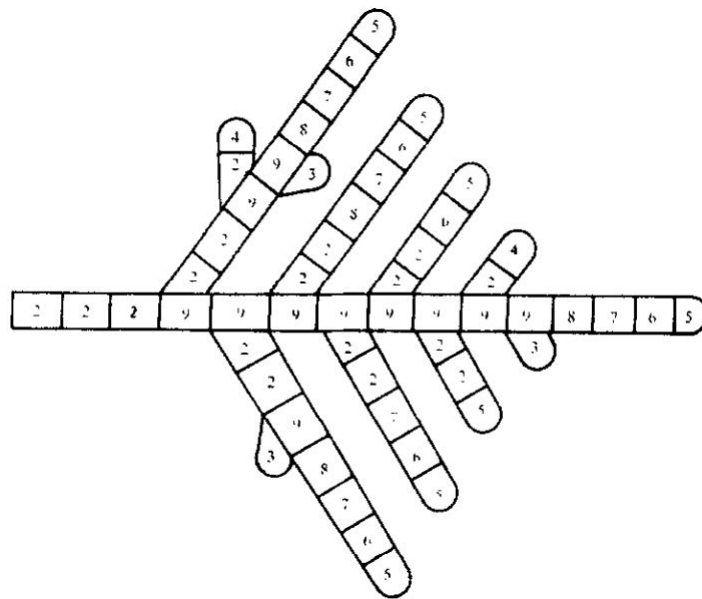


FIGURE 2.6 – Représentation graphique du résultat de calcul des 15 premières générations d'un système de [Lindenmayer, 1968].

Par ailleurs, les applications univoques ne représentent pas vraiment la réalité des dynamiques dans un système multicellulaire. La morphogenèse traite d'apparition et d'évolution de formes, celles-ci sont essentiellement des ensembles au sens mathématique du terme. Leur évolution et leur analyse nécessitent donc une analyse intrinsèque au niveau des ensembles. Cependant, dans les approches étudiées, nous relevons que les dynamiques cellulaires sont représentées par des fonctions univoques (voir figure 2.7) alors que ces dynamiques transforment des cellules en des ensembles de cellules qui se meuvent, qui se transforment, qui disparaissent, etc. (voir figure 2.8). Dans le chapitre 4, nous allons introduire une nouvelle approche issue de la théorie de la viabilité de [Aubin, 1991]. Cette théorie offre de nouvelles pistes pour la représentation et l'évolution d'ensembles soumis à des contraintes.



FIGURE 2.7 – Application univoque  $\varphi$  de migration d'une cellule faisant correspondre à une position d'une cellule  $x$  au temps  $t$  ( $\varphi^t$ ), une nouvelle position  $\varphi^\delta \circ \varphi^t$  au temps  $t + \delta$ .

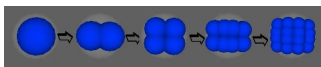


FIGURE 2.8 – Application multivoque  $\varphi'$  de prolifération d'une cellule faisant correspondre à une position d'une cellule  $x$  au temps  $t$ , un ensemble de nouvelles positions au temps  $t + \delta$ .

### 2.1.2 Modèles mécaniques

Les modèles mécaniques font partie des modèles individu-centré. Les cellules ne sont pas considérées comme une population dont il faut étudier la variation de quantité mais comme des individus dont il faut décrire les comportements. Une cellule est constituée de nœuds (masses) reliés entre eux par des segments rectilignes et élastiques (ressorts). Les structures formées par les liaisons entre nœuds n'ont pas forcément une signification biologique. Chaque cellule subit ainsi une pression interne qui s'exerce vers l'extérieur sur chacun des nœuds. Elle est mesurée à partir de la taille normale et de la taille courante de la cellule (voir figure 2.9).

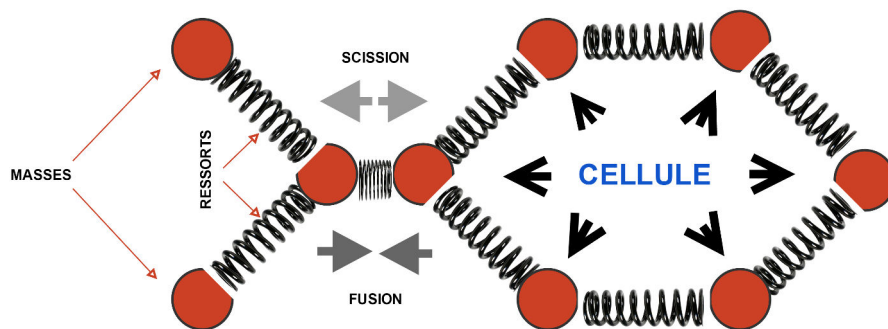


FIGURE 2.9 – Cette figure représente un modèle mécanique de tissu. Les nœuds se déplacent conformément à la balance des forces qui s'exercent sur eux. Tout nœud à 4-connectivité peut se scinder, si la tension est assez forte, pour former deux nœuds à 3-connectivité reliés par un nouveau ressort. De même, 2 nœuds à 3-connectivité peuvent fusionner en supprimant le ressort qui les reliait pour former un nouveau nœud à 4-connectivité s'ils sont assez proches l'un de l'autre.

Ce modèle a permis de mettre en lumière certaines règles qui gouvernent la motilité et l'interaction cellulaire lors de la morphogenèse de la notochorde<sup>3</sup> [Weliky et al., 1991]. Les observations expérimentales montraient que les cellules s'allongeaient et s'intercalaient les unes entre les autres causant l'allongement et le rétrécissement de la notochorde. Pour cette étude, un modèle mécanique de tissu a été utilisé pour l'épithélium. En reproduisant

3. Une structure embryologique issue du mésoblaste axial.



correctement la morphogenèse de la notochorde, la simulation du modèle a fourni une explication mécanique du processus étudié.

[Jeannin-Girardon et al., 2013] proposent un modèle de cellule virtuelle en 2D basé sur un système masse-ressort pour simuler la mécanotransduction<sup>4</sup> sur de larges tissus. La cellule est composée de  $n$  nœuds membranaires  $N_i (0 \leq i < n)$  et d'un nœud central  $C$ . Ces nœuds sont reliés par des ressorts formant les structures suivantes telles que illustrées sur la figure 2.10 :

- *membrane* - ensemble des nœuds  $\{N_i \leftrightarrow N_{(i+1)\%n}\}$  (traits en pointillés verts) ;
- *cytosquelette cortical (ou cortex)* - ensemble des nœuds  $\{N_i \leftrightarrow N_{(i+2)\%n}\}$  (traits orange) ;
- *cytosquelette* : ensemble des nœuds  $\{C \leftrightarrow N_i\}$  (traits noirs).

Un simulateur parallèle conçu pour le modèle a permis de simuler la différenciation cellulaire par mécanotransduction en cas de contraintes mécaniques (compression, étirement et cisaillement). Ce qui fait apparaître des motifs au cours de la simulation. Les cellules sont dotées de comportements tels que la division, la motilité et l'adhésion. Cependant, la différenciation des cellules initiales du tissu se fait de manière aléatoire. Nous n'avons pas d'explication dans le modèle de la manière dont cette différenciation pourrait survenir à l'origine.

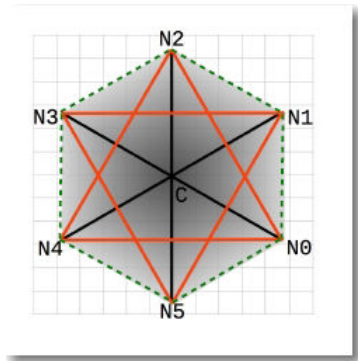


FIGURE 2.10 – Structure physique de la cellule virtuelle. Dans cet exemple, le nombre de nœuds est de 6.

[Fernández et al., 2012] étudient les effets du processus de développement dans l'auto-organisation d'un modèle abstrait sans aucun contrôle génétique. La régulation se fait par des contraintes purement mécaniques. Les formes sont le résultat d'une complexification structurelle, elles sont générées par un algorithme évolutionnaire basé sur un graphe de tenségrité (voir figure 2.11).

4. Phénomène qui permet à une cellule de recevoir une information mécanique au niveau de sa membrane et d'offrir une réponse adaptée.

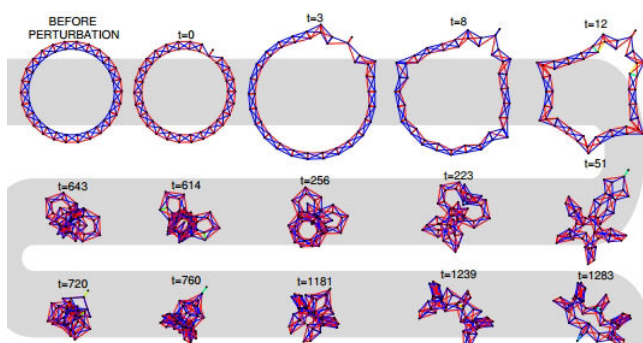


FIGURE 2.11 – La configuration initiale est un tissu constitué de cellules connectées par un réseau de liens élastiques. Le génome consiste en une liste de perturbations sur ces liens (suppression, compression, étirement). Le but de la simulation est de trouver des structures qui atteignent un équilibre après l’application d’une séquence de perturbations.

Une étude basée sur l’induction mécanique dans la morphogenèse des membres s’intéresse à l’importance morphologique des forces mécaniques. Elle pose l’hypothèse que des tissus qui se développent à différents rythmes tout en étant liés génèrent nécessairement une distribution complexe de déformations. Par conséquent, celles-ci contrôleraient la morphogenèse à travers le taux de croissance, la différenciation, la direction de croissance et la déformation [Henderson and Carter, 2002].

Pour finir, les modèles mécaniques s’intéressent aux forces entre cellules et entre cellules et matrice extracellulaire en mettant en évidence les changements engendrés au niveau morphologique. Ce type de modélisation est intéressant dans la mesure où il peut rendre compte des tensions/compressions qui s’appliquent à la cellule. En outre, il peut expliquer des dynamiques morphologiques de la cellule qui, face à ces contraintes, met en place des mécanismes d’équilibre en se servant de la stabilité de sa structure. Cette stabilité face aux contraintes physiques est primordiale lors du développement de tissus de manière générale et particulièrement dans l’expression des gènes, la différenciation cellulaire, ou encore l’apoptose [Ingber, 2003]. Cependant, comme nous l’avons déjà dit dans la section 1.1, la question de la diversité cellulaire intervient avant même l’acquisition d’une quelconque forme [Peyriéras, 2006].

### 2.1.3 Automates cellulaires

Un automate cellulaire (AC) évolue sur un réseau maillé, le plus souvent une grille en 2D comportant  $n$  cellules identiques, un pattern de voisinage d’interaction, un ensemble fini d’états possibles ainsi qu’une règle de transition appliquée à chacune des cellules à chaque pas de simulation. Formelle-

ment, un AC est défini comme un 4-uplets  $(d, Q, V, F_l)$  où :

- $d$  est la dimension de la grille de l'AC, son réseau est alors  $\mathbb{Z}^d$ , c'est-à-dire l'espace discret de dimension  $d$
- $Q$  est l'ensemble fini des valeurs que peut prendre une cellule de la grille, l'alphabet de l'AC
- $V$  est un sous-ensemble fini du réseau ( $V \subseteq \mathbb{Z}^d$ ) et constitue le voisinage de l'AC
- $F_l : Q^a \mapsto Q$  est la règle locale de transition de l'état d'une cellule. Avec  $a = |V|$ , l'arité de la fonction, c'est-à-dire le nombre d'arguments de la fonction, équivalant au cardinal du sous-ensemble  $V$  des voisines de la cellule.

On appelle une configuration l'attribution d'un état à chaque cellule de la grille. Ainsi, une configuration est un élément de  $Q^{\mathbb{Z}^d}$ , c'est-à-dire une fonction de  $\mathbb{Z}^d$  dans  $Q$ . On définit alors une fonction de transition de l'état global de l'AC par  $F_g : Q^{\mathbb{Z}^d} \mapsto Q^{\mathbb{Z}^d}$ . Cette fonction modifie la configuration de l'automate d'un temps à un autre.

Les AC ont été inventés par Stanislaw Ulam et John Von Neumann, à la fin des années 40. L'objectif de départ était l'étude d'un système auto-reproductif. Ainsi, dans les années 70, Conway invente le plus célèbre de leurs ancêtres : le jeu de la vie (voir figure 2.12). C'est un jeu à un joueur dont l'objectif est la survie et la croissance d'une population de cellules dans une grille. On trouve dans le formalisme de ce jeu une certaine analogie avec la biologie. Une cellule peut avoir 2 états : vivant (la cellule est allumée) ou mort (la cellule est éteinte). A l'instant  $t + 1$ , l'état d'une cellule est déterminée en fonction de l'état des cellules voisines à l'instant  $t$ . Les règles sont les suivantes :

- une cellule  $c'$  est voisine d'une cellule  $c$  si elle est contiguë à  $c$  en ligne, colonne ou diagonale (voisinage de Moore),
- une cellule vide se trouvant dans le voisinage de 3 cellules vivantes devient vivante
- une cellule meurt dans 2 cas :
  1. elle possède moins de 2 cellules voisines vivantes (dépérissement),
  2. elle possède plus de trois cellules voisines vivantes (étouffement).

La caractéristique principale d'un AC est de traiter les problèmes selon une approche ascendante : des règles simples permettent d'obtenir des phénomènes complexes qu'aucune théorie ne permet de prévoir a priori. Bien que les comportements des entités élémentaires soient déterminés localement, les règles de transitions sont appliquées parallèlement sur toutes les cellules (synchronicité). Plusieurs travaux ont été réalisés avec les automates cellulaires dans le cadre de la modélisation de la morphogenèse.

[De Garis, 1999] est l'un des premiers à exploiter l'évolution d'AC par algorithme génétique pour simuler l'émergence de formes en 2D. Au départ,

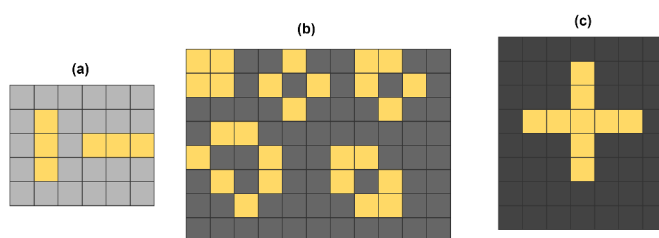


FIGURE 2.12 – Le jeu de la vie peut produire des structures classées en différentes catégories. (a) : structures périodiques - on les appelle aussi des oscillateurs, elles se transforment de manière cyclique, en revêtant plusieurs formes différentes avant de retrouver leur état initial. (b) : structures stables - elles sont dans un état stationnaire et n'évoluent plus. (c) : structure dégénérative - elle entre dans une auto-destruction instantanée.

toutes les cellules ont le même chromosome contenant une suite d'états associés chacun à une action. A chaque pas de temps, chaque cellule calcule son état en fonction de celui de ses voisines. Ensuite, elle parcourt son chromosome pour voir à quelle action correspond son nouvel état et l'applique. L'exécution d'une action peut modifier l'état d'autres cellules et déclencher de nouvelles actions. Cette suite de changement d'états et d'actions a pour but de mener l'évolution vers une forme cible à l'aide d'un algorithme génétique qui fait évoluer les chromosomes. Une fonction de fitness évalue cette évolution vers la cible (voir figure 2.13).

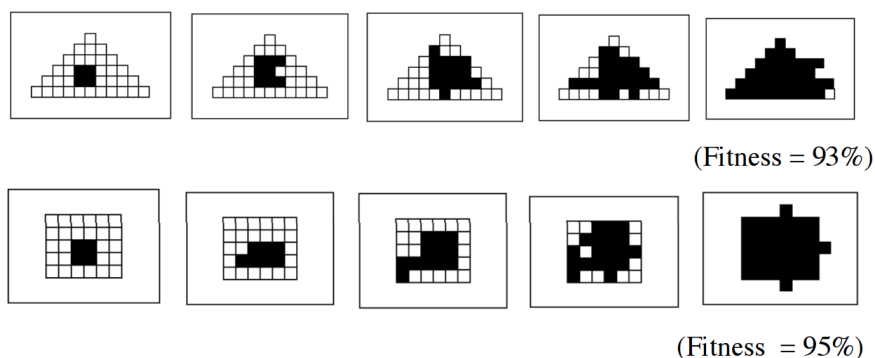


FIGURE 2.13 – Cette figure représente un exemple d'évolution du modèle avec comme formes cibles des rectangles et des triangles.

[Chavoya and Duthen, 2008] ont mis en place un AC basé sur des mécanismes d'auto-organisation cellulaire et d'interaction avec un environnement artificiel. Ce modèle simulait le développement de formes complexes à partir d'un petit groupe de cellules initiales indifférenciées. Une série de gènes régulateurs codés au début de chaque génome constitue un réseau de régula-

tion artificiel et détermine les règles d'évolution de l'automate. Ces gènes de régulation sont suivis par une série de gènes structurels, dont chacun peut générer une forme particulière simple telle qu'un carré ou une ligne. Un gène structurel a été défini comme étant actif si et seulement si la protéine régulatrice traduit par le gène régulateur associé est au-dessus d'un certain seuil de concentration. Pour obtenir la configuration cible prédéfinie (voir figure 2.14), un algorithme génétique est appliqué au réseau de régulation génétique pour le faire évoluer à travers des activations et inhibitions de gènes. Ce dernier démarre avec une seule cellule active au milieu de l'automate, puis les cellules se reproduisent en suivant la table de transition définie par l'algorithme et pour autant d'itérations indiquées dans le champ de contrôle du chromosome. Les auteurs soulignent que ce modèle permet seulement de traiter des formes convexes. Il faut noter aussi que les cellules ne peuvent ni mourir, ni même se déplacer. Par ailleurs, même si une meilleure connaissance des séquences génomiques permettrait de déterminer où et quand des gènes spécifiques ont été exprimés dans l'embryon, elle n'est pas suffisante pour comprendre l'émergence de la forme de l'organisme [Müller and Newman, 2003].

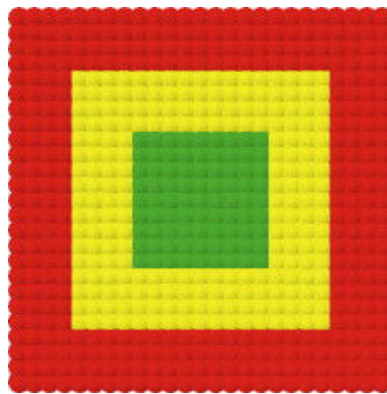


FIGURE 2.14 – Dans cette simulation 3 gènes structurels ont été utilisés, chacun codant pour un motif carré de couleur vert, jaune ou rouge.

[Jiao and Torquato, 2011] ont développé un automate cellulaire afin d'étudier l'invasion de tumeur (voir figure 2.15). La compréhension de ce mécanisme est crucial car il compromet les tissus sains par la rupture de liaisons homotypiques<sup>5</sup>, la dégradation de la matrice extra-cellulaire, l'altération de la motilité cellulaire ou encore par l'initiation de liaisons hétérotypiques. Pour simuler ce mécanisme, l'automate est découpé en régions. Les règles de transition sont les suivantes :

1. une cellule proliférante trop éloignée de la tumeur pour recevoir un apport suffisant en nutriments devient quiescente. Sinon elle peut se

5. Adhésion entre cellules identiques.

diviser et donner naissance à une cellule proliférante ou à une cellule invasive

2. une cellule quiescente trop éloignée de la tumeur devient nécrotique
3. une cellule invasive peut détériorer la matrice extra-cellulaire et se déplacer dans une région de l'automate voisine de la sienne.

Cette étude a permis de reproduire les caractéristiques principales de la croissance invasive des cellules dendritiques. Elle a aussi mis en évidence la relation non négligeable entre la dynamique de croissance de la masse de la tumeur primaire et les cellules invasives.

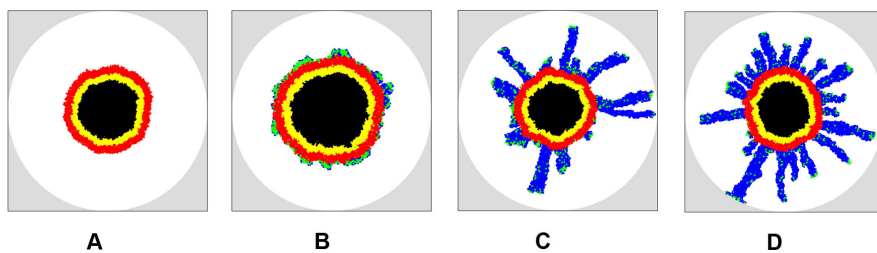


FIGURE 2.15 – Simulation de la formation de branches invasives lors du développement tumoral. (A) Les cellules tumorales sont non invasives. (B) Cellules tumorales invasives avec motilité. (C) et (D) correspondent à une incrémentation de la motilité des cellules tumorales d'une unité. La zone noire est composée de cellules nécrotiques, la zone jaune est constituée de cellules quiescentes, la zone rouge est constituée de cellules proliférantes, les zones vertes sont les cellules invasives, les zones bleues correspondent à la matrice extra-cellulaire dégradée.

Il existe des cas particuliers d'AC dont les modèles de Potts. Dans les modèles de Potts, une cellule regroupe un certain nombre de sites de la grille (voir figure 2.16). Chaque site possède un certain nombre d'attributs dont le "spin" qui identifie la cellule à laquelle appartient le site. D'autres valeurs représentant des paramètres biologiques sont aussi associées aux sites, telles que : l'énergie de contact, de surface ou de volume, la déviation par rapport à la zone cellulaire adéquate, concentration de substrats, etc. Lors d'une simulation, le programme doit choisir aléatoirement, à chaque pas, le site à évaluer et calculer son hamiltonien. La valeur trouvée détermine une certaine probabilité de mise à jour d'un site en remplaçant son spin par celui d'une de ses voisines. Ce système évolue ainsi en minimisant son hamiltonien. Dans ce modèle, l'émergence de formes dépend d'une fonction d'énergie.

C'est un modèle très utilisé en modélisation de processus morphogénétique comme la croissance de membres chez les vertébrés, la croissance de tumeur, l'angiogenèse, etc.

[Chaturvedi et al., 2005] ont mis en place un modèle de Potts pour simuler

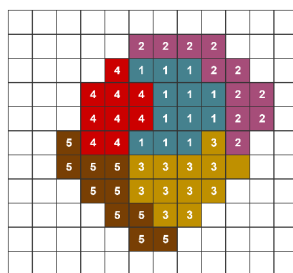


FIGURE 2.16 – Dans le modèle de Potts, une cellule est composée de sites ayant le même spin et définissant la même couleur.

la formation du motif squelettique de membre embryonnaire en croissance d'un vertébré (voir figure 2.17).



FIGURE 2.17 – Dans ce résultat de simulation, nous pouvons distinguer une organisation des cellules en humérus, cubitus et radius.

Pour simuler la formation de réseaux vasculaires, [Merks et al., 2008] ont mis en place un modèle de Potts cellulaire. Les vaisseaux sanguins se forment soit lorsque des cellules endothéliales dispersées s'organisent en un réseau de vaisseaux (vasculogenèse), soit par bourgeonnement ou fractionnement des vaisseaux sanguins existants (angiogenèse). Ce modèle démontre l'aptitude d'un système multi-cellulaire à s'auto-organiser pour former des structures complexes telles que des plexus vasculaires.

Il existe des modèles de Potts dont le formalisme est basé sur les méthodes d'éléments finis. Dans ce cas particulier des modèles de Potts, les cellules sont aussi constituées par des sites homogènes, des triangles qui se joignent au centre de la cellule. Ils possèdent aussi des attributs tels que la forme et l'énergie. Cependant, contrairement aux modèles de Potts qui agissent à une échelle plutôt locale de la cellule, les modèles d'éléments finis visent à minimiser l'énergie globale. [Hutson et al., 2009] ont combiné des expériences in vivo (à savoir la microchirurgie laser) et in silico (par la simulation d'un modèle d'éléments finis) pour étudier des mécanismes au niveau des cellules épithéliales. Ces expériences ont montré que les forces aux frontières des cellules sont plus importantes que celles qui s'exercent à l'intérieur

de l'épithélium.

#### 2.1.4 Systèmes multi-agents

Les Systèmes multi-agents (SMA) ont été pendant longtemps un objet de recherche en intelligence artificielle distribuée pour la modélisation de groupes d'agents. Aujourd'hui, ils sont utilisés pour modéliser des systèmes complexes dans divers domaines allant même jusqu'aux sciences sociales : les comportements sociaux de certaines familles d'insectes comme les fourmis, les mouvements de foule, les essaims d'oiseaux et bancs de poissons, le trafic routier, les systèmes biologiques, etc. C'est une approche de modélisation qui offre la possibilité de simuler un certain nombre de composants autonomes dans un environnement. L'intérêt de cette simulation est de déterminer la nature du phénomène étudié dans sa globalité sans contrôle centralisé [Stoma et al., 2007]. En effet, un SMA évolue seulement par interaction, adaptation et reproduction de ses composants relativement autonomes. [Demazeau, 1995] définit un SMA comme étant composé de quatre concepts clefs que sont les Agents, l'Environnement, les Interactions et l'Organisation. C'est l'approche *Vowels* ou *AEIO*. Les composants ou agents, n'ont qu'une vision partielle de l'univers dans lequel ils évoluent. Chaque agent possède un cycle d'exécution pendant lequel il commence par percevoir son environnement à l'aide de capteurs, d'antennes ou de récepteurs. Ensuite, en fonction des informations provenant de l'environnement, support des actions des agents, et en fonction de son état interne, il prend une ou plusieurs décisions (voir figure 2.18).

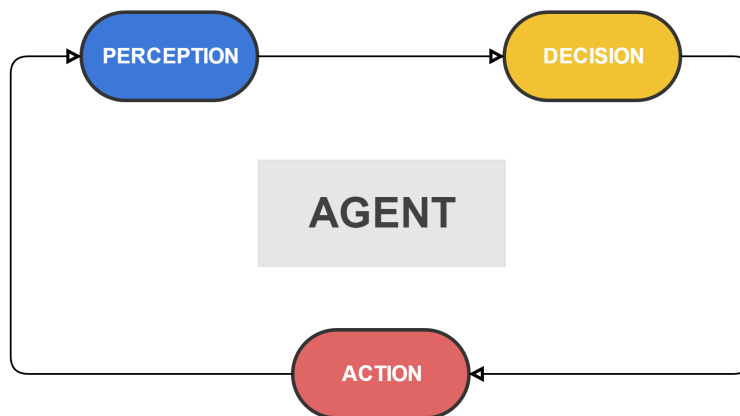


FIGURE 2.18 – Cycle d'exécution d'un agent.

Un agent est dit réactif s'il ne possède pas, ou s'il possède de façon rudimentaire, une représentation de son environnement. Il modifiera son état courant de façon non planifiée ou sans but. A contrario, un agent est dit cognitif s'il est capable de se représenter son environnement et d'en faire une



carte pour planifier ses actions. Il est également possible de définir les agents réactifs comme étant des automates cellulaires auxquels ont été ajoutées certaines propriétés telles que le mouvement, l’asynchronisme et l’aléatoire pour accroître les possibilités de modélisation [Desmeulles, 2006].

*Les interactions*, quant à elles, ont un rôle primordial. Dans le SMA, elles sont à l’origine de la dynamique qui donne un comportement global au système. A ce stade, il faut rappeler que le résultat des interactions entre agents vaut toujours plus ou moins que la somme de leurs actions. Les interactions entre les agents peuvent ne pas être que directes, certains types d’interactions nécessitent de passer par l’environnement.

*L’organisation* permet de structurer l’ensemble des entités. Dans le cadre de la modélisation de systèmes multicellulaires, nous parlerons plutôt d’auto-organisation, car l’organisation des cellules n’est pas définie a priori dans le modèle, elle est émergente.

Il aurait pu être ajouté dans cette approche “Vowels”, l’opérateur de simulation ou *Utilisateur : U* [Tisseau, 2001]. Pouvant intervenir dans le système en cours de simulation en profitant de la modularité des SMA, l’utilisateur en devient une composante à part entière.

La plupart des SMA conçus pour la biologie cellulaire sont bâtis sur le même modèle en prenant en compte plus ou moins de comportements et d’interactions cellulaires. La différence majeure se situe plutôt sur la représentation des cellules en tant qu’agent. Cette représentation dépend en effet du système que l’on souhaite étudier. Par exemple, si le modèle s’intéresse à l’influence des forces biomécaniques, alors les contraintes physiques doivent être prises en compte dans la représentation de la cellule. Par contre, si l’objectif est de mettre en évidence des processus qui n’affectent pas la structure de la cellule ou n’en dépendant pas, il est possible et même préférable de s’abstraire de ce type de représentation par soucis de pertinence et de lisibilité du modèle. Par exemple, dans le cadre de ce travail où nous nous intéressons d’une part à l’influence des contraintes spatiales sur les processus génétiques (niveau intracellulaire) et d’autre part à l’influence des processus chimiques (niveau extracellulaire) sur les comportements cellulaires, la forme donnée aux cellules ne sera pas déterminante dans le modèle et correspondra à un site de la grille.

Comme système basé sur les SMA pour simuler la morphogenèse, nous pouvons citer MorphoPotts [Tripodi et al., 2010]. C’est une architecture conçue pour la morphogenèse et basée sur le modèle de Potts mais orientée vers un système multi-agents. A la différence du modèle de Potts simple, les agents de MorphoPotts représentent des cellules qui disposent d’une élasticité grâce à un système de masse-ressort. Ensuite, même si les comportements du système sont caractérisés par une énergie, les agents MorphoPotts ont la possibilité de produire et de consommer des molécules permettant à d’autres agents de migrer ou de transformer ces molécules en énergie. Par ailleurs, les agents, en plus de leur possibilité d’interagir et avec les autres agents et

avec l'environnement, disposent d'une mémoire. Cette mémoire leur permet par exemple de connaître leur situation dans l'environnement ou encore leur bilan énergétique (voir figure 2.19).

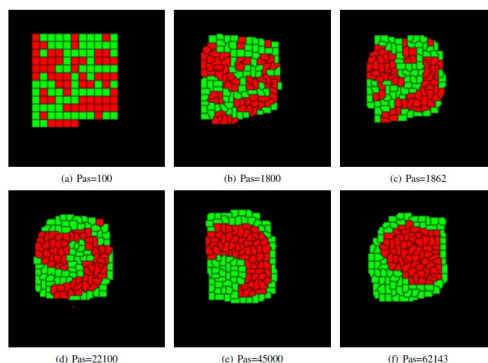


FIGURE 2.19 – Simulation du tri cellulaire avec le MorphoPotts [Tripodi, 2011].

Les automates cellulaires orientés vers un SMA constituent aussi un paradigme de prédilection pour les études du vaste domaine de la vie artificielle. Cell2Organ de [Cussat-Blanc et al., 2008] permet, par exemple, de générer une forme prédéfinie à partir d'une unique cellule placée dans une grille. Les cellules peuvent capter et suivre des concentrations de gradient diffusées dans l'environnement et réaliser en conséquence l'action requise (division, apoptose) de telle sorte que la forme globale évolue vers la cible (voir figure 2.20). Les substrats qui sont eux-mêmes des agents avec des attributs tels que la vitesse de diffusion et la couleur peuvent subir différentes transformations : la consommation de substrat ou d'énergie et l'émission d'énergie.

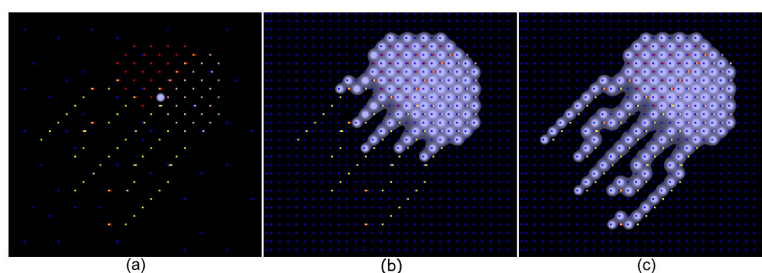


FIGURE 2.20 – La croissance d'une méduse simulée avec Cell2Organ. (a) Début de la simulation. (b) La méduse se développe en suivant les morphogènes. (c) La méduse arrête sa croissance lorsque la forme désirée est atteinte.

Au regard des fondements des SMA qui s'appuient sur des notions de robustesse, d'émergence, d'auto-organisation et d'adaptabilité, ils constituent une méthodologie adéquate dans la modélisation et simulation de phéno-

mènes biologiques. Selon [Ballet, 2000], les motivations en ce qui concerne la programmation multi-agents sont multiples. En effet, tout système composé d'entités autonomes se modélise naturellement par une approche agent et c'est le cas des systèmes multicellulaires. Une cellule possède de nombreux récepteurs pour observer son environnement, sait prendre des décisions et détient la possibilité d'agir sur son milieu. De plus, un SMA a un haut degré de modularité, l'intégration de nouveaux agents est possible sans avoir à refondre le système. De même, la suppression d'un agent ne pose pas de complication ni du point de vue du concepteur, ni du point de vue du système. Cependant, la simplicité et la robustesse d'un SMA ne doivent pas cacher les difficultés liées à sa mise au point. Si du point de vue de l'utilisateur, un SMA permettrait de mieux apprécier la simulation d'un modèle biologique, son implémentation n'est pas toujours lisible et compréhensible. Comparativement, le formalisme d'un modèle mathématique apparaît beaucoup plus élégant et rigoureux là où sa simulation ne donne pas un aperçu qualitatif du modèle. Par ailleurs, la validation d'un SMA n'est pas systématique. Le nombre de paramètres, le type de langage informatique, la précision de la machine peuvent compromettre la contrôlabilité du modèle. Enfin, les simulations basées sur les SMA peuvent poser des problèmes de convergence et de stabilité. Comme nous allons le voir dans le chapitre 6, l'ordre et le mode d'exécution des agents a un impact important sur les résultats de la simulation. Dans certains cas, un mode d'exécution ordonné des agents est nécessaire pour faire converger le système vers une forme stable.

### 2.1.5 Modèles hybrides

Nous avons vu que les méthodes continues modélisaient le comportement global du système. Quant aux méthodes discrètes, elles reposent sur la description des interactions locales tandis que le comportement global est le résultat d'une émergence dont on ne peut d'ailleurs établir la théorie a priori.

Il existe cependant une troisième approche, il s'agit des systèmes hybrides. Les systèmes hybrides sont des systèmes qui font intervenir aussi bien des processus continus que des événements ou qui sont constitués de processus continus soit supervisés par des processus discrets soit interagissant avec eux. La modélisation de la plupart des systèmes biologiques requiert l'utilisation de modèles hybrides. Ce couplage est effectué pour, par exemple, prendre en compte la diffusion de substances dans le modèle discret de croissance des cellules. Dans ce cas, la substance en question ne sera pas considérée qualitativement comme étant composée d'agents mais il s'agira de la modéliser quantitativement. De ce fait, ses variations seront décrites par des équations différentielles telles que des équations de réaction-diffusion. Nous allons voir en détail ce type de modèle avec celui que nous proposons en section 4.3. [Forest, 2005] a étudié la morphogenèse tissulaire et comment

des comportements locaux génèrent le mouvement global. La modélisation a porté sur la croissance radiale des conifères selon une coupe transversale en 2D. Les comportements des cellules cambiales (croissance, maintien de la forme, division et élimination) constituent un système dynamique discret tandis que le transport de l’auxine (hormone produite en permanence par le sommet de l’arbre) est décrit de manière continue par des équations aux dérivées partielles.

## 2.2 Modèles in ficus

Faire de la modélisation *in silico* implique de faire beaucoup de compromis sur les données réelles dont nous ignorons une bonne partie et dont nous approximations mathématiquement ce qui nous est accessible. Tandis que les modèles fabriqués, qu’ils soient physiques ou synthétiques, permettent dans le premier cas d’établir une analogie avec le système réel sans avoir besoin au préalable d’établir une formalisation et dans le second cas en le testant dans le système réel. Le néologisme “*in ficus*” que nous avons introduit fait référence au nom scientifique du caoutchouc *Ficus elastica*, cette matière qui sert principalement à la fabrication de modèles physiques et synthétiques.

### 2.2.1 Modèles physiques

Les modèles physiques sont des modèles fabriqués physiquement avec des objets pour reproduire le fonctionnement des systèmes biologiques. Cette approche peut sembler obsolète à l’ère du numérique mais comporte tout de même un grand avantage. Elle permet de tester ou formuler simplement des hypothèses sur les mécanismes dont l’influence serait déterminante en morphogenèse : une dynamique, une interaction, une condition, une configuration, etc. En ce sens, c’est une approche que nous pouvons qualifier de *top-down*.

Pour mettre la lumière sur l’invagination épithéliale dans les embryons amphibiens, le physicien P. Miller a conçu et construit le modèle de [Lewis, 1947]. Ce modèle comportait des tiges en laiton, des tubes, des chevilles et des bandes élastiques. Les tiges en laiton sont mis en série avec sur le prolongement de leurs extrémités des chevilles et deux autres chevilles sont placées sur les côtés au milieu (voir figure 2.21a). Ils sont disposés sur une surface plane parallèles les uns aux autres et symbolisent les frontières latérales entre cellules. De courts tubes servent à relier les tiges adjacents par leurs chevilles latérales et agissent en compression pour les séparer. Ces tubes pourraient symboliser les microtubules polaires de la cellule (fibres constitutives du cytosquelette permettant aux 2 centrosomes de s’éloigner l’un de l’autre). Enfin, les bandes élastiques sont utilisées pour relier les tiges par leurs chevilles situées aux extrémités (voir figure 2.21b). Le modèle ainsi achevé est une structure dont la stabilité ne dépend que du jeu des forces

de tension et de compression qui se répartissent et s'équilibrent entre l'ensemble de ses composants : une structure de tensegrité. Les bandes élastiques exercent une certaine tension à laquelle les tiges en laiton et les tubes supportant une certaine compression vont opposer une résistance. Cet état stable de la structure symbolise une rangée de cellules dans un épithélium plat (voir figure 2.21c). Pour simuler un glissement relatif des filaments d'actine et de myosine favorisant le raccourcissement global de la cellule et donc la contraction, des bandes élastiques supplémentaires sont ajoutées entre les chevilles situées sur l'extrémité supérieure du modèle. Il résulte de cette simulation que la structure se plie effectivement en une courbe reproduisant l'invagination (voir figure 2.21d). Ainsi, ce modèle a pu permettre de vérifier avec des outils simples qu'un accroissement local de la tension sur un pôle des cellules épithéliales pourrait être une explication plausible du changement de forme globale dans le tissu.

Un autre exemple de modèle physique fait référence aux mécanismes de ramifications épithéliales. Le modèle est simulé par injection d'un liquide de faible viscosité dans un liquide à forte viscosité. Pour ce faire, le second est coincé entre deux lamelles tandis que le premier est injecté. Il en résulte une formation de ramifications par le liquide à faible viscosité en pénétrant le liquide à forte viscosité [Saffman and Taylor, 1958].

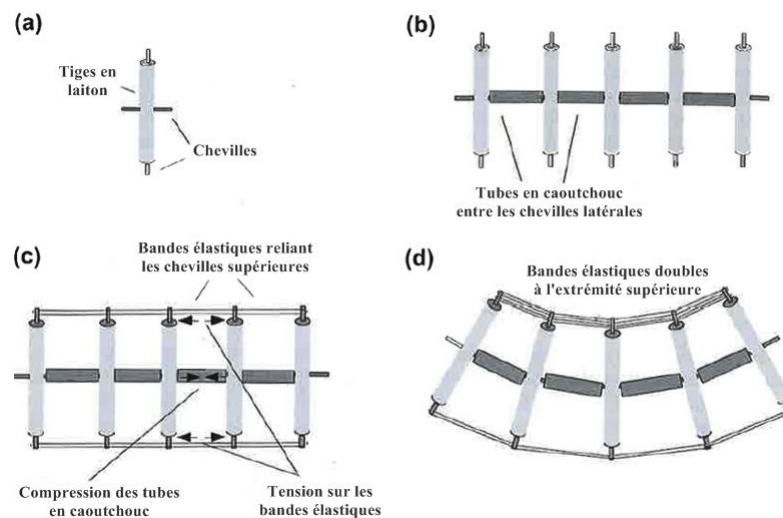


FIGURE 2.21 – Modèle physique pour illustrer l'invagination épithéliale. Figure adaptée à partir de [Davies, 2013c].

L'intérêt des modèles physiques est que nous pouvons nous abstraire de connaître et d'établir formellement la théorie mathématique qui est à la base du phénomène étudié. De ce fait, on ne se confronte pas aux difficultés généralement liées à l'implémentation et à la simulation des modèles mathé-

matiques. De plus, c'est une approche plus intuitive et plus didactique dans le sens où le modèle résultant est tangible donc manipulable à souhait.

### 2.2.2 Modèles de synthèse

La biologie de synthèse est un domaine émergent qui vise à combiner la biologie et l'ingénierie. L'objectif de cette collaboration est de concevoir et fabriquer des systèmes biologiques susceptibles de se substituer ou de s'intégrer au système réel. En 2010, pour la première fois, une bactérie fonctionnait avec un génome synthétique grâce aux travaux de [Gibson et al., 2010]. La bactérie dont il est question est la *Mycoplasma Capricolum* et son génome biologique peut être à l'origine de la pneumonie chez la chèvre. Ce génome consiste en un seul chromosome de 1.155 millions de paires de base. Il a été décrypté et stocké dans une base de données et à partir de ces informations, l'ADN artificiel a été synthétisé et introduit dans la bactérie. Pour synthétiser le chromosome, plus de 1000 séquences ont d'abord été réalisées par synthèse chimique, chacune ayant 1000 paires de base. Ces fragments ont été assemblés en plusieurs étapes successives où des techniques de biotechnologie impliquant la bactérie *Escherichia coli* ou la levure ont été utilisées. Avant l'introduction de l'ADN synthétique dans la bactérie, la précaution a été prise de retirer les enzymes de restriction dans son ADN biologique. Ces enzymes sont des protéines capables de couper l'ADN. Ainsi, après de multiples essais, l'ADN synthétique s'est finalement répliqué en détruisant l'ADN biologique grâce à ses propres enzymes de restriction. Les cellules génétiquement modifiées "Synthia" ont pu se développer ayant une structure et un fonctionnement identiques à ceux des cellules biologiques (voir figure 2.22).

La biologie de synthèse englobe aussi l'ingénierie tissulaire dont le but est de stimuler la régénération de tissus déficients ou de créer des substituts de tissus fonctionnels. Contrairement à l'approche présentée dans la première étude où les cellules étaient génétiquement modifiées, l'ingénierie cellulaire nécessite une source abondante de cellules saines qui peuvent être autologues (du même individu), homologue (d'un autre individu de même espèce) ou hétérologue (d'un individu d'une autre espèce). Ces cellules peuvent aussi être jeunes, adultes ou embryonnaires (indifférenciées) [Griffith and Naughton, 2002]. L'enjeu de cette ingénierie est de développer des méthodes de culture en 3D qui représenteraient de la manière la plus authentique possible l'environnement des cellules *in vivo*. Un autre défi est d'avoir un contrôle sur l'environnement des cellules en culture et un aperçu en temps réel des événements cellulaires. De cette précaution, dépend l'adéquation et le bon fonctionnement du modèle synthétique. En ce sens, les bioréacteurs fournissent une réponse technologique intéressante. Dans un bioréacteur, les cellules sont continuellement approvisionnées en oxygène et en nutriments et sont débarrassées du gaz carbonique et des déchets. De plus,

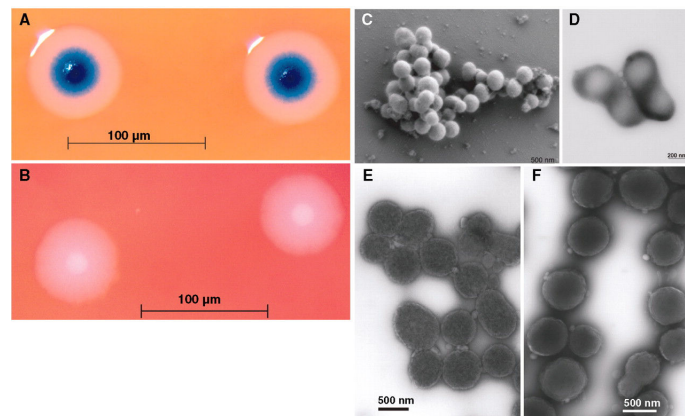


FIGURE 2.22 – Quatorze gènes ont été supprimés ou perturbés dans le génome naturel. Cependant, la fréquence d’apparition des colonies et leur morphologie restent similaires entre les deux types de cellules. (C) et (D) : cellules *Synthia*. (E) et (F) : cellules naturelles. Les deux types de cellules montrent la même morphologie ovoïde et apparence générale. Il y a néanmoins une légère différence dans la vitesse de croissance et dans la coloration. Les cellules *Synthia* se développent plus rapidement et ont une coloration différente. Nous pouvons constater que les *Synthia* qui ont le gène *lacZ* et expriment la  $\beta$ -galactosidase se sont colorées en bleu (A). Les cellules naturelles qui ne contiennent pas le *lacZ* restent blanches (B). En effet, pour comparer les phénotypes des *Synthia* avec ceux des cellules naturelles, on les a placées dans un gélose standard contenant du X-gal. Le X-gal est un galactoside, un composé incolore pouvant être hydrolysé par la  $\beta$ -galactosidase. Donc, en présence d’une cellule produisant cette enzyme, le X-gal libère la partie indolique qui forme ensuite par oxydation un composé bleu.

la culture peut y être non seulement contrôlée mais aussi paramétrée (pH, température, contraintes mécaniques, etc.).

[Luciani et al., 2016] ont exploré des techniques d’ingénierie tissulaire pour le remplacement de cartilage articulaire. Le défi de cette étude consistait à produire un tissu cartilagineux composé de chondrocytes fonctionnels et qui soit assez large et épais pour servir de substitut dans le cas d’anomalies articulaires. Cette production sans précédent de tissu cartilagineux s’est réalisée dans un support polysaccharide poreux en combinant la condensation magnétique des cellules souches mésenchymateuses et leur maturation dynamique dans un bioréacteur (voir figure 2.23).

Des travaux en ingénierie tissulaire ont permis de réfuter l’hypothèse selon laquelle les comportements des cellules dépendent de l’endroit et de l’instant présents et non de leur historique. Il est évident que l’historique de la cellule détermine ses choix de différenciation et donc sa machinerie morphogénétique (forme et couleur). Comme nous le verrons plus tard, c’est

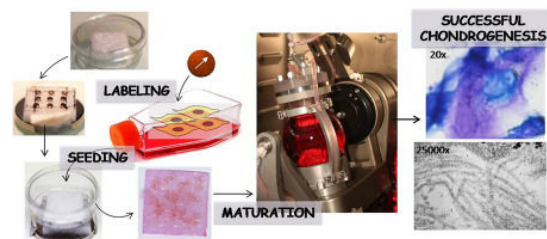


FIGURE 2.23 – Les différentes phases de la chondrogenèse synthétique : étiquetage, ensemencement dans un support polysaccharide poreux et maturation dans un bioréacteur.

pour cela que dans le modèle que nous avons formalisé au chapitre 4, une cellule possède une mémoire de ses différenciations et essaie d'abord les choix qui s'y trouvent avant d'en opérer une nouvelle. Cependant, quel que soit le choix, il dépendra uniquement des contraintes spatiales courantes et non de celles qui sont passées. En effet, le mécanisme que choisit la cellule dans sa machinerie morphogénétique dépend uniquement des influences chimiques, mécaniques et électriques courantes et non d'une mémoire des événements précédents [Davies, 2013a]. Cette hypothèse peut être vérifiée en prenant différents fragments identiques d'un organe embryonnaire en développement et les désassembler en une simple suspension cellulaire où n'existent plus aucune information de position ni aucune notion de voisinage issues de l'organe d'origine. Ensuite, ces cellules sont remises ensemble pour observer leur comportement. Si elles s'auto-organisent pour former un nouvel organe, alors cela voudrait dire qu'elles sont capables d'oublier leur historique. Cette expérience a été menée par [Davies et al., 2012] sur des reins embryonnaires. Au moment où les reins ont été désassemblés, ils consistaient en un tube épithélial (qui devrait former le système de collection d'urine) entouré de cellules mésenchymateuses (qui devraient former le néphron et le stroma). Après désassemblage et assemblage, les cellules se sont d'abord réarrangées en un mélange aléatoire. Ensuite, elles se sont mises à se trier, les cellules du canal collecteur formant des groupes dont chacun est devenu un canal collecteur en structure de branchements. Comme dans le développement normal d'un rein, il s'en est suivi des formations de néphrons sur les branchements. L'expérience a révélé la formation de 10 branchements là où il devrait y en avoir qu'un seul. De ce fait, non seulement les cellules retournent à leur état précédemment mémorisé mais s'auto-organisent aussi en fonction de leur nouvel environnement.

Pour le moment, l'ingénierie tissulaire ne peut s'appliquer que sur des structures particulières. Par exemple, celles qui sont peu ou pas vascularisées, ou celles qui ont une géométrie facile à reproduire telles que la cornée, les os, l'urètre, le pancréas, etc. Ainsi, l'un des enjeux majeurs de l'ingénierie tissulaire est la difficulté à produire des tissus complexes du fait que ceux-ci



nécessitent une vascularisation que les techniques actuelles ne sont pas encore capables à réaliser. A cause de cette limite, les tissus cultivés actuellement ne peuvent pas dépasser une certaine taille. Celle-ci reste déterminée par la distance maximale de diffusion des nutriments, des gaz et des déchets dans les bioréacteurs actuels.

L'intérêt des modèles de synthèse est de tester le modèle in vivo dans le contexte réel de l'environnement biologique du système. Les modèles in silico que nous avons étudiés dans ce chapitre n'ont pas ce degré de validation. Ils peuvent ne pas du tout être fiables et pertinents dans l'environnement d'une cellule réelle vivante. Ainsi, personne ne saurait garantir que le comportement d'un tel modèle serait identique dans la réalité car il y a toujours des interactions, des comportements aléatoires, des interférences, des conditions dont on ignore encore l'existence et qui ne sont pas pris en compte. Cependant, les avantages de la modélisation sont perdus dans les modèles de synthèse, notamment le gain de temps et la réduction des coûts. Ainsi, le meilleur choix dans l'avenir est de combiner ces différentes approches dans un seul processus de modélisation (voir figure 2.24).

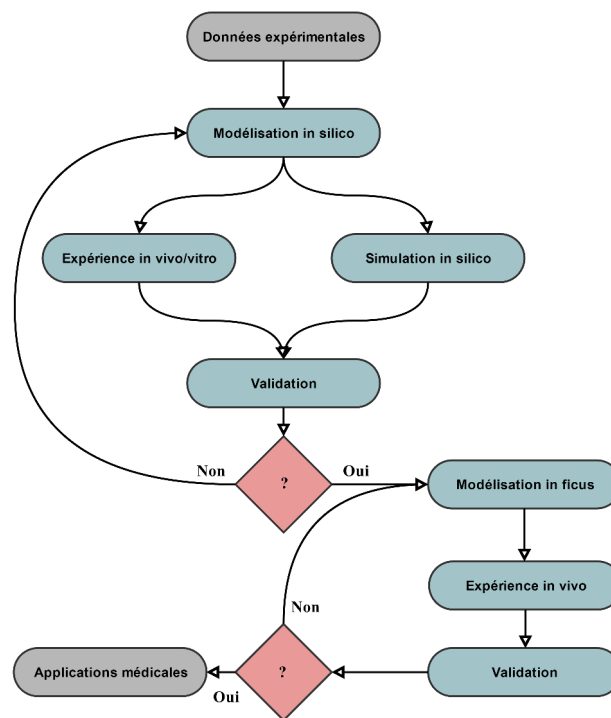


FIGURE 2.24 – Le processus cyclique de conception d'un modèle combiné in silico-ficus

Cette approche pose aussi des questions éthiques profondes sur la responsabilité de l'homme à manipuler le vivant ou à fabriquer artificiellement des vies. En 1962, le biologiste J. Rostand se préoccupait déjà du devenir de

l'ADN, 4 ans avant son déchiffrement résolu par Watson et Crick. Il doutait que l'homme soit mûr pour prendre en main la commande chimique de son destin.

## Conclusion

Il a longtemps subsisté une incompréhension des objectifs et des méthodes entre le monde de la modélisation et celui de la biologie. Ceux qui conçoivent les outils de simulation ne savent pas toujours ce que veulent les praticiens encore dubitatifs de l'efficacité de la modélisation. Pourtant, il est aujourd'hui clair que nous devons aller au-delà des limites imposées par l'observation *in vivo*. Mais les praticiens n'ont pas encore bien appréhendé le travail de modélisation qu'ils jugent parfois non seulement éloigné de la réalité mais limité par des verrous inhérents aux systèmes complexes. Les outils mathématiques et numériques dédiés à l'étude des systèmes complexes, étant et ne pouvant être que sophistiqués, contribuent à creuser cet écart. Cependant, des avancées majeures ont été notées dans le rapprochement de ces deux mondes attestées par les nombreuses collaborations de plus en plus réussies.

Dans cette tentative de collaboration, différentes approches conciliatrices peuvent être envisagées. Il est parfois plus approprié de fabriquer un modèle physique pour appréhender certains aspects du système étudié que de concevoir et simuler un modèle *in silico*. Néanmoins, pour des raisons de modularité, les modèles *in silico* sont généralement plus adaptés. Les paramètres du modèle *in ficus* sont figés une fois définis alors qu'ils sont dynamiques dans le modèle *in silico*.

Les modèles présentés dans ce chapitre d'une part nous ont ouvert des pistes enrichissantes et, d'autre part, nous ont montré des limites dont nous tenterons de surmonter certaines avec la proposition de modèle que nous faisons.



## Troisième partie

# Proposition d'un modèle viabiliste de morphogenèse



## Chapitre 3

# Fondements mathématiques : théorie de la viabilité

### Résumé

Nous présentons les fondements mathématiques du modèle de morphogenèse que nous avons développé dans le cadre de nos travaux. Il s'agit de la théorie de la viabilité dédiée à l'étude de systèmes dynamiques contrôlés (régulés) soumis à des contraintes, comme c'est le cas des systèmes biologiques. Cette théorie nous servira de base pour formaliser toute la dynamique morphologique ainsi que les états et les conditions dans lesquels elle obéit à certaines propriétés essentielles. Dans ce chapitre, nous définirons la théorie, ses objectifs, son cadre théorique et ses résultats dans divers domaines surtout en morphologie mathématique.

### 3.1 Définition

La théorie de la viabilité a été développée par [Aubin, 1991]. Elle vise à décrire mathématiquement et numériquement l'évolution d'un système contrôlé, d'un système dynamique, d'un système complexe évoluant dans un environnement incertain et soumis à des contraintes de viabilité. L'objectif est de déterminer les rétroactions qui permettent de réguler de tels systèmes que nous pouvons retrouver dans divers domaines : économie, sciences cognitives, théorie des jeux, automatique, biologie, etc. La théorie de la viabilité permet de donner un aperçu sur leurs états et leurs conditions de viabilité, de contrôlabilité, d'inertie, de durabilité, de robustesse, etc.

Il peut s'agir de systèmes évolutionnaires déterministes, c'est-à-dire, à chaque état initial correspond une et une seule évolution. Les systèmes déterministes sont souvent décrits par des équations différentielles ou des inclusions différentielles monotones. Les systèmes évolutionnaires étudiés peuvent aussi être non-déterministes, auquel cas, à une suite d'événements entrants, la suite

d'événements sortants correspondante va dépendre de l'influence de facteurs externes selon lesquels la dynamique du système s'adapte. De tels systèmes associent à chaque état initial plusieurs évolutions de variables d'état pouvant dépendre de celles de plusieurs autres variables. Parmi ces variables, on distingue les variables de commande manipulables par un acteur, les variables de régulation ne nécessitant aucune intervention d'acteur et les variables d'incertitude obéissant ou pas à des régularités statistiques. Les systèmes contrôlés en automatique sont, par exemple, des systèmes évolutionnaires paramétrés par des variables de commande. Comme nous le verrons dans la formalisation du modèle que nous proposons en section 4.2, en sciences du vivant, nous parlerons plutôt de systèmes évolutionnaires paramétrés par des régulateurs. En plus d'évoluer sous incertitude, ces systèmes sont soumis à des contraintes de viabilité (ou d'optimalité inter-temporelle) et doivent parfois respecter ces contraintes jusqu'à atteindre un état cible en un temps fini. L'objet de la théorie de la viabilité est d'offrir des outils mathématiques régissant les évolutions viables d'un système évolutionnaire. Nous dédions la section suivante à la description des principaux concepts de la théorie et à la présentation des résultats fondamentaux qui en découlent.

## 3.2 Formalisation

Plusieurs domaines mathématiques ont servi de base ou ont contribué au développement de la théorie de la viabilité, notamment la théorie du contrôle, les inclusions différentielles, l'analyse multivoque, l'analyse qualitative, l'analyse mutationnelle et l'analyse morphologique.

On se place dans  $\mathcal{X}$ , espace vectoriel. La dynamique, à temps discret, de l'état du système  $x$  ne dépend que de l'état du système à l'étape précédente et de la valeur d'un paramètre de contrôle  $u$  qui prend ses valeurs dans l'espace de contrôle  $\mathcal{U}$  au temps  $t \in \mathbb{Z}$ . En biologie, par exemple, les états pourraient correspondre aux phénotypes et les contrôles aux génotypes. En économie, les états représenteraient les biens économiques et les contrôles les prix. La dynamique du système est définie par  $f : \mathcal{X} \times \mathcal{U} \times \mathbb{Z} \mapsto \mathcal{X}$ , une fonction qui associe à chaque paire état-contrôle au temps  $t$ , la dynamique  $f(x, u, t)$ . Une fois le cadre formel du système dynamique posé, il est possible d'étudier deux problèmes :

1. trouver la suite de contrôles  $u(1), u(2), \dots, u(\infty)$  pour que la dynamique de  $x$  soit indéfiniment dans un sous-ensemble donné  $\mathcal{K}$  de  $\mathcal{X}$ . Il s'agit d'une évolution viable dans un ensemble de contraintes  $\mathcal{K}$ .
2. trouver  $u(1), u(2), \dots, u(n)$  pour que  $(x(1), x(2), \dots, x(n))$  soit dans  $\mathcal{K}$  et que  $x(n)$  vaille une valeur cible choisie  $x^*$  au bout de  $t = n$ . On pose  $x^* \in \mathcal{C}$ , avec  $\mathcal{C} \subset \mathcal{K}$  étant la cible. On dit alors que  $x(\cdot)$  capture  $\mathcal{C}$  en un temps fini.

Une voiture sous conduite est, par exemple, un système dynamique contrôlé. L'espace de contrôle est constitué par les valeurs de manipulation de la direction, du frein et de l'accélérateur. L'espace d'état est constitué de toutes les positions que le véhicule pourrait prendre en un moment donné. Dans cet exemple, l'étude de contrôlabilité en (1) pourrait s'agir de garder une certaine trajectoire (par exemple, rester à droite sur la route) et en (2) il pourrait s'agir d'arriver à une destination tout en restant dans une trajectoire donnée et pour un temps limité (par exemple de remporter un rallye).

Le système évolutionnaire est défini comme une application multivaluée  $\mathcal{S}$  qui associe à chaque état initial  $x$  l'ensemble  $\mathcal{S}(x)$  des évolutions  $x(\cdot)$  partant de  $x$  et gouvernées par des contrôles.

$$\begin{cases} x'(t) = f(x(t), u(t)) \\ u(t) \in U(x(t)) \end{cases}$$

Nous pouvons à présent nous intéresser à la régulation de ce système en essayant de déterminer, par exemple, au moins une évolution du système évolutionnaire satisfaisant à une propriété d'évolution. Parmi ces propriétés d'évolution, nous étudierons ci-après la propriété de viabilité d'un environnement et la propriété de capturabilité d'une cible.

### 3.2.1 Noyau de viabilité

De tout état initial du système, il peut exister plusieurs évolutions possibles suivant la suite de contrôles choisis. Ces évolutions sont des fonctions du temps. Dans le cas discret, le temps correspond à des étapes ou pas de temps représentés par des nombres entiers. Dans le cas continu, il correspond à des instants représentés par des nombres réels. Dans le cadre de la morphogenèse qui nous intéresse, ces fonctions associent à chaque instant un élément d'un ensemble pouvant être une cellule ou une forme à un espace de formes. La théorie de la viabilité offre un cadre pour formaliser les rétroactions sous-jacentes et les mécanismes de sélection que le système doit mettre en œuvre pour choisir des évolutions viables dans le temps. Ainsi, on connaîtra les états à partir desquels il y a des évolutions viables et ceux à partir desquels il n'existe aucune évolution viable. Ce qui permet de définir un noyau de viabilité au fur et à mesure de l'évolution du système. Pour un système dynamique donné, discret ou continu, et un ensemble défini par un système de contraintes indépendantes du temps, il n'est pas certain qu'à partir d'un point initial, il existe une solution du système dynamique qui reste toujours dans l'espace de contraintes. Si de tels points existent, le plus grand ensemble qu'ils définissent est appelé noyau de viabilité.

[Aubin, 1991] a défini la notion d'état viable : un état initial  $x_0$  pour lequel il existe au moins une évolution  $x(\cdot)$  qui reste dans  $\mathcal{K}$  indéfiniment est un état viable et  $x(\cdot)$  est appelée évolution viable.



Le sous-ensemble  $Viab_S(\mathcal{K}, \mathcal{C})$  des états initiaux  $x_0 \in K$  tels qu'il existe au moins une évolution  $x(\cdot) \in S(x_0)$  partant de  $x_0$  viable dans  $\mathcal{K}$  pour tout  $t \geq 0$  ou viable dans  $\mathcal{K}$  jusqu'à atteindre  $\mathcal{C}$  en un temps fini est appelé noyau de viabilité de  $\mathcal{K}$  avec la cible  $\mathcal{C}$  sous  $S$  (voir figure 3.1).

$$Viab_S(\mathcal{K}) = \{x \in \mathcal{K} | \exists u(\cdot) | x'(t) \in \mathcal{K} \forall t \in [0, \infty[ \}$$

La résolution d'un problème de viabilité consiste à calculer ou à approximer ce noyau de viabilité.

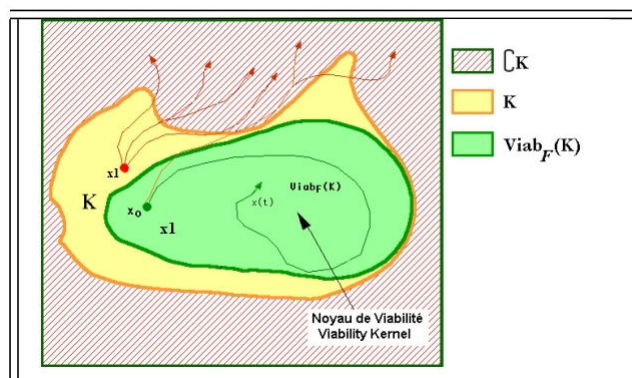


FIGURE 3.1 – Le noyau de viabilité. L'environnement (ensemble contraint) est en jaune et le noyau de viabilité correspondant est en vert.  $x_0$  est un état initial appartenant à l'ensemble des contraintes  $\mathcal{K}$ . Nous pouvons remarquer que les trajectoires vertes correspondent à des évolutions viables puisqu'elles restent dans  $\mathcal{K}$ , et les trajectoires rouges correspondent à des évolutions non viables. Image extraite de [Aubin and Saint-Pierre, 2006]

Les formes biologiques doivent garantir une viabilité dans leur environnement. Leur évolution dépend en même temps de l'état et de l'environnement. Pour garantir la viabilité d'un tel système, il faut vérifier qu'il existe à chaque temps, au moins une co-évolution viable d'état et d'environnement pour tous les paires état/environnement possibles. L'ensemble des conditions initiales pour lesquelles une telle solution existe pour un certain horizon de temps donné définit le noyau de viabilité. Dans la section 7.2, nous proposons un algorithme de calcul de noyau de viabilité pour les formes biologiques. Cependant la définition du noyau de viabilité reste difficile dans sa mise en œuvre car des algorithmes existent mais leur application demande un espace mémoire exponentiel et les résultats obtenus sont difficiles à manipuler.

### 3.2.2 Bassin de capture

Le calcul du bassin de capture met en évidence les états et les contrôles permettant une évolution viable jusqu'à atteindre un état souhaité (cible)

en un temps fini, prescrit ou minimal.

Le sous-ensemble  $Capt_S(\mathcal{K}, \mathcal{C})$  des états initiaux  $x_0 \in \mathcal{K}$  tel qu'il existe au moins une évolution  $x(\cdot) \in \mathcal{S}(x_0)$  partant de  $x_0$  viable dans  $\mathcal{K}$  jusqu'à atteindre  $\mathcal{C}$  à temps fini est appelé bassin de capture de  $\mathcal{C}$  viable dans  $\mathcal{K}$  sous  $\mathcal{K}$  (voir figure 3.2).

$$Capt_S(\mathcal{K}, \mathcal{C}) = \{x \in \mathcal{K} | \exists u(\cdot), \exists t^* \in \mathbb{Z} | x'(t^*) \in \mathcal{C} \text{ et } x'(t) \in \mathcal{K} \forall t \in [0, t^*]\}$$

Dans la section 8.2, nous proposons un algorithme de calcul de bassin de

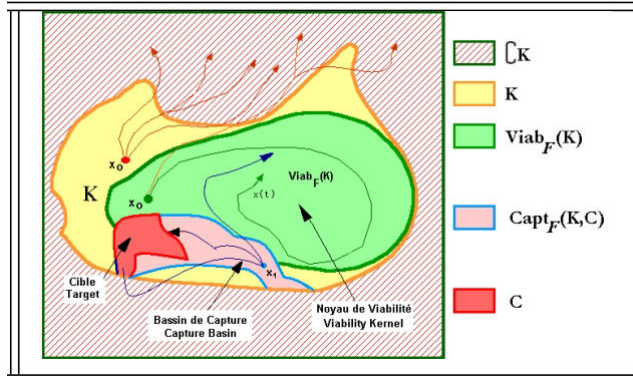


FIGURE 3.2 – Le bassin de capture. L'environnement (ensemble contraint) est en jaune et le noyau de viabilité correspondant est en vert. La cible est en rouge et le bassin de capture est en rose. Nous pouvons remarquer que  $x_1$  appartient au bassin de capture car il existe une évolution  $x_1(\cdot)$  qui atteint la cible tout en restant dans  $\mathcal{K}$ , tandis que  $x_0$  n'appartient pas au bassin de capture, il n'existe aucune suite de contrôle  $u(1), u(2), \dots, u(n)$  qui permette à la dynamique  $x_0(\cdot)$  d'atteindre la cible tout en restant dans  $\mathcal{K}$ . Image extraite de [Aubin and Saint-Pierre, 2006]

capture de formes biologiques.

### 3.3 Applications

Les applications de cette théorie sont nombreuses et concernent divers domaines [Aubin et al., 2005]. Selon l'auteur, la propriété de viabilité a été motivée dès 1976 par la nécessité de s'adapter à un environnement dans le cas de l'évolution biologique, de respecter les contraintes budgétaires ou de rareté en économie et en finance, de se plier aux contraintes de sociabilité en sociologie, de percevoir et reconnaître les variations des actions sur l'environnement pour s'y adapter en sciences cognitives, etc. Les outils mathématiques pour traiter un problème de viabilité dépendent du domaine d'application.

### 3.3.1 Les sciences économiques et financières

Selon l'auteur, les sciences économiques et financières ont initialement motivé cette théorie. Dans ce domaine, les contraintes de viabilité sont les diverses contraintes de rareté ou contraintes budgétaires. [Aubin, 1997] offre des outils mathématiques nécessaires pour manipuler les notions d'évolution sous incertitude et d'adaptation en économie. Il applique les techniques de la théorie de la viabilité à l'étude des systèmes économiques évoluant sous incertitude contingente, face à des contraintes de rareté et obéissant à diverses implémentations du principe d'inertie. Le livre illustre comment les nouveaux outils peuvent être utilisés pour passer de l'analyse statique, basée sur des concepts d'optima, d'équilibres et d'attracteurs à un cadre dynamique contingent. [Aubin et al., 2001] ont travaillé sur le système de sécurité sociale pour un contrôle du ratio de dépendance actifs/inactifs de plus en plus accrus de sorte à garantir une vie décente dans chaque catégorie. L'incertitude qui pèse sur le salaire et le taux d'intérêt, les remaniements sur l'âge de la retraite et sur les pensions donnent une carte de régulation sur la dynamique du système afin de trouver les meilleures politiques garantissant un revenu acceptable aux retraités, tout en assurant aux actifs de conserver un pouvoir d'achat suffisant.

### 3.3.2 La gestion de ressources

L'approche de viabilité a été proposée comme méthode pertinente pour traiter la question de la durabilité des ressources. [Lara et al., 2007] ont étudié la stabilité d'un écosystème constitué de merlus du nord et d'anchois dans le golfe de Gascogne. Dans le même golfe, pour la pêche langoustinière, [Martinet et al., 2007] ont développé une analyse formelle des processus de restauration des pêcheries, depuis des situations de crise vers des niveaux d'exploitation où un ensemble de contraintes économiques, écologiques et sociales sont satisfaites. [Bernard, 2011] a proposé un modèle de gestion durable du corridor forestier de Fianarantsoa (Madagascar) basé sur le formalisme de la théorie de la viabilité. Le modèle mathématique élaboré prend en compte la satisfaction des contraintes de deux ordres : écologique (la conservation de la forêt) et économique (la satisfaction des besoins de la population locale).

### 3.3.3 Les sciences sociales

Les individus en société constituent un ensemble soumis à des contraintes de viabilité. En effet, des normes et des codes permettent une dynamique dans le système en garantissant à chaque individu les moyens de sa survie mais définissent aussi des limites pour assurer une certaine stabilité sociale.

### 3.3.4 La génétique

Les contraintes de viabilité sont appliquées sur les phénotypes qui traduisent les états du système contrôlés par des génotypes. Dans un environnement imprévisible, les distributions initiales des allèles à partir desquelles un polymorphisme peut être maintenu pour toujours, définissent un noyau de viabilité. [Bonneuil and Saint-Pierre, 2000] ont tenté de déterminer ce noyau à partir de deux facteurs principaux considérés comme des régulateurs : le score d'adaptation et le taux de recombinaisons.

### 3.3.5 La morphogénèse

Les formes sont des ensembles du point de vue mathématique, des ensembles qui se déplacent, se déforment et croissent [Aubin and Lesne, 2011]. Plus particulièrement, la nature des formes biologiques, les obligeant à évoluer en respectant des contraintes, offre un cas d'application intéressant à la théorie de la viabilité. De ce fait, leur analyse et leur traitement exigent une analyse intrinsèque. C'est ainsi que se justifie le développement de l'analyse multivoque qui traite des correspondances associant à tout élément d'un espace de départ un sous-ensemble de l'espace d'arrivée. En adaptant le calcul différentiel aux espaces métriques de forme, la théorie de la viabilité permet de traiter des problèmes sur les formes biologiques (évolution, régulation, viabilité, etc.) en se munissant d'une notion de vitesse d'évolutions d'ensembles. Dans ce qui suit, nous développons en détail les objectifs et les outils de l'analyse morphologique.

#### Objectifs et motivations

La morphogénèse est l'ensemble des mécanismes sous-jacents à la création de motifs ou de structures et contrôlant ensuite leur forme. Dans ce processus, la co-évolution de l'ensemble avec l'environnement est primordiale. L'étude de ces problèmes de co-viabilité ont motivé le développement de l'analyse morphologique.

On pose l'évolution conjointe  $t \mapsto x(t)$  et  $t \rightsquigarrow K(t)$ . La seconde correspondance s'établit lorsque l'environnement évolue dans le temps et est dans ce cas appelé tube. Nous rappelons que  $x \in X$  et  $K \subset X$ . Cette co-évolution de l'état et de l'environnement (voir figure 3.3) est dite co-viable dans le sens où :

$$\forall t \geq 0, x(t) \in K(t)$$

La caractérisation de la viabilité dans un tube a conduit J.P Aubin à introduire les dérivées graphiques de correspondance par analogie aux dérivées de fonction en utilisant la notion de cône contingent. Le cône contingent  $T_L(x)$  à l'ensemble  $L \subset X$  en un point  $x \in L$  est l'ensemble des directions  $v \in X$  telles qu'il existe des suites  $h_n$ , avec  $h_n \rightarrow 0^+$  et  $v_n \rightarrow v$  vérifiant

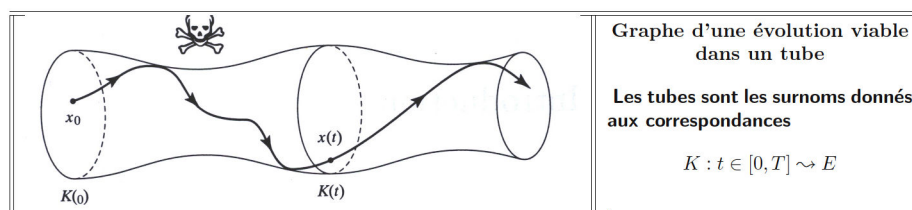


FIGURE 3.3 – Image extraite de [Aubin and Lesne, 2011]

$x + h_n v_n \in L$  pour tout  $n \geq 0$ .  $T_L(x) = X$  pour tout point  $x$  intérieur à  $L$ . Après avoir défini la notion de cône contingent, nous pouvons introduire la dérivée graphique d'une correspondance. Soit la correspondance  $t \rightsquigarrow K(t)$ , sa dérivée graphique est définie en un point  $(t, x) \in \text{Graph}(K)$  de son graphe comme la correspondance  $u \rightsquigarrow DK(t, x)(u)$  dont le graphe est le cône contingent au graphe de la correspondance au point  $(t, x)$ . J.P Aubin, motivé par des applications biologiques et économiques où la propriété de co-viabilité des états et de leur environnement est très présente, a développé les équations morphologiques pour gouverner l'évolution d'un tube  $K(t)$  donné, en plus des équations différentielles permettant de modéliser les évolutions dans ce tube, gouvernées par des systèmes régulés viables. Ce qui s'apparente à une modélisation de morphogenèse où les dynamiques gouvernant l'évolution de la forme sont soumises, d'une part, à celle des cellules, et d'autre part, à celle de leur environnement. On parle alors de co-évolution. Dans le cas des systèmes biologiques, la prise en compte de la co-évolution est essentielle. Les cellules évoluent avec l'organisme et avec l'environnement de l'organisme. Ces trois niveaux doivent être capables de réagir aux événements de façon appropriée pour que le système soit viable : co-viabilité. Durant le développement embryonnaire, le confinement est imposé par la cohésion des tissus et la présence d'une enveloppe telle que la couche épithéliale qui recouvre l'embryon. Ainsi, il y a une co-évolution de la membrane cellulaire et de la dynamique de chaque cellule. Le système d'équations morphologiques est de la forme :

$$\begin{cases} x'(t) = f(x(t), K(t)) \\ \dot{K}(t) \ni g(x(t), K(t))(\cdot) \end{cases}$$

Pour trouver la vitesse instantanée de variation du tube dans le temps, il faut être capable de déterminer sa dérivée, or, les dérivées graphiques de tube ne traduisent pas réellement la vitesse. Ce point a motivé l'utilisation des calculs différentiels dans l'espace métrique des ensembles compacts non vides et a donné naissance au concept de mutation de tube. Ce concept permettra de définir la vitesse d'un ensemble en se dotant des mêmes propriétés que pour la vitesse d'un vecteur. Les vitesses de tube étaient d'abord définies comme des champs de vecteur. Cette approche est aujourd'hui un cas

particulier du concept de mutation de correspondance qui s'est lui-même inspiré de gradient de formes des fonctions de formes. Nous allons montrer comment, selon l'auteur, s'est développée cette inspiration.

Soit  $X$  un espace vectoriel de dimension finie doté d'une métrique  $\delta$ . Soient  $K_1 \subset X$  et  $K_2 \subset X$  deux ensembles compacts non vides de  $X$ . La distance de Hausdorff est définie par :

$$d(K_1, K_2) := \max\{ \sup_{y \in K_2, x \in K_1} \delta(x, y), \sup_{x \in K_1, y \in K_2} \delta(x, y) \}$$

On pose  $P(X)$  l'ensemble de tous les sous-ensembles compacts non-vides de  $X$ . Soit  $Y$  un autre espace métrique, doté de distance  $\delta_y$ . On pose  $V : P(X) \mapsto Y$ , une application qui associe à chaque compact de  $X$  un vecteur de l'espace vectoriel  $Y$ . Soit  $\varphi$  une application lipschitzienne sur  $X$ . On considère le problème de Cauchy  $z' = \varphi(z); z(0) = x$  et la fonction de flot associée  $\vartheta_\varphi(h; x)$  désigne la valeur à l'instant  $h$  de la solution de l'équation différentielle  $z' = \varphi(z)$  partant de  $z(0) = x$  à l'instant 0. Alors pour un compact  $K \subset X$ , l'ensemble  $\vartheta(h; K) = \vartheta_\varphi(h; x), x \in K$  représente l'ensemble atteignable à partir de  $x$  à l'instant  $h$  par le système d'équations différentielles.

Si la limite  $\mathring{V}(K)_\varphi := \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{(\vartheta_\varphi(h; K)) - V(K)}{h}$  existe, elle est appelée dérivée de la forme directionnelle de  $V$  en  $K$ . Si elle est de plus linéaire et continue sur l'espace des applications lipschitziennes, elle définit une distribution vectorielle, appelée gradient de forme. La demi-courbe  $h \mapsto \vartheta_\varphi(h; K)$  joue dans  $K_1$  le rôle de la demi-droite  $h \mapsto x + hu$  dans  $X$ . Toutes les deux peuvent être considérées comme des transitions associant à chaque élément un élément voisin dans une direction donnée, décrite par un vecteur dans le cas des espaces vectoriels et par une application lipschitzienne dans le cas des hyperespaces.

Cette reformulation du concept de dérivée de forme directionnelle utilise seulement les notions de transitions dans  $K_1$  et dans l'espace métrique  $Y$ . Puisqu'une correspondance va de  $X$  dans  $K_2$  ( $F : X \mapsto K_2$ ) tandis qu'une application de formes va de  $K_1$  dans  $Y$ , il suffit d'inverser la définition des dérivées de forme pour obtenir les mutations (dérivées de correspondance). Cette stratégie est utilisée pour les correspondances. A cet effet, l'espace métrique  $X$  est muni des transitions  $h \mapsto x + hu$  et l'ensemble  $K_2$  des transitions  $h \mapsto \vartheta_\varphi(h; K)$  associées à des applications lipschitziennes  $\varphi$  de  $Y$  dans  $Y$ . On compare donc la transition  $\vartheta_\varphi(h, F(x))$  de l'image  $F(x)$  et l'image  $F(x + hu)$ . On pourrait alors dire que  $\varphi$  de  $Y$  dans  $Y$  (ou bien la transition associée  $\vartheta_\varphi$ ) appartient à la mutation de  $F$  en  $x$  dans la direction  $u$  si

$$\lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{d((F(x + hu), \vartheta_\varphi(h, F(x)))}{h} = 0$$

L'ensemble  $\mathring{F}(x)(u)$  de ces transitions ou des applications  $\varphi$  qu'elles engendrent sont considérées comme la mutation de  $F$  en  $x$  dans la direction  $u$ .

Une telle application lipschitzienne  $\varphi$  de  $Y$  dans  $Y$  joue le rôle d'une dérivée directionnelle de la correspondance  $F$  en  $x$  dans la direction  $u$  choisie dans la mutation  $\mathring{F}(x)(u)$  (vide si la correspondance n'est pas mutationnable). Maintenant que la mutation d'un tube est définie, il est à présent possible d'introduire sa vitesse. On définit la vitesse du tube  $t \rightsquigarrow K(t)$  en  $t$  comme la mutation  $\mathring{K}(t) := \mathring{K}(t)(1)$  à l'instant  $t$  dans la direction 1.

### Analyse mutationnelle

Il s'agit de remplacer la structure linéaire de l'espace vectoriel par une structure mutationnelle sur un espace métrique  $X$ . Cette structure est décrite par un espace de transitions  $(h, x) \mapsto \vartheta(h, x)$  (applications de  $\mathbb{R}^+ \times X \mapsto X$ ) satisfaisant un petit nombre d'axiomes, faisant de l'espace métrique  $X$  un espace mutationnel. Ainsi, si deux espaces métriques  $E$  et  $F$  sont des espaces mutationnels et si  $f : E \mapsto F$  est une application de  $E$  dans  $F$ , nous dirons que la transition  $\tau \in \mathring{f}(x)(\vartheta)$  est une mutation de  $f$  en  $x$  dans la direction de la transition  $\vartheta$  si la transition  $\tau(h, f(x))$  de l'image  $f(x)$  et l'image  $f(\vartheta(h, x))$  par  $f$  de la transition  $\vartheta(h, x)$  sont équivalentes au sens où :

$$\lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{d(f(\vartheta(h, x)), \tau(h, f(x)))}{h} = 0$$

Une vitesse de l'évolution est alors définie  $t \mapsto x(t)$  en  $t$  comme la mutation  $\mathring{x}(t) := \mathring{x}(t)(1)$  à l'instant  $t$  dans la direction 1 :

$$\lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{d(x(t+h), \vartheta(h, x(t)))}{h} = 0$$

Lorsque  $f$  est une application de l'espace mutationnel  $E$  dans son espace de transitions, le concept de vitesse permet de définir l'équation mutationnelle gouvernant l'évolution de  $x(t)$  dans l'espace métrique  $E$ ,  $\mathring{x} \ni f(x(t))$ .

### Équations morphologiques

L'analyse morphologique est spécifiquement consacrée à la conception de structures mutationnelles sur les hyperspaces et des mutations d'hyper-applications, qui vont d'un hyperspace dans un autre, incluant donc correspondances et applications de formes. Pour ces travaux, l'auteur s'est restreint à l'ensemble  $K_1$  de l'espace métrique  $X$  muni de la distance de Hausdorff. Les transitions morphologiques peuvent regrouper : les transitions de formes que nous avons déjà présentées, et les transitions structurantes, héritées de la morphologie mathématique. Ces dernières sont des demi-courbes  $\vartheta_B(h; K) := K + hB$ , où  $B$  est un ensemble convexe compact considéré comme élément structurant.

Les transitions morphologiques sont associées aux correspondances  $\Phi : X \mapsto X$  lipschitziennes à images convexes compactes.  $\vartheta_\Phi(h; x)$  désigne l'ensemble

des valeurs à l'instant  $h$  des solutions de l'inclusion différentielle  $z' \in \Phi(z)$  partant de  $z(0) = x$  à l'instant 0 et  $\vartheta_{\Phi}(h; K) = \{\vartheta_{\Phi}(h; x), x \in K\}$ , l'ensemble atteignable par  $\Phi$  à l'instant  $h$  à partir de  $K$ .

Ces outils mathématiques offrent un vaste champ d'application pour tout système dont la dynamique dépend aussi bien de celle des éléments individuels que de celle de l'ensemble. Sachant que la morphogenèse est dans ce cadre, elle peut être étudiée comme l'évolution de formes régies par une équation morphologique, grâce au concept de vitesse définie comme la mutation  $\dot{K}(t)$  du tube  $t \rightsquigarrow K(t)$  en  $t$  dans la direction 1.

Lorsque  $f$  envoie les sous-ensembles compacts  $K$  dans les correspondances lipschitziennes  $x \rightsquigarrow f(K)(x)$  définissant les transitions morphologiques sur  $K_1$ , ce concept de vitesse permet de définir une équation morphologique gouvernant l'évolution des ensembles  $K(t)$ , de la même façon que l'équation différentielle  $x'(t) = g(x(t))$  gouverne l'évolution des vecteurs  $x(t)$  :  $\dot{K}(t) \ni f(K(t))$ . Cette équation exprime qu'à chaque instant, le second membre de l'équation morphologique appartient à la mutation  $\dot{K}(t)$ .

L'auteur démontre qu'il est possible d'adapter le théorème de la viabilité au cas de la co-évolution de formes avec leur environnement. En effet, les évolutions  $t \mapsto x(t)$  et  $t \rightsquigarrow K(t)$  satisfont la co-viabilité ( $\forall t \geq 0, x(t) \in K(t)$ ) si et seulement si les dynamiques  $f$  et  $g$  satisfont :

$$\forall K \in \mathcal{K}(x), \forall x \in K, f(x, K) \in g(x, K)(x) + T_K(x)$$

$T_k(x)$  est le cône contingent à  $K$  en  $x$ .

## Conclusion

Ces résultats que nous avons présentés sur la théorie de la viabilité montrent à quel point cette théorie est indiquée pour aborder la morphogenèse. En effet, elle offre les outils dédiés pour appréhender les formes dans leur réalité mathématique. Elle nous permet aussi d'étudier des propriétés essentielles des formes biologiques telles que la viabilité ou la capturabilité d'une cible. Cependant, nous sommes toujours face à l'enjeu du choix de granularité, de précision que pose la modélisation. De plus, l'application de la théorie pose de nombreux défis numériques, d'une part sur le choix de l'implémentation des algorithmes, et d'autre part, sur le choix des exemples pertinents à simuler en application. Dans le chapitre 4 suivant, nous proposons notre modèle de morphogenèse basé sur les outils mathématiques de la viabilité.





## Chapitre 4

# Formalisation du modèle

### Résumé

L'objectif de nos travaux est de formuler des hypothèses sur les caractéristiques déterminantes des mécanismes de morphogenèse et de les tester par la simulation. La question fondamentale est de savoir si la forme est réellement qu'une simple conséquence du processus de morphogenèse ou si elle influence en même temps ce processus. Quelle est l'information qui guide la cellule vivante pour qu'elle fasse des choix de division et de différenciation ? Quelle est l'importance de cette information dans le maintien de la structure de la forme en cas de perturbation ou de pathologie ? Ce chapitre propose un modèle mathématique de morphogenèse pour tenter de répondre à ces questions. Ce modèle met en évidence l'organisation biologique de la cellule et de son environnement pour l'émergence des formes biologiques.

### 4.1 Choix du formalisme

L'approche que nous avons choisie pour notre modèle est basée sur trois critères : viabiliste, cellulocentriste et contextuel.

#### 4.1.1 Viabiliste

Nous avons choisi l'approche viabiliste pour formaliser notre modèle. L'objectif de la théorie de la viabilité est de déterminer les rétroactions qui permettent de réguler des systèmes évolutionnaires. Dans le cadre de cette thèse, nous considérons que les systèmes complexes du vivant sont des systèmes évolutionnaires. En effet, d'une part, les variables décrivant les systèmes biologiques n'évoluent pas de manière déterministe et, d'autre part, ces variables doivent évoluer dans un domaine pour garantir certaines propriétés au système telles que le confinement, l'équilibre, la robustesse, l'homéostasie, etc. La théorie de la viabilité a étudié la capturabilité d'une cible, c'est-à-

dire, la détermination des contrôles qui permettent de faire évoluer la dynamique vers un état cible en temps fini. Parallèlement, les formes biologiques doivent aussi aboutir à une forme cible avec la particularité qu'elles doivent co-évoluer avec leurs éléments (les cellules) qui obéissent individuellement à d'autres dynamiques. L'approche viabiliste des évolutions complexes se différencie des approches principales de modélisation, qu'il s'agisse de réseaux statiques étudiés avec la théorie des graphes ou qu'il s'agisse de systèmes dynamiques complexes étudiés avec des équations différentielles ordinaires ou aux dérivées partielles. Ces approches de modélisation utilisant des méthodes basées sur les propriétés des fonctions supposent une régularité mathématique des ensembles que ne possèdent pas les formes biologiques. De telles approches semblent d'ailleurs mieux adaptées aux sciences physiques qu'aux sciences sociales, économiques, environnementales ou biologiques. C'est en ce sens que la théorie de la viabilité se propose comme concept innovant avec des outils dédiés pour étudier de tels systèmes. Ainsi, à notre connaissance, cette théorie est appliquée pour la première fois dans la modélisation et la simulation des expériences de morphogenèse. Son choix est justifié pour plusieurs raisons. La théorie de la viabilité nous offre la possibilité de pouvoir manipuler les régulations du système, ce qui constitue un avantage certain dans le cas de l'étude et la simulation de systèmes vivants. Cet avantage dans le cas de la morphogenèse permettrait par exemple de conserver l'historique de l'émergence d'une forme ou de définir un chemin futur que devra suivre son évolution. La théorie de la viabilité nous donne aussi l'avantage de pouvoir formaliser des problèmes dont la résolution permet de trouver des régulations et/ou d'agir sur les contraintes de sorte que le système s'adapte à son environnement ou atteigne un état souhaité. Comme nous le verrons dans la suite (chapitre 8), cet avantage est essentiel car il nous a permis de formaliser puis de résoudre le problème de la détermination des régulations pour obtenir une forme à partir d'une autre. Il nous a permis aussi de formaliser puis de résoudre, dans le chapitre 7, le problème lié à la gestion des ressources nécessaires aux cellules pour faire évoluer un tissu jusqu'à un nombre de cycles donné.

#### 4.1.2 Cellocentrisme

[Bourgine and Lesne, 2011] attirent notre attention sur les pièges à éviter lorsqu'on se met à faire de la modélisation en morphogenèse. D'abord, l'erreur de l'analogie. Un modèle peut fidèlement reproduire une forme et même ses mouvements et déformations sans réellement prendre en compte les mécanismes à l'œuvre. Ensuite, il y a l'erreur de l'exhaustivité. Ce n'est pas en prenant en compte le plus de détails possible qu'un modèle devient plus fiable. De plus, quand un modèle se veut exhaustif, il risque de faire l'objet d'une sur-interprétation et d'être sujet à une faible robustesse à cause du très grand nombre de variables paramétrant son comportement. Les auteurs af-

firmement que le pouvoir explicatif d'un modèle vient plutôt essentiellement de son caractère minimaliste. C'est-à-dire qu'il ne doit intégrer que des principes et mécanismes soupçonnés comme étant à l'origine du phénomène étudié. La simulation du modèle et sa validation par la suite s'évertueront à démontrer que ces principes et mécanismes sont nécessaires et suffisants.

Comme nous l'avons déjà vu, il existe beaucoup de modèles dédiés à l'étude de la morphogenèse. Le choix de formalisme de chaque modèle dépend de l'organisme de référence (procaryote, animal, plante, etc.), des mécanismes de morphogenèse considérés et aussi du niveau de granularité du système étudié. Il y a des modèles que nous pouvons qualifier de macroscopique qui étudient par exemple la variation de populations de cellules ou leur dynamique morphologique. A côté de ceux-ci, il y a les modèles microscopiques qui, par exemple, s'intéressent plutôt aux processus sous-cellulaires tels que les signaux chimiques, les réactions moléculaires, etc. Cependant, dans notre formalisme, nous avons opté pour une approche multi-échelle en ayant considéré le niveau cellulaire comme niveau d'intégration des processus microscopiques (input) et des processus macroscopiques (output) du système. En effet, dans le cadre de l'approche que nous proposons en modélisation de la morphogenèse, nous nous intéressons d'une part à l'influence des contraintes spatiales sur les processus génétiques des cellules (niveau intracellulaire) et, d'autre part, à l'influence des processus chimiques au sein de l'environnement sur les mécanismes cellulaires (niveau extracellulaire). Sachant que nous étudions l'influence des contraintes spatiales sur le comportement cellulaire, il nous paraît évident d'opter pour une approche discrète pour mieux représenter ces contraintes et matérialiser les interactions cellulaires. Dans le sens où les mécanismes influençant l'émergence de la forme sont intra et extra cellulaires, la forme donnée aux cellules ne sera pas déterminante dans le modèle.

### 4.1.3 Contextuel

Grâce aux avancées en microscopie et en imagerie, des données très détaillées des composantes et structures des organismes vivants sont aujourd'hui disponibles. [Melani et al., 2007] ont réalisé le traçage de noyaux de cellules et l'identification des divisions cellulaires dans des embryons de poisson-zèbre en utilisant des images en 3D temps réel obtenues par microscopie confocale à balayage laser. Les observations issues de ces travaux (voir figure 4.1) ont montré que lorsque l'embryon du poisson-zèbre ne contenait que quelques paires de cellules, il était possible de distinguer deux choses qui ont particulièrement inspiré le modèle que nous proposons :

1. Une segmentation géométrique régulière durant la prolifération cellulaire qui donne un effet de quadrillage
2. Une disposition spécifique des cellules à chaque stade qui semble être l'effet d'un processus déterministe

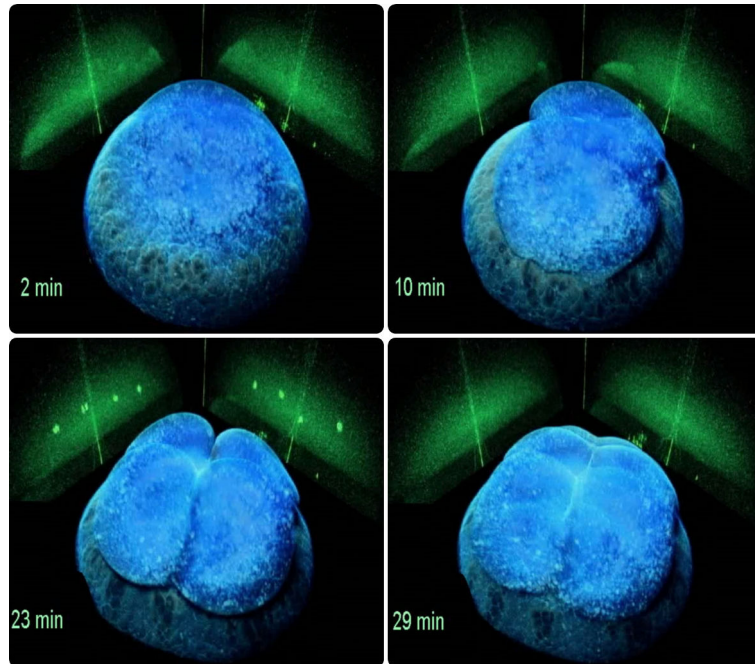


FIGURE 4.1 – Ces quatre images sont des captures d’écran de la vidéo issue des travaux de [Olivier et al., 2010]. L’objectif de ces travaux était d’illustrer et de reconstruire les 10 premiers cycles de division cellulaire de l’embryon du poisson-zèbre. Ici, nous montrons les trois premiers où l’embryon comporte respectivement 2, 4 et 8 cellules.

Ces observations nous permettent de formuler un certain nombre d’hypothèses dans le modèle que nous proposons. Tout d’abord, la structure de quadrillage notée favorise plutôt l’adoption d’un modèle discret en temps et en espace. Ensuite, la disposition spécifique des cellules nous oriente à étudier les mécanismes qui peuvent expliquer le processus déterministe qui produit ces structures dans les premiers stades de la morphogenèse. Ainsi, en fonction des choix spatiaux des cellules au stade précoce de l’embryon, nous allons définir une dynamique morphologique de l’émergence d’un tissu. Cette dynamique que nous allons formaliser dans la section suivante est donc celle que nous considérons comme fondamentale dans la morphogenèse. De ce fait, comme nous allons le montrer dans l’expérimentation du modèle, elle devrait être en mesure de décrire toutes les dynamiques d’un tissu biologique, à la fois celles qui modifient sa structure et celles qui la maintiennent. Notre objectif principal dans ces travaux de recherche a été de proposer, d’implémenter et de simuler un modèle mathématique qui comporte les caractéristiques essentielles des hypothèses que nous venons d’énoncer.

## 4.2 Modèle viabiliste de morphogenèse

### 4.2.1 Définition

Si nous devons soumettre la réalité à une abstraction, nous dirions qu'une forme n'est qu'une simple entité autonome avec certaines régularités que les mathématiques peuvent décrire. Les mathématiques offrent un certain pouvoir d'abstraction sur la réalité étudiée donnant ainsi la possibilité de ne choisir que quelques caractéristiques prépondérantes à modéliser. Dans cette formalisation, nous considérons que la dynamique morphologique est régie par une inclusion mutationnelle en temps discret. Avant de passer à la formalisation en tant que telle nous définissons les concepts fondamentaux de la théorie de la viabilité dans le cadre de la morphogenèse : état, contrôle, dynamique, contrainte, temps, etc.

#### État

Le système étudié est un tissu qui évolue, son état est défini par la forme courante du tissu. L'ensemble des formes possibles constitue l'espace d'états.

#### Contrôle

Les contrôles sont ce que nous appellerons plus tard des processus génétiques qui contiennent les instructions des cellules appelées actions génétiques. L'application d'un processus génétique par une cellule dépendra plus tard de son niveau d'énergie car à un certain seuil, la cellule peut être disposée à la quiescence ou à la mort. Sinon, elle applique son processus génétique et modifie l'état du système, c'est-à-dire amène le tissu d'une forme à une autre (voir figure 4.2).

#### Temps

On distinguera deux temps. Le temps local de la cellule et le temps global du tissu comportant l'ensemble des cellules. Dans le premier, on considère l'instant où une cellule du tissu exécute une action dans le processus génétique qui lui est associé et dans le second, l'instant où toutes les cellules auront réalisé la même opération. Le temps global est donc l'intégration des temps locaux et dépend du nombre de cellules dans le système. Ainsi, comme nous avons des sauts de temps global irréguliers du fait de la fluctuation du nombre de cellules dans le tissu, nous parlerons de cycle de division pour désigner le pas de temps global.

#### Dynamique

La dynamique est le processus par lequel nous obtenons la transformation d'un tissu. Selon le temps considéré, on peut distinguer deux dynamiques.

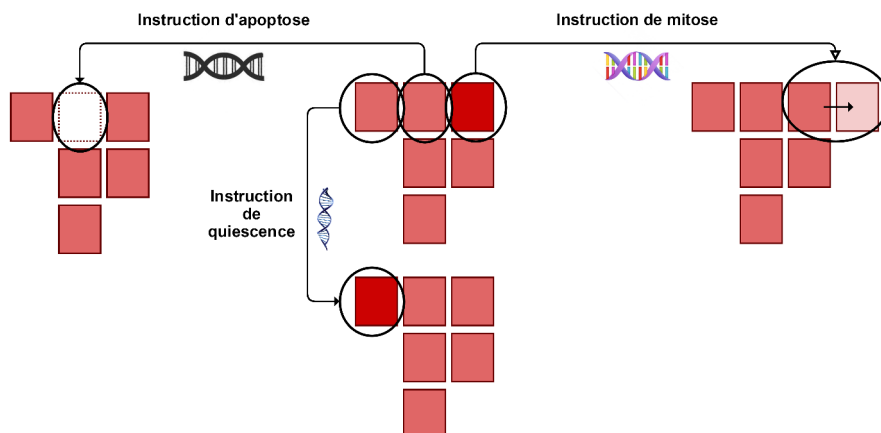


FIGURE 4.2 – L'état (forme) du tissu au cycle  $n$ . Selon l'état de la cellule, il existe différentes évolutions possibles au temps local  $n_x$  des cellules susceptibles de modifier le tissu.

La dynamique locale qui est caractérisée par le temps de la transformation du tissu par l'action d'une seule cellule. La dynamique globale qui se traduit par une transformation du tissu après un temps nécessaire pour que toutes les cellules aient appliqué une action. La dynamique est discrète en temps et en espace.

### Contrainte

Les contraintes peuvent être définies sur les états, sur les contrôles ou sur les ressources. Dans le premier cas, l'ensemble des contraintes est représenté par un sous-ensemble de l'ensemble d'états. Il contient les états admissibles, c'est-à-dire les formes de tissus admissibles. La dynamique viable d'un tissu est celle dont les formes successives restent toujours dans l'ensemble de contraintes. Par exemple, on peut définir l'ensemble des contraintes comme le sous-ensemble des formes symétriques (voir figure 4.3). Dans le deuxième cas, l'ensemble des contraintes est représenté par le sous-ensemble des contrôles admissibles. Par exemple, on peut définir l'ensemble des contraintes comme le sous-ensemble des contrôles inertiels. Ainsi, toute dynamique du tissu qui nécessite une modification du contrôle pour atteindre l'état désiré est non viable. Dans le troisième cas, l'ensemble des contraintes vise à optimiser la survie du tissu en définissant un domaine de validité pour les ressources. Par exemple, l'ensemble des contraintes pourrait être défini par un seuil acceptable de niveau global d'énergie dans le système. Ainsi, toute dynamique qui entraîne une baisse d'énergie en deçà de ce seuil est non viable. La capturabilité d'une cible en un temps fini est une propriété d'évolution qui peut être définie comme une contrainte. Dans le cas d'application de la théorie développé dans ces travaux, cette contrainte sera d'atteindre une forme définie

comme cible en un nombre de cycles de division fini.

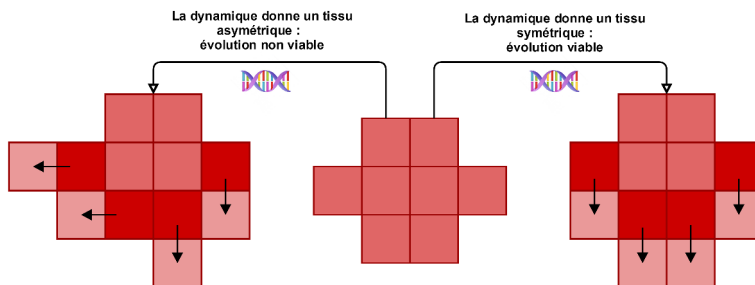


FIGURE 4.3 – Dans le cas où l’ensemble des contraintes est le sous-ensemble des formes symétriques, voici deux exemples d’évolution de l’état d’un tissu. Nous voyons que seule une est viable car respectant la contrainte de symétrie grâce à la dynamique contrôlée par un processus génétique compatible.

#### 4.2.2 Formalisation

Nous allons donc formaliser dans un espace métrique la dynamique des cellules et celle du tissu dans leur environnement de telle sorte qu’il existe dans le système des mécanismes de prise de décisions et de choix d’états. Ce choix de formalisme répond aux exigences de la théorie de la viabilité dans le sens où ces mécanismes garantissent que les contraintes opérationnelles comme celles induites par le tissu ou la consommation des ressources soient toujours satisfaites.

##### Environnement des états

$\mathcal{K} \subset \mathcal{P}(X)$ <sup>1</sup> désigne l’environnement morphologique<sup>2</sup> ( $X = \mathbb{R}^2$  indique l’ensemble de confinement des cellules, contenues dans le complément du *vitellus*<sup>3</sup>).

##### Dynamiques cellulaires

Les comportements des cellules dépendent de l’endroit où elles se trouvent et de l’instant présent. C’est pour cela que nous avons pensé à des contrôles qui laissent le choix aux cellules de parcourir, de tester et d’exécuter des actions en vue de trouver celle qui est compatible à leur état et à leur position courants. Ces deux éléments déterminent la machinerie morphogénétique du

1. Doté de la structure d’algèbre max-plus pour l’opération  $\cup$  et  $+$  (où  $K + \emptyset := \emptyset$  avec  $K$  un tissu cellulaire).

2. Par exemple,  $\mathcal{K} := \{K \subset M\}$  est la famille de sous-ensemble contenue dans un sous-ensemble donné  $M$

3. En biologie, le vitellus est la réserve d’énergie utilisée par l’embryon durant son développement.



tissu (forme et couleur). Les cellules  $x \in X \cup \emptyset$ , qui sont soit caractérisées par leur position (cellules), soit par leur mort, constituent un sous-ensemble formant le tissu  $L \in \mathcal{P}(X)$ .

Le sous-ensemble des huit actions génétiques  $d$  des cellules est :

$$\mathcal{A} := \{(1, 0, 0), (-1, 0, 0), (0, 1, 0), (0, -1, 0), (0, 0, 1), (0, 0, -1), (0, 0, 0), \emptyset\}$$

$\mathcal{A}$  est constitué des six directions géométriques, de l'origine et de l'ensemble vide. Ici, nous nous restreignons à la morphogenèse dans le plan :

$$\mathcal{A} := \{(0, 1), (0, -1), (1, 0), (-1, 0), (0, 0), \emptyset\}$$

Par soucis de commodité, nous remplaçons  $(0, 1)$ ,  $(0, -1)$ ,  $(1, 0)$ ,  $(-1, 0)$ ,  $(0, 0)$  et  $\emptyset$  respectivement par 1, 2, 3, 4, 5 et 6.

$$\mathcal{A} := \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$$

Ces actions génétiques permettent de décrire les comportements cellulaires :

1. *Transitions*  $x \mapsto x + d$ , où  $d \in \{1, 2, 3, 4\}$  (action)
2. *Quiescence*  $x \mapsto x + 5 = x$  (aucune action)
3. *Apoptose*  $x \mapsto x + 6 = \emptyset$  (mort cellulaire programmée)

$(d^\lambda, d^\sphericalangle)$  est décrit par l'inclusion génétique  $x \rightsquigarrow \{x + d^\lambda, x + d^\sphericalangle\}$ . La cellule mère  $x$  peut :

- d'abord migrer de  $x$  à  $x + d^\lambda$  (une nouvelle position incluant  $x$  ou  $\emptyset$ ) grâce à l'action de migration  $d^\lambda \in \mathcal{A}$ ,
- ensuite se diviser, donnant naissance à une cellule à la position  $x + d^\sphericalangle$  grâce à l'action de division  $d^\sphericalangle \in \mathcal{A} \setminus \{5\}$ .

La combinaison de ces actions produit une paire de cellules mère-fille  $\{x + d^\lambda, x + d^\sphericalangle\}$ .

Les principaux mécanismes de la cellule mère sont les suivants :

1. *migration stérile* en prenant  $d^\lambda \in \mathcal{A} \setminus \{5, 6\}$  et  $d^\sphericalangle = 6$
2. *division stationnaire* en prenant  $d^\lambda = 5$  et  $d^\sphericalangle \in \mathcal{A} \setminus \{5, 6\}$
3. *division migratoire* en prenant  $d^\lambda \in \mathcal{A} \setminus \{5, 6\}$  et  $d^\sphericalangle \in \mathcal{A} \setminus \{5, 6\}$

### Contrôle et expression génétique

Un processus génétique,  $G$ , est une combinaison possible d'actions génétiques  $G := \{d^1, \dots, d^i\} \in \mathcal{A}^i$ . Pour appliquer une action en fonction de sa position et de son état, la cellule parcourt son processus génétique et teste successivement  $x + d^1, \dots, x + d^i$  jusqu'à rencontrer la première action génétique compatible et l'applique. Chaque processus génétique est identifié par une couleur. Les cellules portent la couleur du dernier processus génétique avec lequel elles se sont divisées. Les différentes couleurs sur un tissu

traduisent l'expression génétique de ses cellules. Si l'action compatible à la position et l'état de la cellule existe dans son processus génétique, elle réalise l'action. Si c'est une division, alors elle transmet ce processus génétique à sa fille. Si par contre, l'action n'existe pas, alors la cellule se différencie et admet un nouveau processus génétique. Si l'action est une division, alors la cellule transmet à sa fille son nouveau processus génétique. Dans ce modèle, la différenciation est une action réversible, c'est-à-dire que la cellule peut revenir à son processus génétique de départ après une différenciation. En outre, le nombre de différenciations n'est pas limité, la cellule peut se différencier autant de fois que nécessaire.

### Temporalité des dynamiques

Nous distinguons :

- le temps global algorithmique du tissu  $n \geq 0$  qui désigne les cycles de division cellulaire
- et le temps de traitement local d'une cellule  $j = j_1, \dots, j_m$  avec  $m$  le nombre de cellules au cycle  $n$ . C'est pour cela qu'un cycle dure autant qu'il y a de cellules. La séquentialité de  $j$  est due à l'exigence d'avoir une exécution asynchrone des cellules afin d'éviter les conflits et le chevauchement dans le tissu.

Nous pouvons à présent définir le régulon génétique. C'est une application associant à chaque triplet  $(n, L, x)$ ,  $(G^\wedge(n, L, x), G^\vee(n, L, x)) \in \mathcal{G} \times \mathcal{G}$ .

$$\left\{ \begin{array}{l} \forall x \in L, \\ i \text{ correspond au temps où } x + G^\wedge(n, L, x)(i) \in x \cup \mathcal{C}L, \\ j_i \text{ correspond au temps où } x + G^\vee(n, L, x)(j_i) \in \\ \{x \setminus x + G^\wedge(n, L, x)(i)\} \cup \mathcal{C}L, \end{array} \right.$$

La première propriété décrit la migration de la cellule mère, elle traduit la possibilité pour elle de rester à la même position ou de se déplacer à une position inoccupée quelconque dans l'environnement morphologique. La seconde propriété décrit la division et la naissance de la cellule fille qui ne peut prendre aucune des positions déjà occupées par une cellule.

### Dynamiques morphologiques

Durant le développement embryonnaire, le confinement est imposé par la cohésion des tissus et la présence d'une enveloppe telle que la couche épithéliale qui couvre l'embryon. Dès lors, il y a une co-évolution entre la membrane cellulaire et les dynamiques des cellules qu'il faut prendre en compte dans la formalisation. De ce fait, nous aurons d'une part une dynamique morphologique locale et, d'autre part, une dynamique morphologique globale.

**Locale** - Les régulons génétiques  $(G^\wedge, G^\vee)$  donnés ou construits ont pour

rôle respectif de réguler ou de décrire les évolutions viables. L'application  $H$  définie par :

$$H(G^\lambda, G^\sphericalangle)(n, L, x) := (x + G^\lambda(n, L, x)(i), x + G^\sphericalangle(n, L, x)(j_i))$$

associe à chaque régulon génétique  $(G^\lambda, G^\sphericalangle)$ , la transition de la paire de cellules mère-fille.  $\varphi(n, L, x; G^\lambda, G^\sphericalangle)$  représente le tissu  $L$  après intégration de la migration suivie de la division de  $x \in L$  au cycle  $n$ .

$$\varphi(n, L, x; G^\lambda, G^\sphericalangle) := L \cup H(G^\lambda, G^\sphericalangle)(n, L, x)$$

**Globale** - Soit  $K_n \in \mathcal{P}(x)$  un sous-ensemble construit, décrit et codé par une liste ordonnée  $(x_1, \dots, x_{p_{K_n}})$ . Ainsi, nous construisons  $\phi$  de la manière suivante :

$K_n$  étant donné, nous définissons la séquence  $K_n(x_1) := \varphi(n, K_n, x_1; G^\lambda, G^\sphericalangle)$ .

$$\forall p = 2, \dots, p_{K_n}, K_n(x_1, \dots, x_p) := \varphi(n, K_n(x_1, \dots, x_{p-1}), x_p; G^\lambda, G^\sphericalangle).$$

Par conséquent, nous pouvons établir que

$$\phi(n, K_n) := \varphi(K_n(x_1, \dots, x_{p_{K_n}}); G^\lambda, G^\sphericalangle)$$

Dans ces travaux où l'intérêt est porté sur les premiers stades de la morphogenèse, la migration n'a pas été implémentée. De ce fait, il n'existe pas de transitions migratoires dans le système et le régulon génétique  $(G^\lambda, G^\sphericalangle)$  peut être assimilé au processus génétique  $G^\sphericalangle := G$ .

### 4.2.3 Exemple d'application : 3 premières divisions du poisson-zèbre

Dans cet exemple, nous visons à capturer les formes obtenues lors des 3 premières divisions de l'embryon du poisson-zèbre tel que décrit par la figure 4.1. À chaque cycle de division  $n$ , les cellules  $x$  de la forme  $L$  doivent exécuter les instructions qui permettent de donner une dynamique au tissu assurant une évolution respectant la forme du poisson-zèbre. Ces instructions (mitose, quiescence ou apoptose) sont contenues dans le processus génétique  $G$  de la cellule dont chaque élément  $d \in \mathcal{A}$ . Ce problème de capturabilité d'une cible peut être résolu en trouvant, à chaque cycle  $i$ ,  $G(i)$  désignant l'ensemble des processus génétiques présents dans le tissu au cycle  $i$ .  $G(1), G(2), G(3)$  doivent être choisis de sorte que l'évolution de  $L, L(\cdot)$ , tend vers la forme du poisson-zèbre. C'est-à-dire  $L(1), L(2), L(3)$  respectent la forme du poisson-zèbre aux cycles 1, 2, 3. Si le  $G$  appliqué à la cellule pour capturer la forme cible dans le cycle courant est identique à celui qui lui a été appliqué au cycle précédent  $n - 1$ , alors la cellule transmet le même  $G$  à sa fille (éventuellement si l'action est une mitose) avec la couleur associée. Si aucune action génétique

de ce  $G$  ne correspond à celle requise et qu'aucune ne compromet la capture, alors l'action requise est ajoutée à ce  $G$ . Par contre, si ce  $G$  compromet la capture, alors la cellule teste les autres  $G$  dans  $G(n)$ . Si un  $G$  lui permet de réaliser une action respectant la capture de la forme cible, la cellule se différencie en ce processus génétique, elle et sa fille en adoptant la même couleur. Sinon, elle essaie de le faire évoluer dans les mêmes conditions déjà énoncées. Si tous les  $G$  dans  $G(n)$  sont testés et ont été fait évoluer au besoin, et qu'aucun ne permet de réaliser la capture de la forme à  $n$ , alors la cellule crée un nouveau processus génétique  $G$  qui est ajouté à  $G(n)$  puis elle se divise en se différenciant. Lors de cette différenciation, elle et sa fille, adoptent une toute nouvelle couleur. Cet algorithme est donné en détail dans la section 7.1. Si le modèle était implémenté en 3D, il serait possible de générer ainsi la forme complète du poisson-zèbre. Ici, nous déterminons  $G(1), G(2), G(3)$  qui capture  $L(1), L(2), L(3)$  grâce à des successions de mitoses et de différenciations (voir figure 4.4). Nous rappelons que  $1 := \uparrow, 2 := \downarrow, 3 := \rightarrow, 4 := \leftarrow$ .

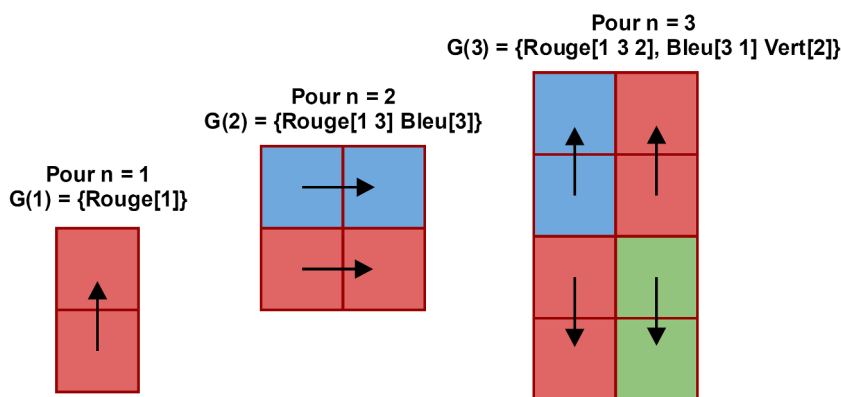


FIGURE 4.4 – Détermination des processus génétiques pour capturer la forme du poisson-zèbre aux trois premiers cycles de division.

A travers cet exemple déroulé à la main, nous voulions montrer que notre modèle nous donne suffisamment d'outils pour aborder la morphogenèse. Dans la partie V d'expérimentation, nous verrons les applications du modèle pour l'étude de la viabilité en morphogenèse qui ont nécessité le développement d'algorithmes dédiés. Dans la section 7.1 par exemple, nous avons implémenté des algorithmes pour que le modèle génère de manière systématique et exhaustive tous les phénotypes possibles dans les 4 premiers cycles de division d'une cellule ainsi que leur génotype. Dans ces résultats, nous allons retrouver ce phénotype du poisson-zèbre et le génotype associé. Si nous arrêtons la capture à ce stade, il est possible de faire évoluer cette forme jusqu'à un certain nombre de cycles de division en appliquant comme contrôle les seuls processus génétiques présents dans le tissu. Supposons que nous puissions déterminer les processus génétiques qui contrôlent

l'évolution d'un tissu pathologique donné (malformation, inflammations d'origine infectieuse ou non, troubles circulatoires, dégénérescence d'origine génétique ou acquis, tumeurs, etc.). En simulant son évolution, il serait ensuite possible de prédire si cette évolution compromettrait la survie d'autres tissus. Pour réaliser cette simulation, nous exécutons l'algorithme décrit dans la figure 4.5.

Durant les cycles de division, les cellules sont traitées de manière séquentielle et leur état est mis à jour de façon asynchrone. Cet état est défini par un vecteur à trois composantes : (i) position de la cellule ; (ii) status, i.e, la cellule est soit dans un état de prolifération où elle est autorisée à se diviser, soit quiescente si elle est nouvellement créée ou déjà traitée ou soit bloquée à cause d'un défaut d'espace l'empêchant de se diviser (son Facteur de Blocage d'Évolution - FBE - est mis à "on") ; (iii) la couleur qui identifie le processus génétique qui lui est associé (nuance sombre : FBE à "on" et nuance claire : FBE à "off"). L'horizon de temps fixé pour l'évolution de la forme du tissu est un nombre de cycles de division. Dans la figure 4.6, nous pouvons voir le résultat de l'application de cet algorithme à la forme capturée d'un tissu obtenu après 4 cycles de division d'une cellule.

Cependant, même si la morphogenèse des plantes peut être modélisée avec une dynamique morphologique contrôlée par des instructions directionnelles, chez les animaux en croissance, ces mécanismes ne sont pas suffisants. La migration, l'échange et la mort cellulaires jouent aussi un rôle important [Davies, 2013d]. Dans le modèle tel qu'il est, la forme du tissu évolue par une lecture et une application systématique d'actions génétiques. En effet, nous avons constaté que, sur les formes capturées, ce modèle de croissance aboutit à des structures de feuilles ou de plantes (voir figure 4.7). Par conséquent, nous avons envisagé de prendre en compte l'échange cellulaire et la mort en introduisant un contrôle supplémentaire de la dynamique de la forme. En effet, nous allons proposer un modèle hybride qui fait dépendre la dynamique morphologique discrète d'un processus continu de diffusion d'énergie dans le tissu. Cette dépendance introduit une contrainte sur les ressources qui nous permettra par la suite de pouvoir calculer un noyau de viabilité de formes biologiques (section 7.2).

### 4.3 Couplage avec un modèle énergétique

Dans le cadre de la morphogenèse, en dehors des contraintes opérationnelles induites par le tissu, il y a aussi celles liées à la consommation d'énergie. Par exemple, durant le développement embryonnaire, le vitellus constitue les réserves énergétiques. Ainsi, nous avons décidé d'adopter un modèle hybride qui intègre en même temps des processus continus de diffusion d'énergie et des mécanismes morphologiques discrets [Sarr et al., 2016b]. Les modèles hybrides semblent très pertinents en biologie, notamment en morphogenèse.

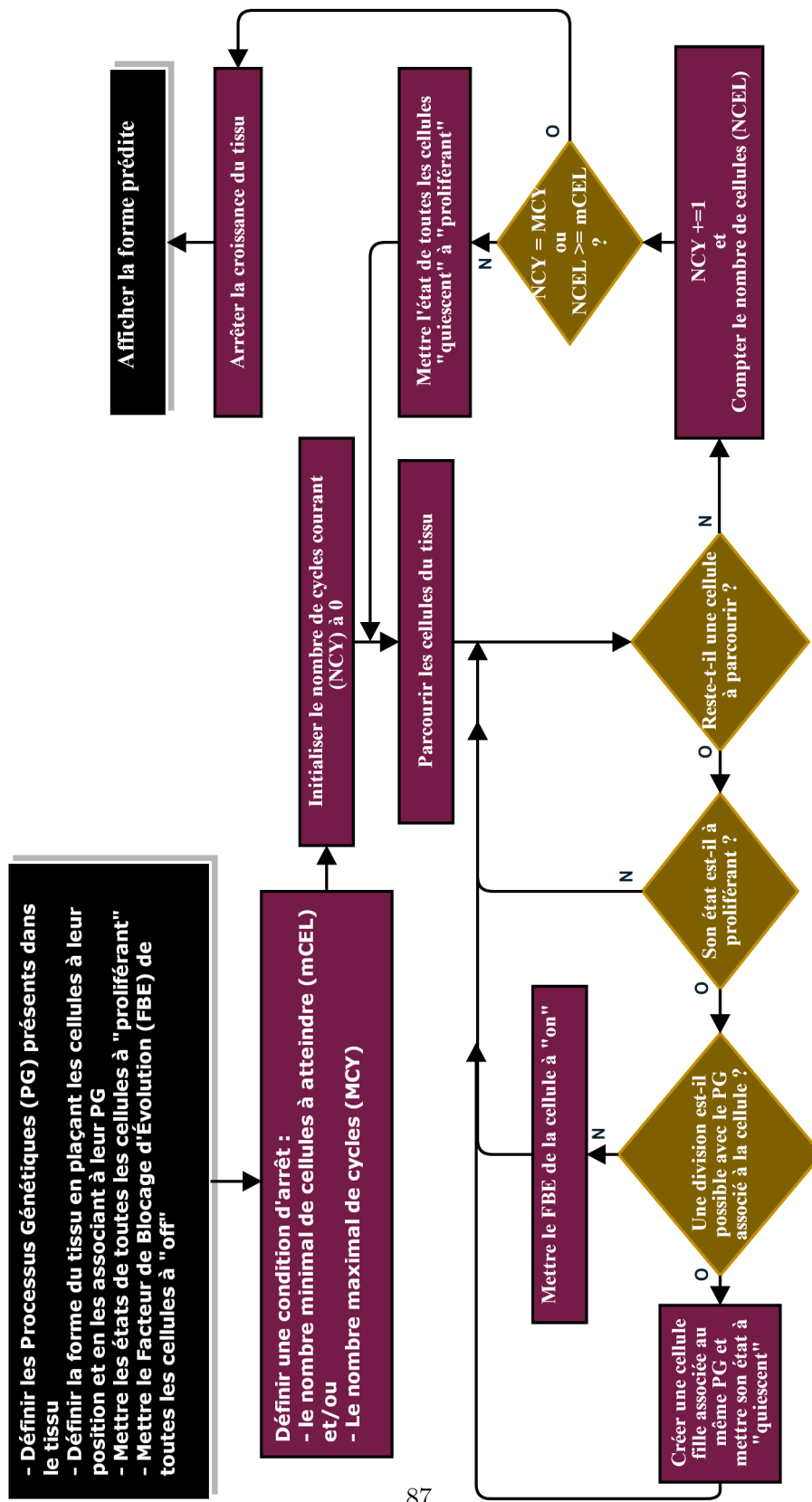


FIGURE 4.5 – Algorithme de l'évolution d'une forme de tissu dont la capture a permis de déterminer les processus génétiques.

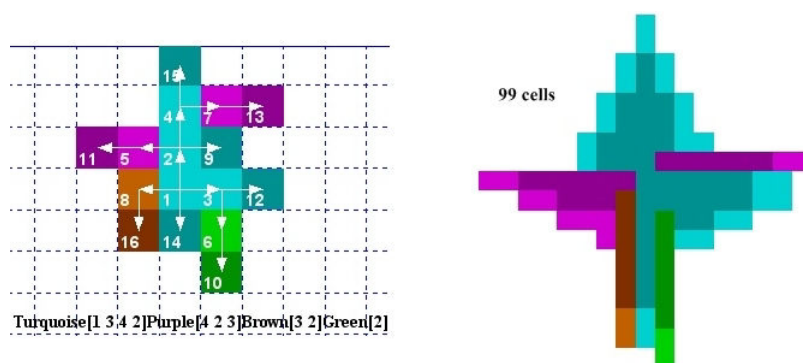


FIGURE 4.6 – Évolution de la forme capturée après six cycles de division.

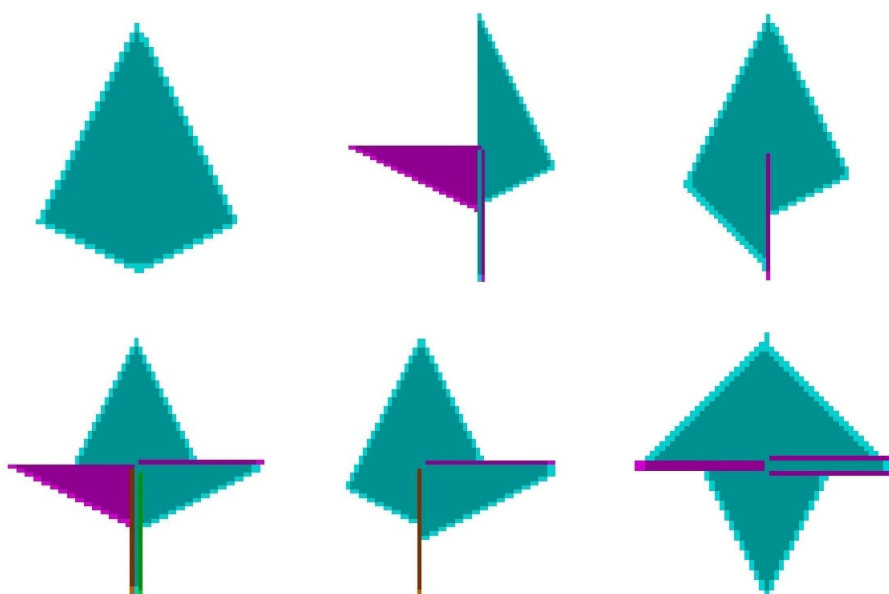


FIGURE 4.7 – Des structures de feuilles et d’arbres dans les résultats d’évolution des formes capturées. Le critère d’arrêt de l’évolution n’était pas un nombre de cycles à atteindre mais plutôt un nombre de cellules. Les tissus obtenus ont atteint au moins 1000 cellules avec comme seul régulateur les instructions directionnelles contenues dans les processus génétiques des cellules.

En effet, dans de tels modèles, le système est décrit en détail au niveau cellulaire et prend en compte des événements dans l’environnement comme la diffusion d’énergie. La variation de l’énergie à travers les cycles de division et sa distribution dans l’environnement sont contrôlées par des équations aux dérivées partielles qui sont plus adaptées dans le cadre d’une approche quantitative où nous manipulons une quantité de donnée variant dans le temps et dans l’espace. La dynamique des cellules reste définie par des équations

tions morphologiques. L'énergie est accessible aux cellules, qui peuvent la consommer ou l'échanger entre elles. Nous concevons que cette énergie est apportée au système grâce à la consommation de nutriments qui ne sont pas modélisés explicitement. Nous nous intéressons plutôt ici à la disponibilité, à l'échange et à la consommation de cette énergie. Contrairement aux modèles de Potts et aux modèles mécaniques, la configuration initiale dans notre modèle n'est pas une distribution aléatoire des cellules. La configuration initiale est une forme capturée, c'est-à-dire une forme dont nous avons déterminé les processus génétiques qui l'ont générée depuis une cellule unique. Pour relier les processus continus et discrets dans le modèle, les cellules disposent d'une table qui met en correspondance les seuils de niveau d'énergie qu'elles peuvent atteindre et l'action à réaliser. Ces seuils de niveau d'énergie sont des paramètres du modèle et sont donc définis par l'utilisateur. Il s'agit d'un niveau d'énergie maximal ( $E_{ma}$ ), d'un niveau d'énergie moyenne ( $E_{me}$ ) et d'un niveau d'énergie minimal ( $E_{mi}$ ). Comme dans les modèles d'éléments finis, le modèle hybride que nous proposons admet une fonction énergie à viabiliser. L'évolution d'une forme est viable si la dynamique cellulaire dans le tissu respecte la contrainte de maintien d'un certain niveau d'énergie globale. Ce niveau d'énergie de sécurité, qui est une fonction des seuils établis, peut constituer une forte ou une faible contrainte dans l'évolution de la forme. Cependant, le fait que ces seuils soient paramétrables rend le système contrôlé. Comme nous le verrons dans le calcul de noyaux de viabilité (section 7.2), le nombre d'états à partir desquels il existe une évolution viable jusqu'à un certain nombre de cycles (paramètre défini par l'utilisateur) dépendra de la manière dont le niveau d'énergie de sécurité est définie. A chaque pas de temps, les cellules recalculent leur niveau d'énergie après l'intégration de toutes les opérations de perte et de gain. En effet, nous considérons que les cellules ont des processus de maturation et de maintien de leur structure qui occasionnent des dépenses d'énergie. Ensuite, elles procèdent à des échanges avec leur voisinage qui occasionnent aussi d'éventuels gains ou pertes. Cette approche où la variation du niveau d'énergie est déterminée par l'activité de la cellule elle-même est plus proche de la réalité que l'approche où on définirait une demie-vie pour l'énergie disponible de chaque cellule. Après avoir calculé son niveau d'énergie, la cellule applique l'action associée dans la table de correspondance : division, quiescence, mort. Lorsque l'action choisie est une mitose, la direction de division n'est pas aléatoire comme c'est le cas du modèle de [Chyba et al., 2011], elle est dictée par le processus génétique associé à la cellule. Ces actions qui s'appliquent en temps et en espace discrets entraînent un réarrangement aussi bien des cellules que de la distribution de l'énergie. Après la mise à jour de toutes les cellules, le niveau d'énergie global est calculé pour déterminer si le nouvel état est viable.



### 4.3.1 Formalisation de notre modèle hybride

Pour formaliser le modèle hybride, nous définissons le 6-uplet  $H$  tel que  $H = (X; E; Init; F; K; t)$  avec :

- $X$  est un ensemble fini de valeurs discrètes déterminant la distribution physique des cellules dans leur environnement. Si  $p$  est sa dimension,  $X$  correspond à l'espace discret de dimension  $p$ ,  $\mathbb{Z}^p$ .
- $E$  est un ensemble fini de valeurs réelles continues désignant la distribution de l'énergie aux cellules. Si  $p$  est la dimension de l'environnement,  $E$  correspond à l'espace continu de dimension  $p$ ,  $\mathbb{R}^p$ . L'ensemble constitué par les éléments  $(x, e) \in X \times E$  au cycle  $n$  détermine l'état du tissu à ce cycle.
- $Init \subseteq X \times E$  est l'état initial du tissu avec une forme capturée où chaque cellule a reçu la quantité initiale d'énergie.
- $F$  définit la dynamique du système hybride. L'évolution de l'état du tissu  $\{(x, e) \in X \times E\}$  est assurée par cette dynamique qui comporte une dynamique discrète contrôlée par des équations morphologiques et une dynamique continue contrôlée par des équations aux dérivées partielles. Ces deux dynamiques co-évoluent étroitement.
- $K : X \times E \mapsto E$  définit l'ensemble des états acceptables du tissu. Les états qui vérifient les contraintes de viabilité du système en terme de niveau d'énergie de sécurité.
- $t \in \mathbb{Z}$  est le temps. Notons qu'il est aussi hybride. Il y a le temps où se déroulent les processus discrets qui sont les mécanismes cellulaires et un temps continu où a lieu la diffusion de l'énergie.

### 4.3.2 Modèle de diffusion d'énergie

Pour modéliser la morphogenèse animale, nous introduisons la gestion de l'énergie et de l'échange entre les cellules. Dès lors, l'action d'une cellule (quiescence, mitose et mort) est soumise à certaines conditions (voire figure 4.8).

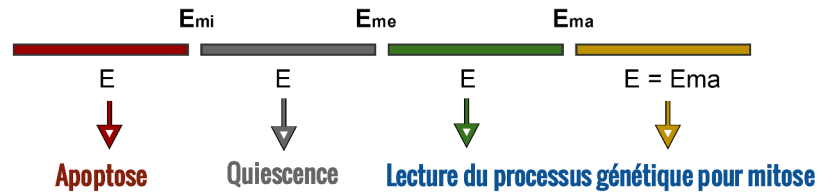


FIGURE 4.8 – Relation entre le niveau d'énergie disponible pour la cellule et l'action correspondante à réaliser.

Pour définir  $Init$ , l'état initial du tissu, nous mettons la même quantité d'énergie pour chaque cellule. Chaque cellule a accès à une quantité équivalente à  $E_{ma}$ . Nous avons défini ainsi  $Init$  car dans les cellules biologiques, en

absence d'interaction, la concentration d'énergie atteint un équilibre qui est le même pour toutes. On note  $E_n(x)$ , l'énergie disponible pour la cellule  $x$  au début d'un cycle donné  $n$ . Avant toute dynamique morphologique locale (modification de l'état du tissu par application de son processus génétique  $G_x$ ), la cellule  $x$  compare son niveau d'énergie  $E(x)$  aux seuils définis. Suivant la correspondance, une action est choisie et appliquée. La dynamique du système hybride  $F$  est donnée par la variation de  $E_n(x)$  et par la dynamique morphologique de  $K_n$ .

### Mitose

La valeur maximale que peut prendre  $E(x)$  est  $E_{ma}$ . Lorsque le niveau d'énergie disponible de la cellule autorise une mitose ( $E_{me} < E(x) \leq E_{ma}$ ), la cellule applique alors  $G_x$ .

$$G = G_x \text{ et } K_n(x) := \varphi(n, K_n, x; G)$$

En plus de cette dynamique morphologique, nous avons aussi une variation de  $E(x)$ . Pour l'utilisation de l'énergie à la reproduction, [Kooijman, 2008] a proposé la *règle-k* dans sa théorie du bilan dynamique d'énergie dans les systèmes biologiques. Cette règle suppose qu'une proportion fixe  $k \in ]0, 1[$  de l'énergie emmagasinée à partir des réserves est dépensée en maintenance somatique et en croissance tandis que ce qui reste  $1 - k$  est utilisé pour entretenir la maturité et pour la reproduction. Soit  $\alpha$  et  $\beta \in ]0, 1[$ , la consommation d'énergie lors de la mitose est telle que décrite dans la figure 4.9 :

- $\alpha k$  pour la maintenance somatique
- $\beta(1 - k)$  pour l'entretien de la maturité
- $\frac{(1-\alpha)k}{1+\delta(1-\alpha)k}$  pour la croissance de la cellule. Le paramètre  $\delta$  est le facteur de consommation d'énergie propre à chaque type cellulaire lors de la croissance. Il est défini de sorte que le taux de consommation pour les différents processus génétiques décroissent dans le sens de leur apparition dans la suite ordonnée des processus génétiques du tissu. Cela revient à considérer que les cellules de premier type sont celles qui consomment le plus d'énergie et celles de dernier type en consomment le moins lors de leur croissance. Pour obtenir une consommation identique entre les cellules de différents processus génétiques, il faut mettre le paramètre  $\delta$  à 0. Ainsi,  $\delta$  est à définir (ou pas) pour chaque processus génétique.
- Selon [Kooijman, 2008], à la formation des oeufs, la densité de la réserve d'énergie à la naissance est égale à celle de la mère. Ainsi, ce qui reste de la réserve  $E$ ,  $\frac{(1-\beta)(1-k)+2\delta(1-\beta)^2(1-k)^2}{1+\delta(1-\beta)(1-k)}$ , est équitablement partagée entre la cellule  $x$  et sa fille après mitose.

Au moment de la division de la cellule  $x$ , chacune de ses voisines  $y$  est dans un état proliférant. A cet effet, nous considérons qu'elles ont déjà utilisé une

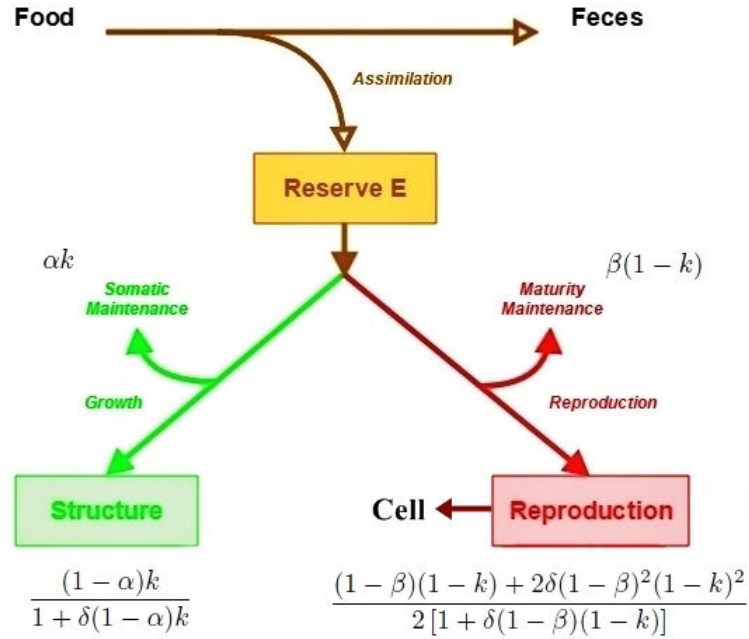


FIGURE 4.9 – L'utilisation de la réserve d'énergie à la mitose. Schéma issu de l'ouvrage [Kooijman, 2008] et adapté à notre modèle.

portion  $k'$  de leur réserve disponible au début du cycle pour la maintenance somatique et une autre portion  $\beta'(1-k')$  pour entretenir leur maturité. Les modalités de libération et de consommation d'énergie chez une cellule dépendent des opérations à satisfaire (maintenance somatique, entretien de la maturité, etc.) dans l'état courant où elle se trouve (en mitose, proliférant ou quiescent). Ainsi, pour chaque voisine  $y$ ,  $(1-\beta')(1-k')$  de son énergie est cessible et  $x$  peut récupérer une quantité inversement proportionnel au nombre total de voisines de  $y$ . Par exemple, si  $y$  a  $V_y$  voisines, alors  $x$  peut disposer de  $\frac{(1-\beta')(1-k')}{V_y} E(y)$  (voir figure 4.10). Ce qui revient à dire que plus  $x$  est soumise à des contraintes spatiales (grand nombre de voisines), plus de l'énergie lui est disponible.

Nous décrivons ci-après le taux de variation de  $E(x)$  d'un cycle à un autre. Nous rappelons que cette variation de l'énergie est un processus en temps continu entre deux cycles de division cellulaire. Cependant, nous procédons à la discrétisation de l'espace et du temps par la détermination des règles de libération et de consommation d'énergie (bilan énergétique) aux instants locaux de traitement des cellules.

$$\dot{E}_n(x) = \frac{(1-\beta)(1-k) + 2\delta(1-\beta)^2(1-k)^2}{2[1+\delta(1-\beta)(1-k)]} \dot{E}_{n(i)}(x) + \sum_{j=1}^{V_x} \frac{(1-\beta')(1-k')}{V_y^j} \dot{E}_{n(i)}(y^j)$$

### 4.3. COUPLAGE AVEC UN MODÈLE ÉNERGÉTIQUE

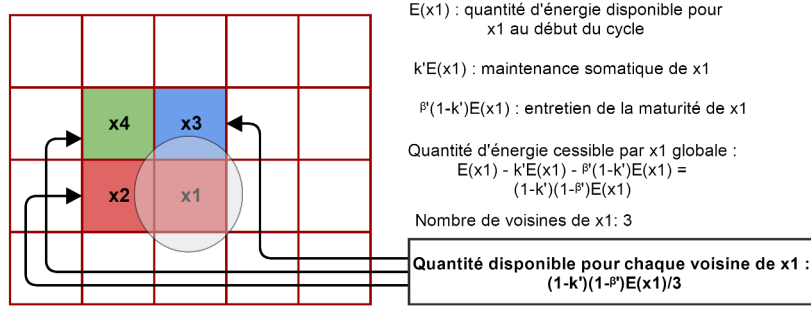


FIGURE 4.10 – Quantité d'énergie cessible par la cellule proliférante  $x_1$  à chacune de ses voisines  $x_2$ ,  $x_3$  et  $x_4$ .

$\dot{E}_{n(i)}(x)$  est le taux de variation de  $E_n(x)$  au travers du cycle  $n$ . Ces variations, se produisant en temps continu précédent le traitement de  $x$  au temps local discret  $n_x$ , comprend des pertes dues à des transferts de  $x$  vers ses voisines. Si  $V_{xd}$  est le nombre de voisines de  $x$  qui se sont divisées avant  $n_x$  et  $V_x$  le nombre total de voisines :

$$\dot{E}_{n(i)}(x) = E_n(x) - (1 - \beta')(1 - k') \frac{V_{xd}}{V_x} E_n(x)$$

$\dot{E}_{n(i)}(y^j)$  est le taux de variation de l'énergie pour une voisine donnée  $y^j$  de  $x$  au cours du cycle  $n$ . Ces variations sont occasionnées par les comportements cellulaires de  $y^j$  :

1. Mitose  $\dot{E}_{n(i)}(y^j) = E_n(y^j) - \left[ \alpha k + (1 - k)\beta + \frac{(1-\alpha)k}{1+\delta(1-\alpha)k} \right] E_n(y^j) - (1 - \beta')(1 - k') \frac{V_{y^j d}}{V_{y^j}} E_n(y^j) + \sum_{l=1}^{V_{y^j}} \frac{(1-\beta')(1-k')}{V_z^l} E_n(z^l)$

Les termes représentent respectivement : l'énergie disponible pour  $y^j$  au début du cycle  $n$ , les pertes lors de la mitose, les transferts aux voisines qui se sont divisées et les gains durant la mitose (comme facteur de réaction de notre équation).

2. Quiescence  $\dot{E}_{n(i)}(y^j) = E_n(y^j) - k'' E_n(y^j) - (1 - \beta')(1 - k') \frac{V_{y^j d}}{V_{y^j}} E_n(y^j)$

Les termes représentent respectivement : l'énergie disponible pour  $y^j$  au début du cycle  $n$ , les pertes pendant la quiescence et les transferts aux voisines qui se sont divisées.

#### Quiescence

- Si  $E_{mi} < E(x) \leq E_{me}$ , la cellule  $x$  devient quiescente. Nous supposons que dans cet état, les cellules doivent assurer juste une maintenance somatique et leur croissance. En effet, lorsque les conditions ne sont pas favorables, l'allocation à la reproduction peut être bloquée [Kooijman, 2008]. Par conséquent, l'utilisation de  $E(x)$  en état de quiescence est :

- $\alpha' k''$  pour la maintenance somatique
- $(1 - \alpha') k''$  pour la croissance

Ce qui voudrait dire que durant le cycle où  $x$  reste quiescente, elle consomme  $k''$  de son énergie disponible pour satisfaire à ces deux opérations et il lui reste  $1 - k''$ . Sa dynamique morphologique locale est alors donnée par :

$$G = \{5, \dots\} \Rightarrow K_n(x) := K_n$$

$$\dot{E}_n(x) = (1 - k'')\dot{E}_{n(i)}(x)$$

### Apoptose

- Si  $E_n(x)$  est si bas pour atteindre  $E_{mi}$  ou descendre en deçà, la cellule  $x$  meurt et son énergie est libérée.

$$G = \{6, \dots\} \Rightarrow K_n(x) := K_n \setminus \{x\}$$

$$E(x) = 0$$

Nous avons mis en évidence la co-évolution des deux dynamiques (discrète et continue) avec des transitions cellulaires sur  $K_n$  dépendant de l'énergie locale disponible. Nous procédons aussi à des compensations des pertes d'énergie globale dans le système. Pour respecter la co-évolution au niveau global, la quantité d'énergie de compensation injectée dans le système au début de chaque cycle  $n$  est proportionnelle au cardinal de  $\phi(n - 1, K_{n-1}) := \varphi(K_{n-1}(x_1, \dots, x_{p_{K_{n-1}}}); G)$ . En effet, [Kooijman, 2008] affirme que la réserve d'énergie et la structure croissent en harmonie et que le coût de maintenance somatique est une fonction du volume de la structure. Ainsi, si le card  $\phi(n - 1, K_{n-1}) = N$ , la quantité d'énergie de compensation pour chaque cellule  $x_i$  est :

$$E_{ma} - 1/N \sum_{i=1}^N E_n(x_i)$$

Lorsque le niveau d'énergie de sécurité est franchie, la croissance du tissu n'est pas poursuivie. Cet état du tissu n'appartiendrait pas à l'ensemble des contraintes  $K$ , défini en fonction de l'énergie globale et du nombre de cellules. Par exemple,  $E_g > \frac{N}{2} E_{mi}$ . Ce qui veut dire que si l'énergie globale est distribuée équitablement entre les cellules, au moins 50% de celles-ci seraient vivantes.

### 4.3.3 Résultats

Sur les figures présentées ci-après, les tissus sont affichés de sorte que le niveau d'énergie des cellules soit visible. Des nuances de couleur nous renseignent sur l'état de la cellule (quiescence, mitose ou mort) en fonction de l'intervalle où se situe son énergie disponible.

- sombre : la cellule se dirige vers l'apoptose
- moyen : la cellule s'apprête à devenir quiescente

— claire : la cellule est prête pour une mitose

Dans la théorie du bilan dynamique d'énergie, il est pris en compte les variations des valeurs des paramètres entre espèces mais aussi à l'intérieur d'une même espèce. L'énergie consacrée aux opérations d'alimentation, de digestion, de maintenance, de croissance et de reproduction change d'un individu à un autre à l'intérieur d'une même espèce mais aussi d'une espèce à une autre. Pour tester ce modèle, nous avons choisi les valeurs des paramètres de sorte qu'il y ait une allocation équitable entre ces différentes opérations :  $k = 1/2$  ;  $\alpha = 1/2$  ;  $\beta = 1/2$  ;  $k' = 2/3$  ;  $\alpha' = 1/2$  ;  $\beta' = 1/2$  et  $k'' = 1/2$ .

Dans la figure 4.11, nous présentons des résultats de simulation sur des formes capturées.

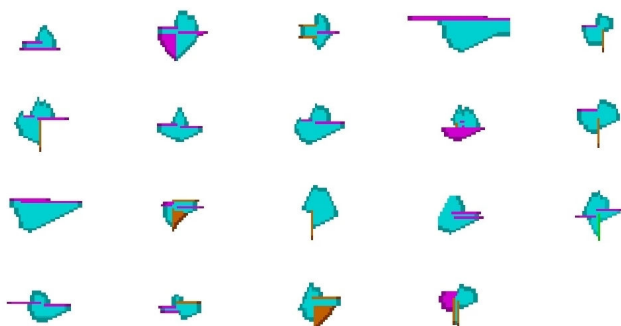


FIGURE 4.11 – Simulation de 19 formes de tissus capturées avec un niveau d'énergie initiale suffisant pour atteindre un horizon de temps lointain.

Dans la suite des simulations que nous présentons ici, les seuils de niveaux d'énergie sont paramétrés dans le tableau 4.1. Dans la partie d'expérimentation du modèle (partie V), nous allons tester l'influence de ces paramètres lors du calcul de noyaux de viabilité.

$E_{mi}$	$E_{me}$	$E_{ma}$	$\delta$
0.01	0.03	0.08	$\in \{-2, -1, 1, 2\}$

TABLE 4.1 – Valeurs des paramètres d'énergie pour les simulations effectuées.

Les simulations de ce modèle hybride ont permis d'observer que :

1. un gradient de concentration apparaît dans le tissu car la variation de l'énergie est un processus continu par rapport à la mise à jour des cellules qui est un processus discret. L'énergie est moins disponible vers l'extérieur du tissu. Par ailleurs, il faut remarquer que nous n'avons plus une sur-prolifération cellulaire. Ces observations sont visibles sur la figure 4.12.
2. les formes atteintes ne sont plus des phénotypes réguliers que l'on retrouve dans la morphogenèse de plantes mais des formes bio-inspirées

- (voir figure 4.13).
3. il existe, à la limite du niveau d'énergie de sécurité, une sorte de tissu de l'auto-organisation des cellules (voire figure 4.14)
  4. pour chaque tissu, il existe un certain nombre de cycles qui correspond à l'atteinte de son niveau d'énergie de sécurité
  5. les formes capturées pouvaient acquérir une symétrie lors de la simulation et même rester dans une homéostasie pendant un certain nombre de cycles de division (voire figure 4.15)



FIGURE 4.12 – La forme capturée A après 18 cycles de division, sans coupler la dynamique directionnelle à une diffusion d'énergie, atteint une forme régulière de 448 cellules (au milieu). La même simulation avec le modèle hybride intégrant l'apoptose atteint une forme différente composée de 54 cellules.

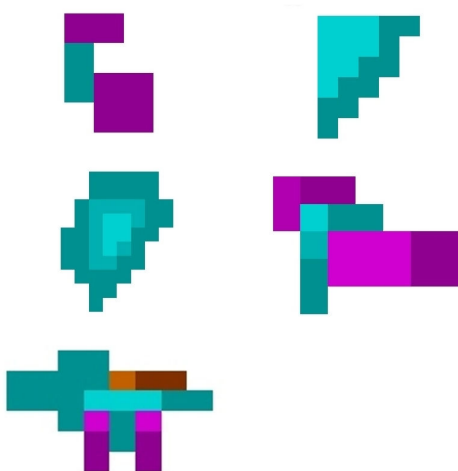


FIGURE 4.13 – Les formes capturées évoluent vers des formes de tissu plus riches.

#### 4.4 Mise en place d'un AC orientée SMA

Nous avons déjà montré que les Automates Cellulaires (AC) permettaient de faire émerger des structures complexes à partir de règles simples

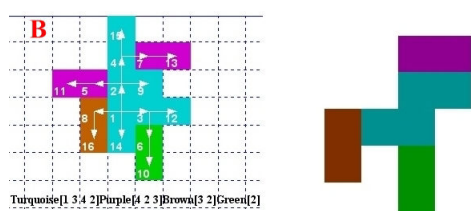


FIGURE 4.14 – La forme capturée B après 23 cycles de division donne une forme de 10 cellules. Puis l'évolution a été interrompue car le tissu a atteint son niveau d'énergie de sécurité. Nous observons que les 4 types cellulaires se sont regroupés haut, milieu et bas (ou tête, corps et jambes).

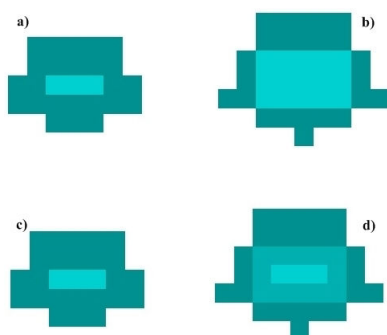


FIGURE 4.15 – **Phenotype A** a acquis une symétrie au 20<sup>ème</sup> (a) et au 21<sup>ème</sup> (b) cycle avec respectivement 27 et 39 cellules. Ensuite, au 26<sup>ème</sup> (c) et au 27<sup>ème</sup> (d) cycle, le même scénario se reproduit avec les mêmes nombres de cellules. Cependant, nous pouvons remarquer en (d) que l'énergie n'est pas propagée pareillement qu'en (b).

analogues à celles rencontrées en biologie. L'automate cellulaire que nous avons mis en place est enrichi par les caractéristiques des cellules dont les comportements dépendent de règles basées sur des contraintes spatiales et énergétiques. Comme autre caractéristique particulière par rapport à un AC classique, dans notre AC, les cellules sont mises à jour de façon asynchrone et ne sont pas exécutées obligatoirement de façon séquentielle.

L'approche multi-agent nous donne la possibilité d'évaluer qualitativement le modèle grâce à une granularité flexible qui permet de bien décrire les individus, leurs comportements et leurs interactions. L'approche multi-agent s'adapte très bien aussi à la prise en compte de la co-évolution. L'exécution des agents d'un SMA suit une boucle de rétroaction où les agents agissent sur l'environnement en le modifiant et à son tour, l'environnement va influencer les comportements des agents. L'approche agent est en outre justifiée par la définition même d'un SMA qui comporte les mêmes propriétés qu'un système biologique (auto-organisation, auto-adaptation et émergence). En reprenant



l'approche *Vowels* de [Demazeau, 1995], nous définissons l'environnement et les agents de notre SMA.

#### 4.4.1 Environnement

L'environnement d'un SMA est le support des actions des agents. Dans notre SMA, il est représenté par une grille en 2d, discret et borné. Chaque site peut être occupé ou pas par une cellule. Quand il est occupé, le site comporte plusieurs attributs : l'état de la cellule, l'identifiant du processus génétique associé à la cellule et le niveau d'énergie (voir figure 4.16). L'environnement peut être initialisé soit avec une seule cellule, soit avec un tissu comportant déjà des cellules. Nous n'avons pas besoin d'éviter les comportements à la frontière ni d'entourer les cellules d'un espace vide comme dans un modèle de Potts où il peut y avoir des effets de bord lorsque ces précautions ne sont pas prises. Les comportements aux frontières sont gérés dans le modèle viabiliste qui définit un environnement morphologique où seules les évolutions viables y sont acceptées. Ainsi, l'implémentation du modèle gère le comportement des cellules aux frontières.

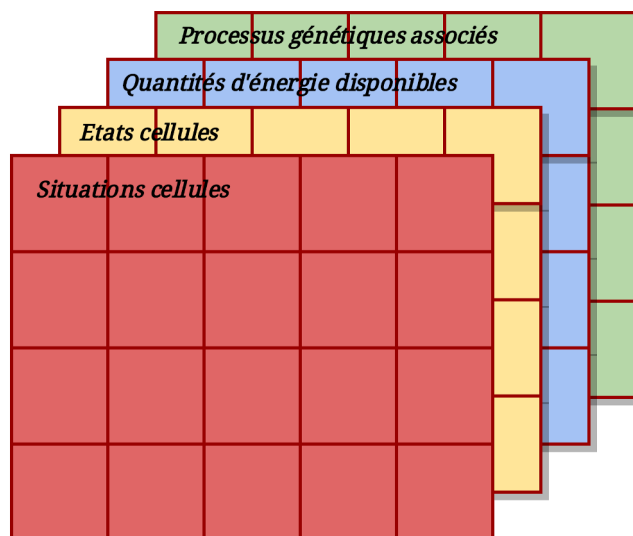


FIGURE 4.16 – L'environnement du SMA.

#### 4.4.2 Agent

Les agents qui, dans notre modèle, sont des cellules :

- peuvent percevoir leur environnement local (l'ensemble de son voisinage) et évaluer les contraintes spatiales (ici nous adoptons le voisinage de von Neumann, c'est-à-dire chaque agent a 4 voisins),

- sont capable d'agir dans leur environnement grâce à des actions génétiques permettant entre autres la reproduction,
- possèdent une source d'énergie qu'elles peuvent échanger avec leurs voisines,
- sont capables d'optimiser leur survie en choisissant une action en accord avec leurs ressources disponibles.

Les cellules en tant qu'agents ont un cycle d'exécution en trois étapes que nous avons déjà présenté : perception, décision et action. La perception des cellules dans notre modèle est leur capacité à évaluer localement les contraintes spatiales et énergétiques auxquelles elles font face. Ensuite, elles prennent la décision de rechercher dans leur table de correspondance l'action compatible par rapport à l'information perçue. L'action qui découle de la décision consiste à appliquer un mécanisme cellulaire (division, quiescence, différenciation ou mort) qui impactera éventuellement l'environnement (voir figure 4.17). Nous pouvons considérer que les cellules sont ainsi des agents

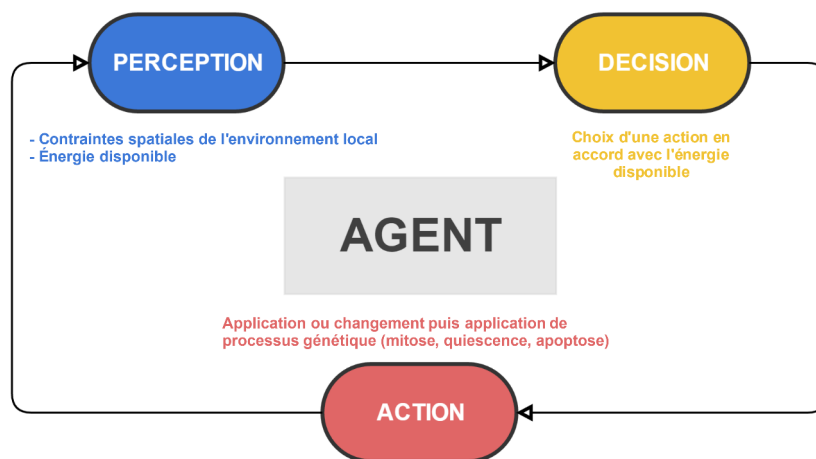


FIGURE 4.17 – Le cycle d'exécution d'un agent tel que défini dans notre modèle.

réactifs guidés par des mécanismes de motivation (agents pulsionnels). Les cellules mémorisent leur position dans l'environnement. Toutes les cellules qui ont le même processus génétique sont identifiées par la même couleur. Dans le cadre général, les cellules sont mises à jour dans l'environnement de manière asynchrone et séquentielle. Nous verrons en détail les différents ordonnancement et leurs conséquences sur la forme au chapitre 6.

Les interactions entre les cellules dans l'environnement sont de deux types. Il y a des interactions indirectes dues aux concurrences pour occuper l'environnement et des interactions directes dues au fait qu'une cellule cède de l'énergie à ses voisines qui se divisent et récupère de l'énergie de ses voisines au moment de sa division.

### 4.4.3 Choix de langage et de structures de données

Comme nous résolvons des problèmes de viabilité, nous avons besoin de simuler notre système dans un temps relativement raisonnable mais aussi sans avoir besoin d'espace mémoire énorme. Donc, nous avons porté notre choix sur un langage de bas niveau et qui s'adapte bien au paradigme du SMA. L'intégralité des algorithmes développés pour simuler les différents cas d'application du modèle (partie V) sont développés en C++ en se servant de Boost comme bibliothèque pour la représentation des données et pour le calcul parallèle. Le langage C++ est un langage orienté objet, bas niveau et fortement typé. Cependant, les performances obtenues sont au prix de la gestion de la mémoire déléguée au programmeur. Pour la visualisation, nous avons utilisé le logiciel de calcul numérique multi-plate-forme Scilab.

## Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons proposé un modèle pour simuler l'émergence de motifs et de formes de tissu viables, issue de l'interaction directe et indirecte entre cellules. Cette approche de la morphogenèse pose de nouveaux défis surtout en mathématique et en informatique pour pouvoir implémenter des algorithmes dédiés aux dynamiques morphologiques et dépendant de la résolution d'équations aux dérivées partielles. Les modèles de morphogenèse existants ne proposent pas l'approche viabiliste que nous avons développée dans le cadre de ces travaux. Cette approche nouvelle, à travers une formalisation des états, des contrôles, des contraintes et de la dynamique d'un tissu, offre d'énormes possibilités. Nous pourrions ainsi :

- explorer un espace de formes atteignables,
- déterminer un sous-ensemble de formes viables suivant des contraintes fonctionnelles de la cellule telles que l'optimisation de ressources énergétiques,
- faire de la capture de formes,
- et surtout simuler des propriétés des tissus biologiques essentielles pour leur contrôlabilité face aux perturbations issues de l'environnement.

L'étude de la morphogenèse, comme processus d'émergence, nécessite une analyse qualitative. Nous avons donc privilégié des méthodes de calcul qualitatives et de type individu-centré. C'est ainsi que nous avons opté pour un AC orienté SMA. L'AC pour une évolution d'états dans une grille et l'orientation vers un SMA pour décrire qualitativement les entités du système et prendre en compte la propriété d'émergence issue de leurs interactions.

Dans la partie suivante, nous proposons un simulateur dédié à l'expérimentation de notre modèle.

Quatrième partie

Simulateur viabiliste



# Chapitre 5

## Support logiciel

### Résumé

Dans ce chapitre, nous présentons la formalisation de la conception de notre logiciel de simulation **Viab-Cell**. Nous décrivons son implémentation à travers la présentation de son interface graphique qui permet à l'utilisateur de définir et de visualiser une simulation.

### 5.1 Conception

L'un des objectifs visé pour le simulateur viabiliste était de concevoir un support logiciel pour l'évolution des formes capturées au-delà d'un certain nombre de cycles de division cellulaire. Nous avons donc proposé un simulateur dédié au modèle hybride présenté dans le chapitre 4. Par ailleurs, comme nous le verrons plus tard, notre travail ne consistant pas tout simplement à étudier la morphogenèse de tissus sains, nous avons laissé assez de généricité pour simuler la réponse d'une tumeur à une irradiation de ses cellules.

#### 5.1.1 Architecture logicielle

L'utilisation d'un standard comme UML nous semble judicieux pour décrire l'architecture logicielle de notre environnement de simulation. Cette architecture est basée sur un design pattern ou patron de conception. En développement de logiciel, un patron de conception est une organisation des modules d'une simulation spécifiant leurs rôle, action et collaboration. Il permet ainsi de répondre aux exigences de bonne pratique dans la résolution d'un problème de conception de logiciel.

Il existe des patrons de conception créatifs (instanciation et configuration des modules), structuraux (organisation des modules à un niveau supérieur), comportementaux (définition des responsabilités des modules). Dans le cas de cette étude, c'est la dernière famille de patron de conception qui va nous

intéresser. En effet, pour définir des familles de modules pouvant être encapsulées et utilisées différemment suivant la simulation à réaliser, il faut utiliser le patron *Stratégie* qui est de type comportemental (voir figure 5.1). Les modules d’une simulation de notre modèle peuvent être regroupés en trois familles :

1. des modules communs à toute simulation tels que ceux qui définissent la taille de l’environnement et la forme des cellules (**AbstractSimulation**).
2. des modules qui comportent des opérations génériques pour toute simulation (**ModuleStrategy**). Chaque simulation doit définir :
  - un tissu initial avec sa forme,
  - un nombre de processus génétiques,
  - chacun des processus génétiques (nom et suite d’actions génétiques),
  - les seuils d’énergie,
  - le nombre de cycles de division ou de cellules à atteindre,
  - le nombre de cœurs opérant simultanément sur la simulation. En effet, si le matériel le permet, on peut solliciter autant de cœurs qu’il y a de processus génétiques présents dans le tissu. Ainsi, les cellules de même processus génétique sont confiées à un même cœur et sont traitées ensemble. Ce qui rend la simulation asynchrone et chaotique. Nous y reviendrons en détails dans le chapitre suivant 6.
3. des modules de spécialisation de chaque simulation à travers la couleur des cellules déterminée par les processus génétiques présents dans le tissu et à travers aussi les nuances de couleur dépendant des niveaux d’énergie des cellules (**ConcreteStrategy**).

## 5.2 Interface de simulation

Une interface graphique sert à définir le phénotype du tissu et le génotype déterminé par la capture. Un rendu graphique permet aussi de visualiser le résultat de la simulation. L’interface de simulation est développée en **Java** mais, comme nous l’avons vu, le cœur de la simulation est géré par des algorithmes développés en **C++**.

### 5.2.1 Interface graphique

Pour développer l’interface, nous avons utilisé la bibliothèque graphique **Swing** pour **Java**. **Swing** offre la possibilité de créer des interfaces graphiques identiques quel que soit le système d’exploitation sous-jacent. Notre choix pour cette bibliothèque est aussi justifié par le fait qu’elle utilise le patron de conception **MVC** qui respecte notre découpage *donnée-traitement-visualisation*. Les composants **Swing** jouent le rôle de la vue au sens du

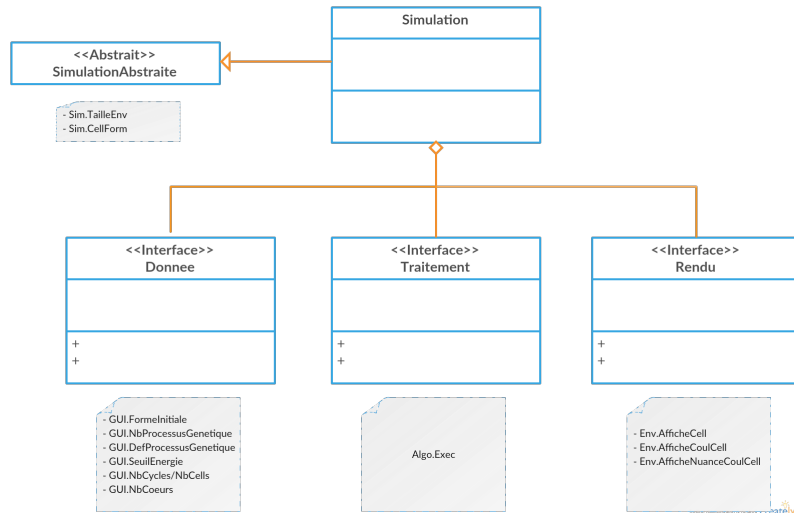


FIGURE 5.1 – Architecture logicielle générique de Viab-Cell décrite à travers le patron de conception *Stratégie* comportant des modules composites. Dans le module `SimulationAbstraite`, nous retrouvons les modules de la première famille. Dans le module `Donnee`, nous retrouvons les modules de deuxième famille définissant l’interface. Le module `Traitement` définit les algorithmes implémentés pour simuler le modèle. Dans le module `Rendu`, nous retrouvons les modules de troisième famille concernant la visualisation des résultats de simulation. Cette architecture nous garantit un découpage de type Données-Traitement-Visualisation.

### MVC.

Nous allons décrire la conception des éléments de l’interface graphique qui sont : une grille pour l’environnement, les processus génétiques pour définir les cellules et les paramètres de la simulation.

Pour la grille, l’objectif était de la rendre cliquable, ce qui permet d’initialiser la forme d’un tissu donné et de la visualiser après simulation de son évolution. Pour la définition des processus génétiques, l’utilisateur saisit dans des champs de texte les actions génétiques en respectant leur ordre et en les séparant par des espaces.

Les paramètres à prendre en compte dans une simulation sont :

- l’énergie minimale,
- l’énergie moyenne,
- l’énergie maximale,
- consommation d’énergie équitable (0 ou 1),
- nombre de cellules limite,
- nombre de cycles de division,
- nombre de cœurs en parallèle.

Dans la figure 5.2, nous pouvons voir une capture de l’interface du simulateur.



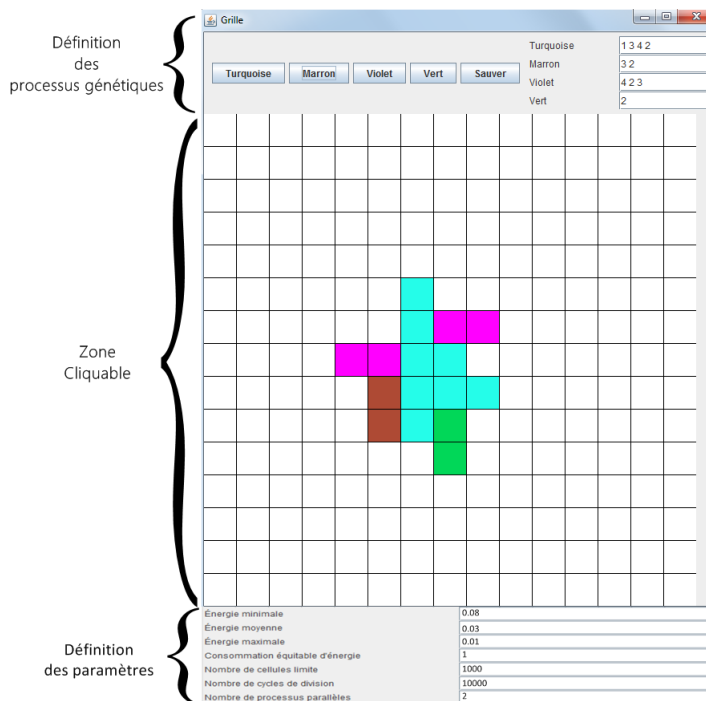


FIGURE 5.2 – L’interface de Viab-Cell avec la grille cliquable et les processus génétiques qui ont permis d’initialiser le tissu de 16 cellules comportant 4 processus génétiques présenté à la figure 4.6, page 88.

## 5.2.2 Visualisation

Après l’initialisation, l’interface graphique donne la possibilité de sauvegarder et d’exporter dans un fichier les données de l’environnement du SMA (position, état, niveau d’énergie et processus génétique des cellules) mais aussi la suite d’actions génétiques définies dans chaque processus génétique. Ce fichier sera passé en paramètre à l’algorithme de l’évolution de forme pour traitement (revoir l’algorithme à la figure 4.5, page 87). De même, le résultat de la simulation donne en sortie un ensemble de fichiers qui représentent l’environnement au cours des différents cycles de division. Ces fichiers sont ensuite lus dans le simulateur pour visualiser l’évolution de la simulation (voir figure 5.3). La visualisation prend en compte les nuances de couleur en fonction du niveau d’énergie.

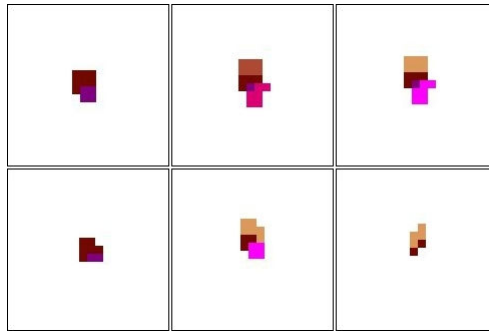


FIGURE 5.3 – Rendu de quelques étapes de la simulation d'un tissu. Nous pouvons relever qu'au cours de la simulation les cellules de processus génétique mauve ont disparu.

## Conclusion

Nous avons ainsi conçu un support logiciel pour notre modèle. La conception est basée sur le standard UML avec l'utilisation du patron de conception comportemental *Stratégie*. Le logiciel comporte une interface permettant de définir une simulation et d'exporter les données pour être traitées par des algorithmes d'évolution de forme et prend en entrée les résultats de sortie de cette simulation pour leur donner un rendu graphique. Le logiciel est développé en Java, ce qui le rend portable en matière de systèmes d'exploitation.

Dans un SMA, l'ordonnancement et la mise à jour des agents influence beaucoup le résultat de la simulation. Nous abordons cette spécificité de simulation d'un SMA dans le chapitre suivant.



## Chapitre 6

# Ordonnancement de la simulation

### Résumé

Ce chapitre est consacré à l'introduction de l'aléatoire dans la simulation du modèle en adoptant d'une part différents types d'ordonnancement chaotique et, d'autre part, en simulant le modèle sur processeur multicœurs. Nous allons présenter une étude comparative sur les résultats de simulation. L'objectif est de montrer que le déterminisme est indispensable pour que la simulation du tissu converge vers une forme stable. Ce déterminisme est assuré par un ordonnancement structuré et régulier des types cellulaires et des cellules elles-mêmes au cours d'un cycle et d'un cycle à un autre. L'intérêt porté à la convergence de formes est motivé par le fait que les formes des organismes observés dans la nature obéissent aussi à une convergence. Ainsi, un zygote humain converge toujours vers un humain et un œuf fécondé de poule converge toujours vers un poussin. Nous n'étudions pas le processus déterministe qui sous-tend cette convergence mais nous montrons par l'influence de l'ordonnancement la nécessité d'avoir un contrôle déterministe sur l'action et l'état des cellules pour que les tissus dont nous simulons la croissance convergent.

### 6.1 Mise à jour des cellules

Comme nous l'avons déjà vu, la durée d'une simulation est en terme de cycles de division successifs (temps global). A chaque cycle de division cellulaire, toutes les cellules vont réaliser leur comportement. Le calcul de la fonction modélisant la dynamique et l'application de celle-ci dans le temps fait référence à deux modes de mise à jour des agents d'un SMA (voir figure 6.1) : synchrone et asynchrone. Dans le cas d'une mise à jour synchrone, tous les agents du système prévoient leurs actions et calculent leur nouvel état

mais attendent que tous les autres agents aient fait la même chose avant de l'appliquer. En conséquence, cela peut donner lieu à des conflits. Dans le cas d'une mise à jour asynchrone, les agents vont immédiatement mettre leur état à jour après avoir prévu leur action, sans attendre les autres.

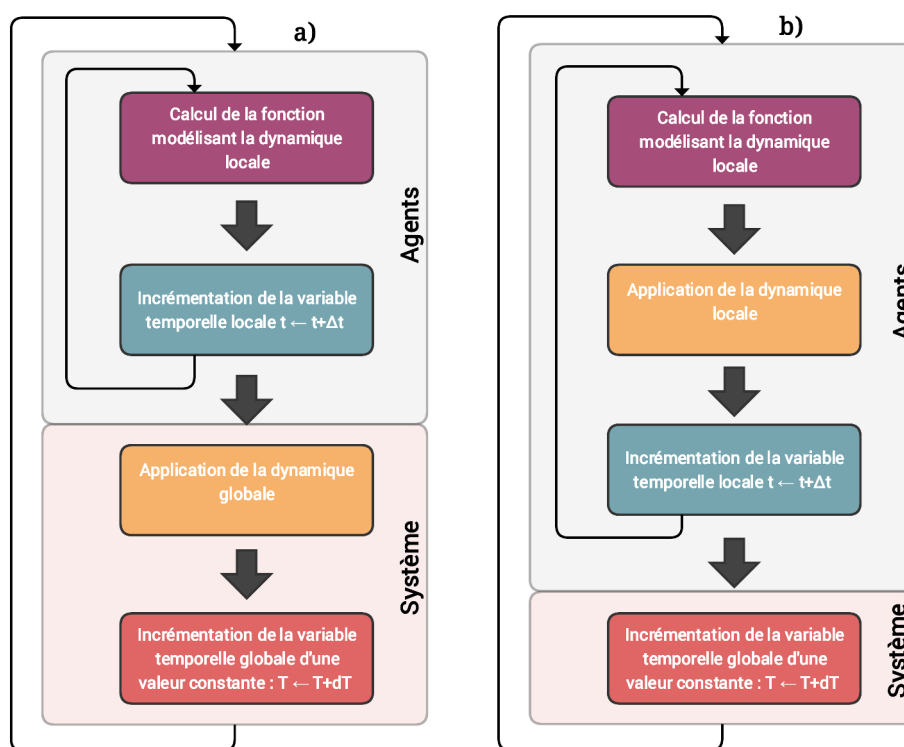


FIGURE 6.1 – Les deux modes de mise à jour des agents d'un SMA. (a) Mise à jour synchrone. (b) Mise à jour asynchrone. Dans les simulations de Viab-Cell, la mise à jour des cellules est asynchrone à l'intérieur d'un cycle et synchrone d'un cycle à un autre. Dans l'exécution séquentielle de notre modèle, l'application de la dynamique locale pour une cellule ne nécessite pas de vérification de l'intégrité globale du système car l'environnement (spatial et énergétique) local de la cellule au moment de son action reste statique. En exécution parallèle, il faudra vérifier l'intégrité en gérant les conflits d'espace et de ressources.

## 6.2 Ordonnancement des cellules

L'ordonnancement modélise la dynamique temporelle du système. L'ordre d'exécution des agents du SMA est déterminant dans l'émergence qui va découler de leurs comportements individuels. L'ordonnancement a un impact

direct sur les résultats d'une simulation [Lawson and Park, 2000]. Le choix d'ordonnement dépend des propriétés du système étudié et doit prendre en compte l'architecture matérielle hôte. Nous allons implémenter différents types d'ordonnement et voir l'influence de chacun dans la convergence des tissus que nous simulons. Un ordonnement consiste à définir soit un tirage séquentiel soit aléatoire pour l'exécution des cellules regroupées par processus génétique. Par commodité, nous parlerons ici de type cellulaire pour désigner les processus génétiques. Dans tout type d'ordonnement, nous commençons d'abord par définir un tirage sur les types cellulaires avant de choisir le tirage sur les cellules de ce type. Ainsi, une fois que le type est tiré séquentiellement ou aléatoirement, les cellules dans ce type sont ensuite exécutées soit aléatoirement soit séquentiellement.

Dans la figure 6.2, nous avons défini les différents types d'ordonnement possibles dans une simulation.

		Exécution Cellules	
		Séquentiel	Aléatoire
Tirage Types	Séquentiel	Déterministe	Semi-chaotique
	Aléatoire	Chaotique	Super-chaotique

FIGURE 6.2 – Les 4 types d'ordonnement que nous avons définis en fonction de la méthode de tirage des types cellulaires et du mode d'exécution des cellules dans un type. Le tirage des types cellulaires est d'abord choisi et ensuite le mode d'exécution.

### 6.2.1 Ordonnement déterministe

En prenant un tissu en exemple, nous allons montrer qu'en adoptant un certain déterminisme dans l'ordonnement des types cellulaires et des cellules, on garantit une convergence rigoureuse vers une forme particulière (voir figure 6.3). Et à toutes les simulations, le résultat est bien évidemment le même.

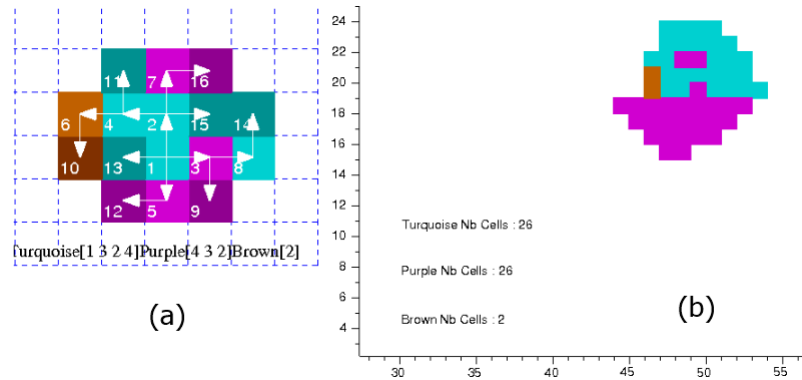


FIGURE 6.3 – Le tissu (a) comptant 54 cellules converge vers le tissu (b) après 20 cycles de division.

### 6.2.2 Ordonnancement semi-chaotique

L'asynchronisme ne compromet pas la convergence du tissu tant que l'ordre d'exécution des cellules est séquentiel et toujours le même. Mais c'est le cas une fois que cet asynchronisme est couplé à un ordonnancement semi-chaotique que nous définissons comme un brassage d'un cycle à l'autre de l'ordre d'exécution des cellules une fois que le type est tiré séquentiellement. Afin de montrer que maintenir un ordre dans l'exécution des cellules par type est nécessaire et indispensable, nous avons implémenté une version semi-chaotique. Ce qui veut dire que l'ordre d'exécution des cellules d'un type donné varie d'un cycle de division à un autre dans une même simulation mais peut aussi varier d'une simulation à une autre. Nous avons simulé le même tissu avec les mêmes paramètres que dans l'expérimentation de l'ordonnancement déterministe. Nous avons noté une divergence de formes et surtout nous avons noté que la forme attendue n'est apparue dans aucune des 30 simulations (voir figure 6.4). En effet, suivant l'ordonnancement utilisé pour activer les agents d'un SMA, il est possible d'obtenir pour un unique état global du système au temps local  $t$ , plusieurs états globaux différents à l'instant suivant  $t + \Delta t$ . Donc, il est impératif de gérer l'ordonnancement des agents.

### 6.2.3 Ordonnancement chaotique

Nous mettons en place une méthode de tirage aléatoire, équiprobable et sans remise des types cellulaires. Une fois que le type est choisi, les cellules qui lui sont associées sont exécutées séquentiellement. Cependant, le tirage aléatoire des types implique qu'à chaque nouveau cycle, il y a un nouvel ordre d'exécution des cellules prises globalement. Nous illustrons un cas d'ordonnancement chaotique à la figure (voir figure 6.5).

Nous avons relevé une plus grande divergence dans les formes obtenues.

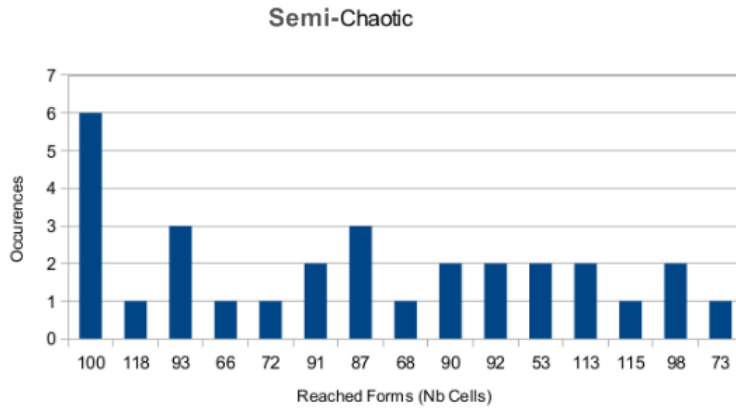


FIGURE 6.4 – Les 30 simulations du même tissu avec un ordonnancement semi-chaotique. On note une divergence et l’absence de la forme attendue.

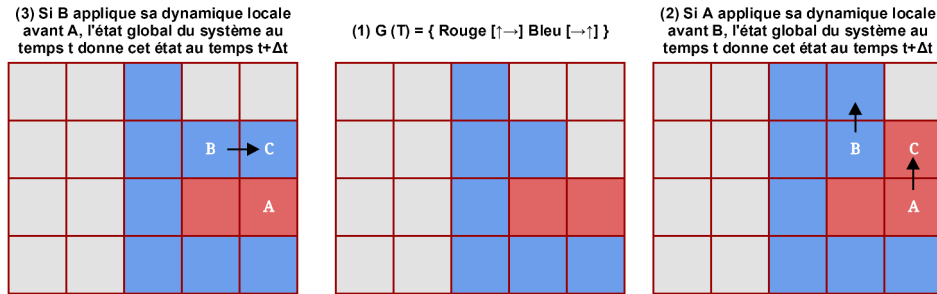


FIGURE 6.5 – Exemple d’ordonnancement chaotique. (1) Un tissu avec 3 processus génétiques au temps global  $T$  (début de cycle). Six cellules de processus *Bleu* et 2 cellules de processus *Rouge*. (2) Au temps  $t$ ,  $A$  applique sa dynamique locale avec la première action de son processus génétique ( $\uparrow$ ). Au temps  $t + \Delta t$ ,  $B$  ne peut pas appliquer la première action de son processus génétique ( $\rightarrow$ ) à cause de la contrainte spatiale imposée par  $C$  (fille de  $A$ ) et applique donc la seconde ( $\uparrow$ ). (3) Au temps  $t$ ,  $B$  applique sa dynamique locale avec la première action de son processus génétique ( $\rightarrow$ ). Au temps  $t + \Delta t$ ,  $A$  ne peut pas du tout appliquer une dynamique. Elle ne peut pas appliquer la première action de son processus génétique ( $\uparrow$ ) à cause de la contrainte spatiale imposée par  $C$  (fille de  $B$ ) et elle ne peut pas non plus appliquer la seconde ( $\rightarrow$ ) à cause de la contrainte de confinement imposée par l’environnement morphologique.

Cela est dû au fait que selon que les cellules d’un type donné se divisent en premier ou en dernier par rapport aux autres cellules des autres types, cela impacte sur la forme finale obtenue. Ainsi, rien que sur 3 simulations du même tissu avec les mêmes paramètres, nous avons obtenu 3 formes différentes (voir figure 6.6). Un aperçu sur la divergence des 30 simulations est



donnée à la figure 6.7.

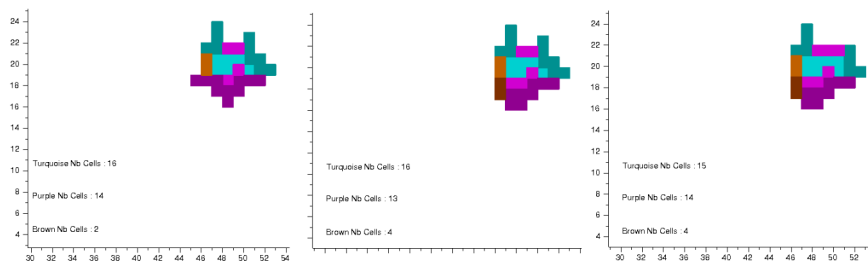


FIGURE 6.6 – Les 3 différentes formes obtenues en 3 simulations chaotiques pour les mêmes valeurs de paramètres.

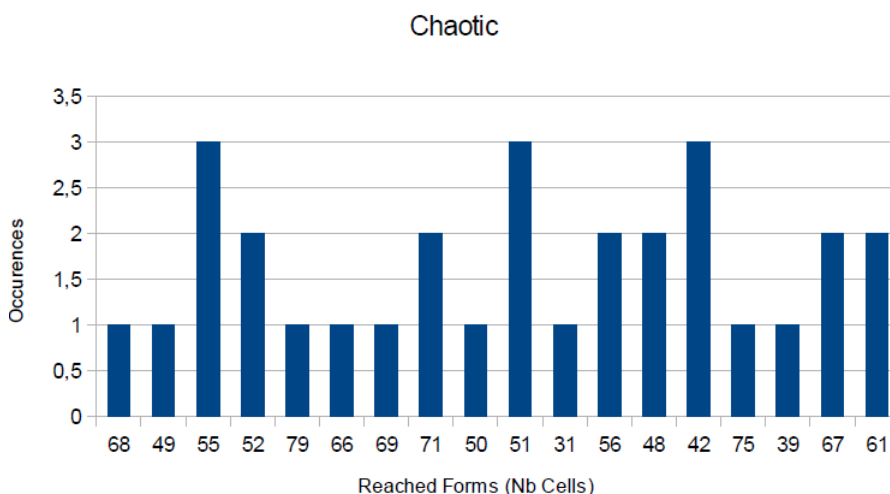


FIGURE 6.7 – Les 30 simulations du même tissu avec un ordonnancement chaotique. On note une plus grande divergence que dans l'ordonnancement semi-chaotique.

### 6.2.4 Ordonnancement super-chaotique

Nous avons défini et implémenté ce type d'ordonnancement comme un tirage aléatoire à deux niveaux. D'abord, l'aléatoire est introduit dans le choix des types cellulaires. Ensuite, il intervient dans le choix des cellules à traiter au sein d'un même type cellulaire. Nous illustrons un cas de ce type d'ordonnancement à la figure 6.8.

Cet ordonnancement se situe à un niveau supérieur de l'ordonnancement chaotique, nous l'avons donc appelé ordonnancement super-chaotique. Ce qui fait finalement que l'ordre de traitement d'un cycle à un autre varie au sein de chaque type. Nous avons relevé que la divergence des formes s'est accentuée

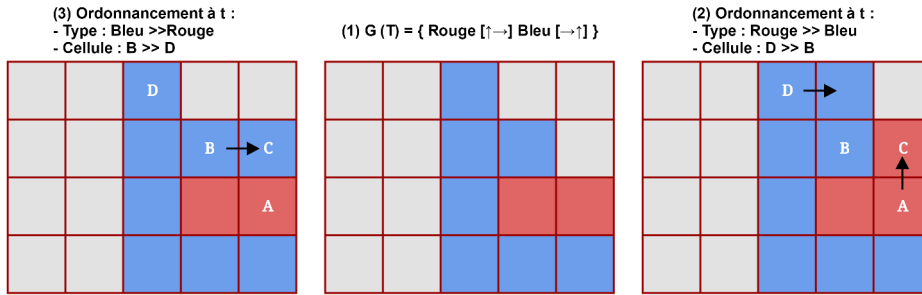


FIGURE 6.8 – Exemple d’ordonnancement super-chaotique. (1) Un tissu avec 3 processus génétiques au temps global  $T$  (début de cycle). Six cellules de type *Bleu* et 2 cellules de type *Rouge*. (2) Si l’ordonnancement à  $t$  donne la priorité aux cellules rouges sur les cellules bleues et qu’au sein des cellules bleues, la priorité est donnée à  $D$  sur  $B$ , le tissu converge vers cette forme à  $t + \Delta t$ .  $B$  ne peut pas appliquer une dynamique à cause de la priorité de type accordée à  $A$  et de la priorité de cellule accordée à  $D$ . (3) Si l’ordonnancement à  $t$  donne la priorité aux cellules bleues sur les cellules rouges et qu’au sein des cellules bleues, la priorité est donnée à  $B$  sur  $D$ , le tissu converge vers cette forme à  $t + \Delta t$ .  $A$  ne peut pas appliquer une dynamique à cause de la priorité de type accordée à  $C$ .  $D$  ne peut pas appliquer de dynamique à cause de la priorité de cellule accordée à  $B$ .

avec cet ordonnancement, avec presque autant de résultats différents que de simulations (voir figure 6.9).

### 6.2.5 Ordonnancement super-chaotique parallélisé

Nous allons implémenter une version parallèle du programme où l’ordonnancement est super-chaotique. Ce qui veut dire que dans chaque cycle de division, les types cellulaires sont tirés aléatoirement et confiés à un processus. Ensuite, ce processus va parcourir les cellules du type qu’il gère et les choisir aléatoirement pour exécuter leurs actions et mettre à jour leur état.

Le modèle de parallélisme sur processeur multicœurs que nous avons mis en œuvre pour nos simulations est implémenté avec la bibliothèque **Boost Thread**. Cette bibliothèque permet la création de threads (tâches lancées par des processus) et leur exécution de tâches en **C++**. Il fournit des classes et fonctions de gestion de threads, ainsi que des fonctions pour la synchronisation des données entre threads (barrières et les sémaphores) ou pour obtenir des copies séparées de données spécifiques à des threads individuels.

La parallélisation permet de tirer pleinement profit de la puissance des machines en donnant la possibilité d’effectuer des simulations en des temps relativement courts. En effet, le temps de simulation d’un SMA peut considérablement augmenter quand il y a un nombre important d’agents dans

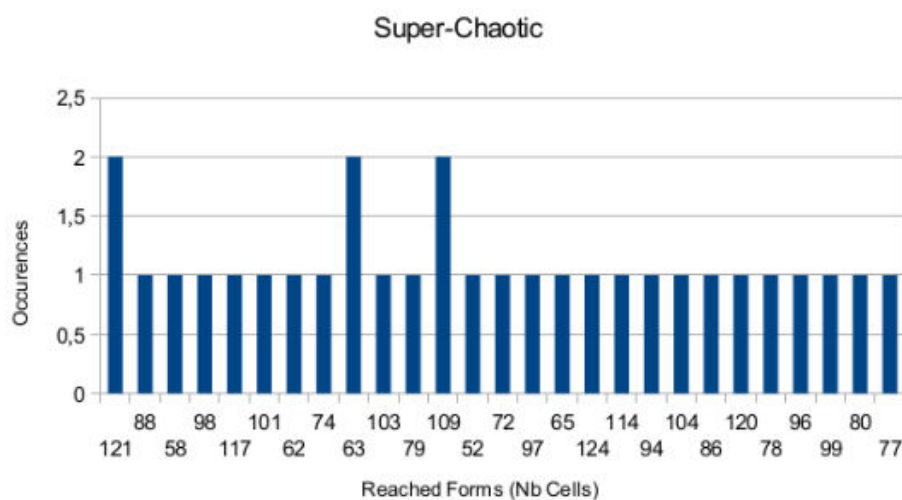


FIGURE 6.9 – Les 30 simulations du même tissu avec un ordonnancement super-chaotique. On note une accentuation de la divergence des résultats avec presque autant de résultats différents que de simulations.

le système. Par ailleurs, selon la nature du système étudié, la parallélisation peut apparaître comme la solution la plus naturelle pour simuler le modèle. Il existe plusieurs matériels permettant l'exécution en parallèle : le multicœurs sur le CPU (Central Processing Unit), les grilles de calcul, le GPU (Graphics Processing Unit). Dans notre SMA, les cellules de même type partagent les mêmes comportements. Nous utilisons alors le parallélisme offert par les processeurs multicœurs (sur lequel porte le sujet de nos travaux) pour distribuer des cellules de même type à des processus parallèles (voir figure 6.10).

### Activité des processus

Pour chaque type tiré aléatoirement, son traitement est confié à un processus distinct qui va choisir aléatoirement ses cellules pour les exécuter. A ce propos, nous avons mis à jour les mécanismes d'échanges énergétiques entre cellules. Les cellules ne peuvent récupérer de l'énergie qu'à la position des cellules voisines de même type. Et à cette position, l'énergie disponible est inversement proportionnelle au nombre de cellules voisines de ce même type aussi. Du fait de ce formalisme, il n'y a pas de concurrence entre les processus sauf au moment de mettre à jour l'environnement lors de l'action d'une de leurs cellules. A cet instant, nous gérons la concurrence en ayant utilisé une primitive de synchronisation dans `Boost Thread` pour éviter que deux ou plusieurs processus mettent à jour en même temps un site de la grille partagée. Lorsqu'ils ont fini de faire évoluer l'état des cellules qu'ils gèrent, les processus doivent s'attendre avant de rejoindre le processus prin-

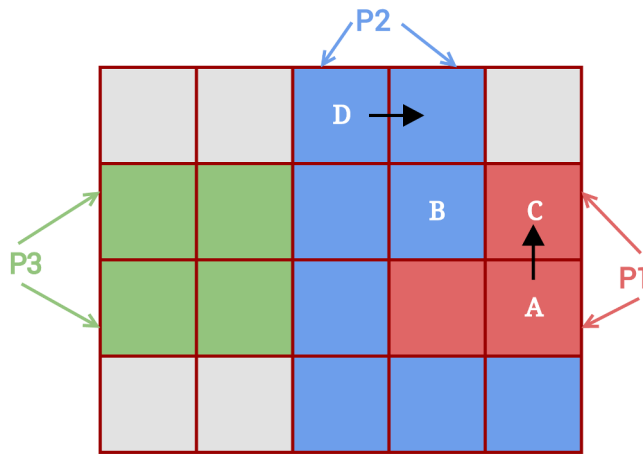


FIGURE 6.10 – Distribution et traitement des cellules par type. Le tissu comportant 3 types cellulaires, nous avons initialisé trois processus pour gérer leur traitement séparément et simultanément.

cipal. Pendant la simulation, on peut visualiser au cours de chaque cycle, quelle cellule et quel type sont tirés par quel processus. Nous montrons une partie du code implémenté dans le cadre de la simulation sur processeur multicœurs de l'évolution d'un tissu. L'implémentation d'une version parallèle a nécessité de refondre et repenser les algorithmes développés en simulation séquentielle (voir annexe A).

### Ordonnement

En plus de l'ordonnement super-chaotique, l'aléatoire introduit par le parallélisme accroît la divergence de formes. En effet, après la distribution des tâches aux processus, c'est au tour de l'ordonneur du système de gérer lequel va exécuter combien de cellules avant de passer la main aux autres threads ou de la reprendre. De plus, toute cette organisation peut changer d'un cycle de division à un autre. La divergence avec ce type de simulation est donc presque maximale (voir figure 6.11). Ainsi, il est identique voire plus divergent que l'ordonnement super-chaotique. La parallélisation offre tout de même quelques avantages à la simulation :

- temps d'exécution 2x plus rapide.
- bio-inspirée avec une croissance simultanée et sans inter-blocage des cellules par type

#### 6.2.6 Ordonnement super-chaotique généralisé

Pour étudier et déterminer le niveau d'organisation (cellulaire ou typologique) le plus essentiel à la convergence du tissu vers une forme particu-

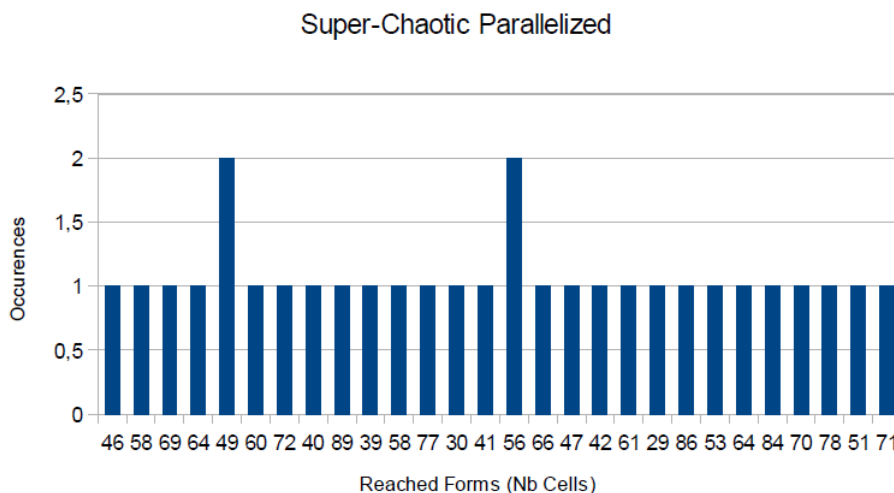


FIGURE 6.11 – Les 30 simulations du même tissu avec un ordonnancement super-chaotique parallélisé. On note une divergence maximale par rapport à tous les autres types d’ordonnancement implémentés.

lière stable, nous avons implémenté ce dernier type d’ordonnancement. Dans celui-ci, nous avons de l’aléatoire complet, c’est-à-dire que l’exécution et la mise à jour des cellules se fait aléatoirement et sans considération du type auquel elles appartiennent. Dans la figure 6.12, nous avons la distribution des résultats des simulations.

En comparant ces résultats à ceux de l’ordonnancement chaotique ( $Aleatoire_{Type}$  et  $Sequentiel_{Cellule}$ ), nous pouvons conclure qu’une organisation globale des cellules a plus d’influence sur la convergence de la forme qu’une organisation par leur type. L’organisation des cellules est sous-entendue comme un contrôle déterministe sur leur exécution. La comparaison avec l’ordonnancement semi-chaotique ( $Sequentiel_{Type}$  et  $Aleatoire_{Cellule}$ ) conclut qu’une organisation globale des cellules a aussi plus d’influence sur la convergence de la forme qu’une organisation locale au sein de leur type. Enfin, la comparaison avec l’ordonnancement super-chaotique ( $Aleatoire_{Type}$  et  $Aleatoire_{Cellule}$ ) montre qu’une organisation des cellules par leur type au sein desquels elles sont aussi organisées est plus important pour la convergence d’un tissu vers une forme stable qu’une organisation à un niveau global.

## Conclusion

Nous avons vu qu’il était impératif de gérer l’exécution des agents dans un SMA. Pour ce qui concerne la morphogenèse de tissu, cette gestion consiste à assurer un déterminisme dans l’ordre d’exécution des cellules. En ce qui concerne la mise à jour des cellules, la synchronicité fait apparaître des dif-

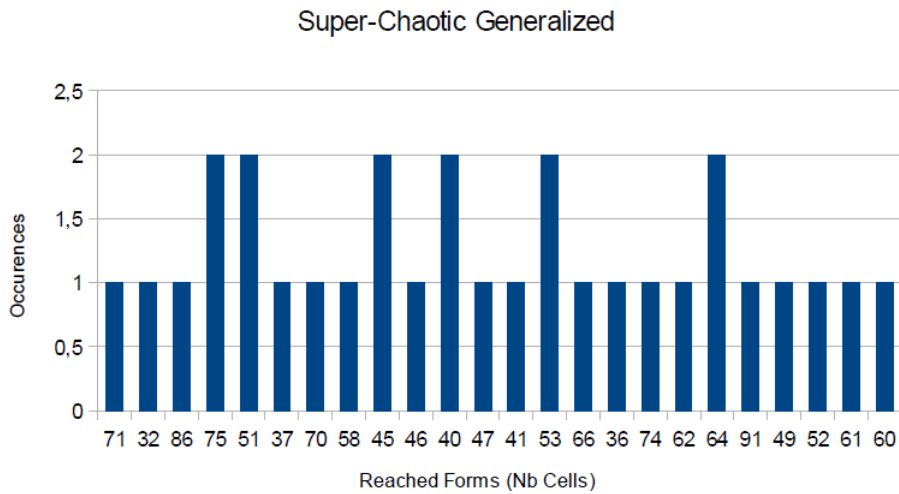


FIGURE 6.12 – Les 30 simulations du même tissu avec un ordonnancement super-chaotique généralisé. On note une divergence relativement moindre par rapport à l’ordonnancement super-chaotique simple ou parallélisé.

ficultés particulières de mise en œuvre, liées à la résolution de conflits :

- coût en ressources.
- modélisation ad hoc qui consiste à calculer les états et les sauvegarder dans un environnement tampon. Ensuite, à résoudre les conflits qui se trouvent dans ce nouvel état. C’est seulement après que l’état de chaque agent dans l’environnement tampon ait été validé que le nouvel état global est appliqué à l’environnement du système.
- solutions parfois conceptuellement incorrectes car les conflits sont résolus à partir de solutions qui ne respectent pas l’intégrité de l’environnement

Dans tous les cas, il apparaît que pour atteindre systématiquement la forme bien guidée vers laquelle tend un tissu, il faut impérativement avoir un ordonnancement déterministe. L’aléatoire mène à une incohérence et une instabilité du résultat. Nous avons vu qu’il existait tout de même des niveaux d’organisation dans les cellules qui étaient plus déterminants que d’autres pour la convergence des formes. Il serait possible de contrôler l’aléatoire pour tenter de faire converger les résultats d’une simulation à une autre. Cependant, ce serait une version très coûteuse. Il s’agirait de dresser implicitement un ordre de priorité pour résoudre tous les cas de conflit. Car chaque cas de conflit aboutit au moins à une divergence de forme. Ici, la priorité serait de considérer que les positions libres seront occupées par les cellules situées le plus en bas à droite. En résolvant toutes les concurrences de ce genre, les simulations seraient toutes convergentes. Une simulation se présenterait comme suit :

- sur toute position libre, donner la priorité aux cellules ayant les positions les plus inférieures. Ce qui permet entre cellules de même type de forcer l'ordre de priorité.
- mais lorsqu'au moment de se diviser la cellule voit que sur la position une cellule d'un type différent est en concurrence et qu'elle est en position de priorité, elle vérifie que celle-ci peut occuper la place avec le processus génétique qu'il détient. Si oui, elle ne se divise pas et tentera la division une prochaine fois. Sinon, elle se divise.

On peut remarquer que ces tests peuvent être très rapidement lourds à réaliser pour le programme.

Après avoir placé le contexte de nos travaux, proposé un modèle de morphogenèse et un simulateur viabiliste, nous présentons, dans la cinquième et dernière partie, l'expérimentation du modèle en viabilité et ses applications en biologie.

## Cinquième partie

# Expérimentation du modèle pour l'évolution d'un tissu cellulaire





# Chapitre 7

## Noyau de viabilité

### Résumé

La partie expérimentale propose une validation du modèle viabiliste de morphogenèse développé dans le cadre de nos travaux. Plus particulièrement, dans ce chapitre, nous aborderons le calcul d'ensembles atteignables comme formalisme en théorie de la viabilité nous permettant de capturer les formes possibles de tissu que peut donner une cellule après un certain nombre de cycles de division. Nous présenterons aussi la formalisation du calcul de noyau de viabilité de ces ensembles pour simuler l'existence d'évolutions viables pour un tissu soumis à des contraintes.

### 7.1 Calcul d'ensembles atteignables de formes

#### 7.1.1 Description

Notre modèle de génome essaie de réconcilier deux visions sur le programme génétique de la cellule. En effet, il y a celle qui considère que ce génome est a priori acquis par les cellules et reste fixe et celle qui considère que le génome se détermine en fonction des contraintes de développement et donc reste ouvert. Dans notre modèle, nous considérons que lors des premiers stades de division cellulaire, plus précisément lors des 4 premiers cycles de division cellulaire, les contraintes spatiales imposées aux cellules déterminent leurs choix de division et de différenciation (voir l'exemple du poisson-zèbre pour les trois premiers cycles de division à la figure 4.4, page 85). En explorant tous les choix possibles, nous construisons ainsi toutes les formes de base que peut donner une cellule après 4 cycles de division. Pour chacune de ces formes, en se basant sur les choix successifs opérés par chacune des cellules du tissu, nous déterminons le programme génétique minimal qui a permis de la construire. Dans ce programme, à chaque fois qu'une nouvelle cellule n'est pas parvenue à se diviser avec l'un des processus génétiques (gènes) déjà pré-

sents dans le tissu, un nouveau comportant l'action génétique permettant à la cellule de se diviser a été créé. Ce qui permet d'avoir un génome ouvert et évolutif sans qu'il soit nécessaire de spécifier aux cellules l'ensemble des configurations de génomes a priori. A la création d'un nouveau gène dans le génome, il survient une différenciation dans le tissu.

Nous posons l'hypothèse que pour toute forme (phénotype), il existe un ensemble de processus génétiques (génome) permettant de la générer à partir d'une cellule unique au bout d'un certain nombre de cycles de division. Le calcul d'ensembles atteignables permet de valider cette hypothèse en générant tous les phénotypes atteignables par la division d'une cellule unique et leur génotype associé au bout d'un cycle de division donné.

En théorie de la viabilité, cela revient à calculer des états atteignables à partir de l'état constitué par la cellule unique. L'état atteignable doit être déterminé au bout d'un horizon de temps donné en trouvant les contrôles permettant de le capturer. Des contraintes sont appliquées à la dynamique pour respecter certains principes en biologie tels que le nombre de divisions dans un cycle et le temps de maturation d'une cellule avant une division. Comme nous le verrons, ces contraintes ont un impact sur la taille des ensembles atteignables en les réduisant considérablement.

En biologie, le calcul d'ensembles atteignables de formes permet de mettre en évidence les séquences de divisions et de différenciations d'une cellule qui permettent de générer une forme donnée de tissu. Concernant la détermination de l'instruction des cellules à la base de leur comportement d'émergence, [Nichele and Tufte, 2014] notent que les systèmes *in silico* évolutifs et de développement ont souvent des génomes de taille statique. Par exemple, des génomes préalablement choisis par le concepteur du système par la méthode essai-erreur ou estimés a priori avec des heuristiques complexes. Dans ces deux cas, quelle que soit la complexité envisagée, le génome reste prédéterminé. Ce principe est contraire à un génome ouvert et évolutif tel que observé dans la nature et que nous tentons d'adopter.

### 7.1.2 Modélisation

Partant d'une cellule, à chaque temps local, nous devons calculer pour chaque cellule de la forme courante, toutes les possibilités de division. Chacune de ces possibilités définit un nouvel état atteignable de l'état courant. Les contraintes consistent à considérer qu'entre deux unités de temps global (cycle de division), une cellule ne se divise qu'une seule fois et sa fille ne peut se diviser.

Sachant que notre modèle est un AC dont une cellule est un site d'une grille, sans les contraintes biologiques que nous avons introduites, notre problème pourrait être assimilé à un problème d'énumération du nombre de polyominos possibles en fonction d'un nombre de carrés donné [Redelmeijer, 1981], [Jensen and Guttmann, 2000]. Les polyominos sont à l'origine de multiples

problèmes en combinatoire tel que, par exemple, leur énumération. Cependant, il n'existe aucune formule exacte connue pour leur décompte, sauf pour quelques cas particuliers. Ils peuvent être classés en deux catégories : les polyominos à forme fixée (PFF) et les polyominos à forme libre (PFL). Les premiers considèrent que toutes les configurations sont différentes sauf si elles sont identiques par translation. Les seconds considèrent qu'elles sont différentes si elles ne se correspondent pas en orientation et en chiralité (translations, rotations dans le plan et réflexions). Les formes atteignables que nous allons calculer sont des PFL puisque nous considérons qu'un tissu est identique à ses transformations géométriques. Pour ce calcul, nous avons adopté un algorithme d'énumération basé sur une méthode par croissance. Malgré la simplicité de la méthode et sa rapidité, le temps de calcul demeure long à cause de la croissance asymptotique du nombre de formes. Ainsi, pour les PFF, différents arguments théoriques, supportés par des calculs numériques, donnent en fonction du nombre de carrés  $n$  le nombre de polyominos :  $A_n \approx \frac{c\lambda^n}{n}$  avec  $\lambda = 4.0626$  et  $c = 0.3024$ . On voit donc que  $A_n$  croît exponentiellement selon  $n$ . Dans le tableau 7.1, nous avons le décompte des PFL et des PFF ainsi que leur nom en fonction de  $n$ . Ce qui nous permet déjà de connaître la taille des ensembles atteignables de tissu à  $2 = 2^1$ ,  $4 = 2^2$  et  $8 = 2^3$  cellules (c'est-à-dire à 1, 2 et 3 cycles de division). Ainsi, à 3 cycles déjà, nous avons 2725 tissus atteignables. Cependant, comme nous le verrons dans les résultats de notre calcul d'ensembles atteignables, la gestion de la chiralité et de l'orientation des formes et aussi l'introduction des contraintes dans la dynamique fait que nous avons réduit cet ensemble de 98%.

$n$	<i>nom</i>	<i>PFL</i>	<i>PFF</i>
1	monomino	1	1
<b>2</b>	<b>domino</b>	<b>1</b>	2
3	triomino	2	6
<b>4</b>	<b>tétromino</b> (voir figure 7.1)	<b>5</b>	19
5	pentamino	12	63
6	hexamino	35	216
7	heptamino	108	760
<b>8</b>	<b>octamino</b>	<b>369</b>	2725

TABLE 7.1 – Décompte des polyominos à forme libre et fixée en fonction du nombre de carrés.

### 7.1.3 Implémentation et résultats

Compte-tenu des verrous que pose le problème du calcul des ensembles atteignables, l'enjeu majeur de l'implémentation était de trouver une structure de données pouvant représenter les ensembles et des algorithmes pour

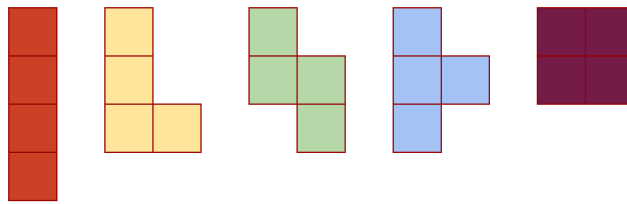


FIGURE 7.1 – Les 5 formes possibles d'un tétramino. Nous pouvons observer que la quatrième forme (bleue) ne peut être générée par notre modèle puisque sa création ne respecte la contrainte biologique que nous avons établie. En effet, pour obtenir ce tissu, il faudrait nécessairement qu'une cellule se divise deux fois dans le même cycle.

les parcourir efficacement.

### Implémentation

Pour l'implémentation du calcul d'ensembles atteignables, il était nécessaire de :

1. Obtenir une bibliothèque de gestion d'arbres pour représenter et stocker les évolutions des phénotypes ainsi que leur génotype. Les phénotypes ou états (cellules et leur statut), sous forme de `dynamic_bitset` (un type défini par `Boost` et fonctionnant comme les `bitset` de la `STL`), seront stockés dans les nœuds. Les arcs du graphe stockeront les contrôles de toutes les transitions possibles d'un état. Les transitions, qui font la dynamique du système, contiennent l'information de la cellule qui s'est divisée et de l'action génétique utilisée. Nous exploiterons ces transitions pour, d'une part, construire le génome au fur et à mesure et, d'autre part, reconstruire le processus de génération du tissu depuis la première cellule. Nous avons opté pour la bibliothèque `Boost Graph` qui est stable, propre, générique et qui dispose de méthodes et algorithmes pouvant être appliqués à un large choix de données.
2. Écrire un algorithme qui initialise l'arbre à partir de la racine à  $t = 0$  en y stockant la première forme composée d'une seule cellule. Ensuite, l'algorithme doit créer de manière itérative de nouveaux nœuds fils constituant l'ensemble atteignables de formes après  $n + 1$  divisions cellulaires ( $E_{n+1}$ ) à partir des nœuds pères constituant l'ensemble des formes atteintes après  $n$  divisions cellulaires ( $E_n$ ).

Avant de présenter l'algorithme de génération, nous caractérisons ici ce qui peut définir un système dynamique discret dans la génération d'ensembles atteignables :

- État : l'état du système au temps  $n$  est  $E_n$ , l'ensemble des formes atteintes après  $n$  divisions cellulaires.

- Contraintes : pour faire évoluer l'état du système, il y a un certain nombre de contraintes à respecter. A chaque cellule  $x$  de chaque tissu  $L$  de l'état  $E_n$ , on applique toutes les actions génétiques  $d$  pour tester une transition. Cependant, pour que la transition  $x + d$  soit acceptée, il faut qu'elle respecte 3 types de contraintes. (1) **Sur les limites de l'environnement**, la condition suivante doit être respectée :  $x + d \in \mathcal{K}$ . (2) **Sur le voisinage**  $\mathcal{V}_x = \{x' \in \mathcal{K} / \exists d' \in \mathcal{A} : x + d' = x'\}$ , la condition suivante doit être respectée :  $x + d \in \mathcal{C}L$  est une condition à respecter pour garantir le non-chevauchement. (3) **Sur les cellules**, pour un cycle donné  $n$ ,  $\forall L \in E_n$  et  $\forall x \in L$  si  $T_x \geq 1$  alors  $x$  ne doit enregistrer qu'une et une seule transition dans  $n$  et si  $T_x < 1$  alors  $x$  ne doit enregistrer aucune transition dans  $n$  ( $T_x$  est le nombre de cycles de  $x$ ). Donc l'ensemble des contraintes  $\mathcal{C} \subset [\mathcal{X}] \times [\mathcal{K}] \times [\mathcal{V}]$ . Si nous voyons l'évolution de  $E$  comme un tube, alors sa largeur dépend des contraintes.
- Contrôles : les contrôles sont les actions génétiques qui permettent de réaliser une transition à partir d'une cellule  $x$  du tissu  $L \in E$  pour générer un nouvelle forme atteignable. Cependant,  $x$  et  $d$  doivent être choisis de sorte que :  $x + d \in \mathcal{C}$ .

Nous présentons ci-après l'algorithme de génération des ensembles atteignables.

**1. Initialisation**

$$E_n = \emptyset, \forall n \in \mathbb{N}$$

$L_0(0)$  est le tissu initial composé d'une seule cellule. On pose :

$$E_0 = E_0 + L_0(0) \text{ et } n = 0.$$

**2. Itération**

Pour  $i = 0 \rightarrow \text{card}(E_n) - 1, \forall L_i(n) \in E_n, \forall x \in L_i(n), \forall d \in \mathcal{A}$ ,  
si  $x + d \in \mathcal{C}$  alors  $E_{n+1} \leftarrow L_i(n) \cup \{x + d\}$

**3. Condition d'arrêt**

- si  $n + 1 = n_{max}$ , le nombre de divisions maximal pour lequel nous souhaitons générer l'ensemble atteignable, il définit la longueur du tube.
- ou si  $\forall L_i(n) \in E_n \forall x \in L_i(n), \forall d \in \mathcal{A}, x + d \notin \mathcal{C}$ . Aucune transition dans aucune des formes de l'ensemble courant ne permet de créer un nouvel état : toutes les cellules éteintes.

Ainsi, de tout nœud du graphe de n'importe quelle profondeur, nous pouvons reconstruire le chemin entre le tissu qu'il contient et la première cellule : détermination de la lignée de tout phénotype. Nous avons utilisé un code de niveau de couleur dans les phénotypes pour mettre en évidence les statuts des cellules. Les cellules de nuance claire sont celles qui se sont déjà divisées dans le cycle courant. Les cellules de nuance sombre sont celles créées au cours du cycle. Le statut de ces deux catégories de cellules est mis

à quiescent. La troisième catégorie représentée par une nuance intermédiaire concerne les cellules proliférantes, qui sont en attente de division. Comme nous l'avons déjà dit, des différenciations peuvent se produire au moment de la création d'un nouvel état atteignable. En effet, si une cellule doit changer de processus génétique (gène) afin de pouvoir réaliser la transition permettant de créer l'état, alors sa couleur et celle de sa fille sont mises à la couleur du nouveau gène adopté. Ainsi, dans l'automate que nous avons défini pour cette expérimentation, chaque site est défini par un vecteur à trois composantes : (i) occupation - un site est soit occupé par une cellule ou libre ; (ii) statut - la cellule est soit proliférante soit quiescente ; (iii) couleur - la cellule prend la couleur de son gène actif.

Comme nous l'avons déjà dit pour les PFL, nous considérons qu'une forme obtenue par chiralité ou par orientation est identique à la forme d'origine. Ainsi, le programme que nous avons développé opère un contrôle de redondance dans les ensembles atteignables pour veiller à ce qu'un phénotype (cellules + expression génétique + statuts) et ses différentes transformations géométriques (translations, rotations et réflexions) ne soient stockés qu'une seule fois. Ce qui a réduit considérablement la taille des ensembles atteignables si nous savons que leur représentation et leur parcours est très coûteux respectivement en mémoire et en temps. Par exemple, la taille de l'ensemble  $E_3$  (atteignable après 3 cycles de division) a été réduite de 87%. Par ailleurs, il peut arriver que la transition d'un état donne un état qui existe déjà dans l'ensemble par une première transition d'un état différent. Dans ce cas, l'état n'est évidemment pas recréé, nous créons juste un deuxième arc sur l'état pour sauvegarder la transition.

Les résultats de sortie sont affichés avec `Scilab`. Le programme génère des scripts qui permettent de visualiser en détails sur chaque phénotype atteint :

- à chaque étape, la cellule qui a été créée (marquage des cellules),
- la cellule qui l'a créée et l'action génétique utilisée (fléchage des transitions),
- son gène actif et son statut actuel (gradient de couleur).

Nous avons à la figure 7.2, l'algorithme du programme.

Nous présentons en annexe B des aspects importants dans l'implémentation du programme.

## Résultats

Le résultat de la génération des ensembles atteignables [Sarr et al., 2014b] à 1, 2, 3 et 4 cycles de division peut être visualisé des figures 7.3 à 7.9.

Sur cette base, nous avons reconstitué, à la figure 7.6, les 3 premiers cycles de division de l'embryon du poisson-zèbre présenté dans la figure 4.1, page 78. Surtout, nous mettons en lumière de potentiels mécanismes à l'origine des différenciations des cellules et leur application à différents stades de l'embryogenèse.

7.1. CALCUL D'ENSEMBLES ATTEIGNABLES DE FORMES

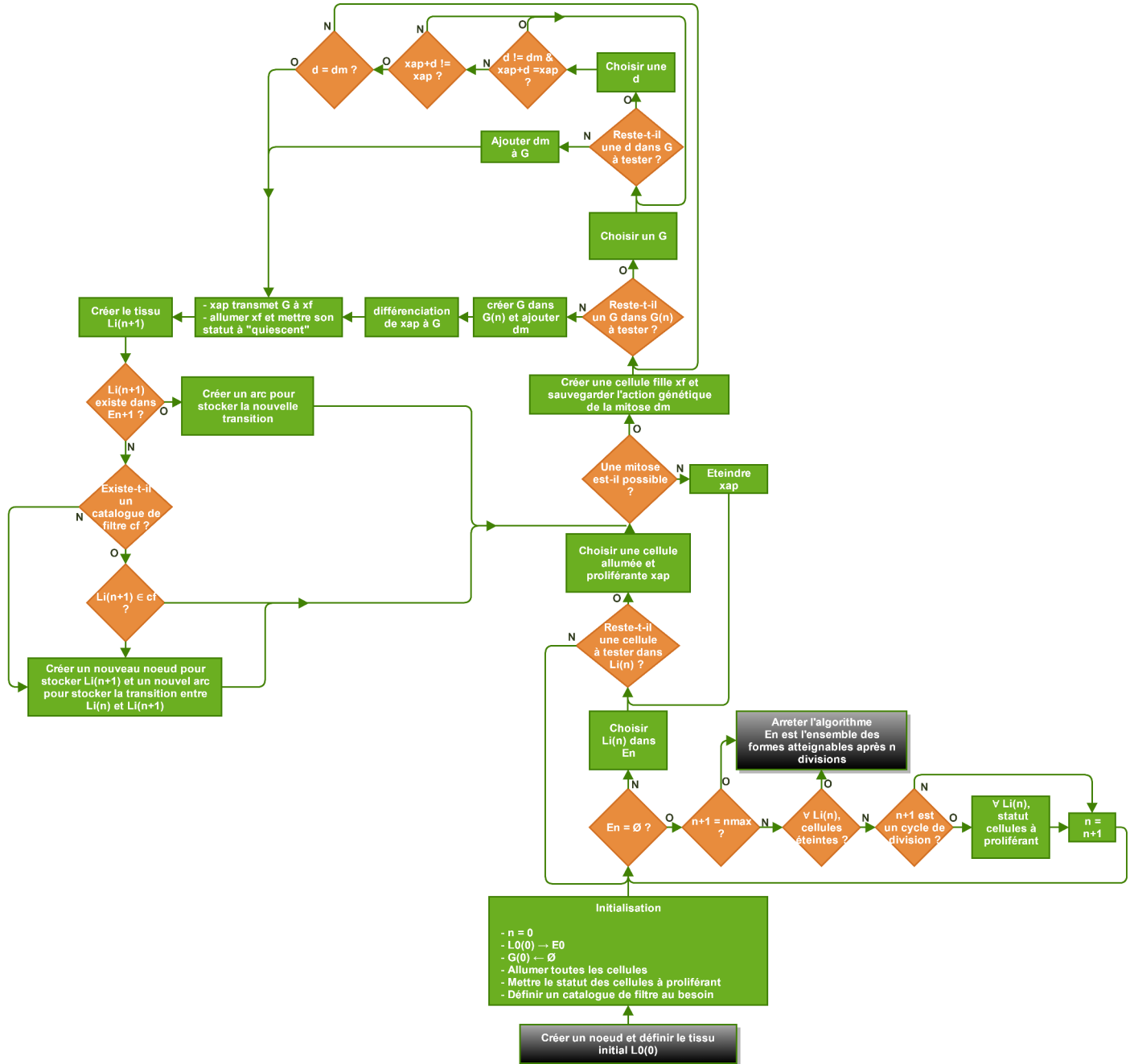


FIGURE 7.2 – Algorithme du programme de calcul d'ensembles atteignables de tissus.





FIGURE 7.3 – Ensemble atteignable de tissus après 1 cycle de division (taille 1)

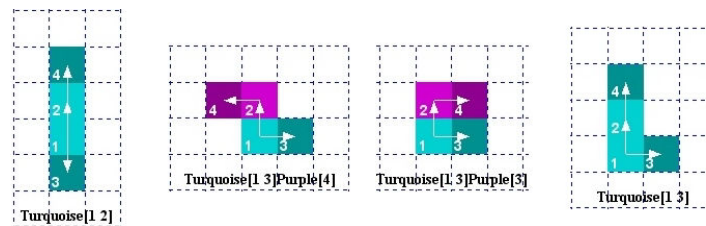


FIGURE 7.4 – Ensemble atteignable de tissus après 2 cycles de division (taille 4). Le second tissu montre deux couleurs représentant l’expression de deux gènes : Turquoise et Purple. Chacun est sous la forme d’une séquence ordonnée d’actions génétiques (1 : nord, 2 : sud, 3 : est et 4 : ouest). Ces gènes sont les minima requis pour créer ce tissu. Les flèches illustrent la lignée cellulaire au cours de l’émergence du tissu.

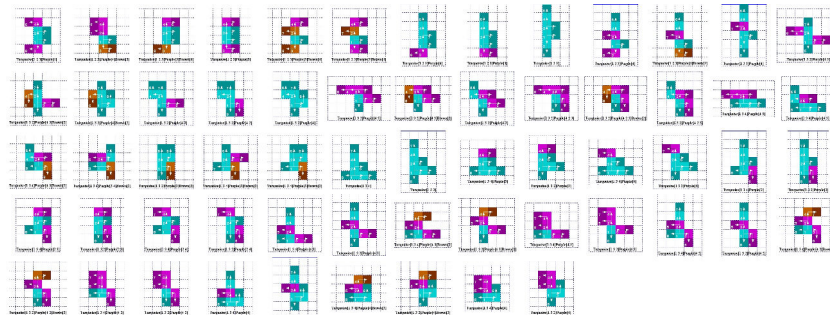


FIGURE 7.5 – Ensemble atteignable de tissus après 3 cycles de division (taille 61)

Un cas particulier d’exécution de notre programme offre la possibilité de ne garder que des tissus dont la génération est passée par des formes particulières, définies initialement dans un catalogue au début du programme (voir figure 7.7). Cette méthode permet de ne calculer qu’un sous-ensemble de l’ensemble atteignable. Elle nous permet d’automatiser la sélection des tissus obtenus après un certain nombre de divisions. Comme application, si on connaît une forme ou des formes potentielles d’un tissu à des nombres de division donnés, on peut utiliser le programme en définissant ces formes

dans le catalogue. Ce dernier sera une contrainte de passage pour tous les tissus de l'ensemble atteint à ce même nombre de cycles de division. Seuls les tissus ayant une forme identique à au moins une des formes du catalogue seront retenus pour poursuivre la génération des prochains ensembles. Il est possible de poser des contraintes de passage sur plusieurs ensembles. C'est une manière de trouver tous les chemin de développement d'une forme de tissu bien ciblée ou encore de mettre en lumière les différentes manières de créer une forme étape par étape.

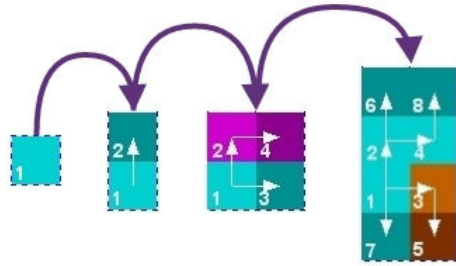


FIGURE 7.6 – Simulation des 3 premiers cycles de division de l'embryon du poisson-zèbre. Pour obtenir la même disposition des cellules que celle dans la figure 4.1 (page 78), il faut nécessairement qu'il y ait cette expression des gènes et des statuts des cellules par le génome suivant : Turquoise[1 3 2], Purple[3], Brown[2].

L'épigénétique considère que les contraintes auxquelles les organismes multicellulaires font face doivent être prises en compte dans l'étude de leur développement [Varela, 1979]. Ces contraintes peuvent provenir de l'environnement, de la dynamique ou de la l'organisme lui-même. Nous allons souligner l'influence des contraintes dans le développement de tissus en étudiant deux cas particuliers de génération d'ensembles atteignables.

1. **Une co-évolution commutée entre les cellules des tissus.** Nous allons réutiliser un Facteur de Blocage d'Evolution (FBE) qui va gérer la commutation. Dans cette expérimentation, nous générons les ensembles atteignables à partir d'un tissu composé de deux cellules (voir figure 7.10) dont l'une est autorisée à se diviser (FBE à "off") et l'autre bloquée (FBE à "on").

L'ensemble des tissus à 4 cellules atteignables sont obtenus grâce aux transitions possibles seulement sur les cellules "off" face à la contrainte formée par les cellules "on" (voir figure 7.11). Les cellules "on" produisent aussi des cellules "on".

Sur les tissus de cet ensemble, le FBE est inversé avant de générer les futurs ensembles, c'est-à-dire les cellules "on" deviennent "off" et les cellules "off" deviennent "on". Nous pouvons voir, à la figure 7.12, des tissus à 8 cellules atteignables. Ici, nous avons enlevé la contrainte

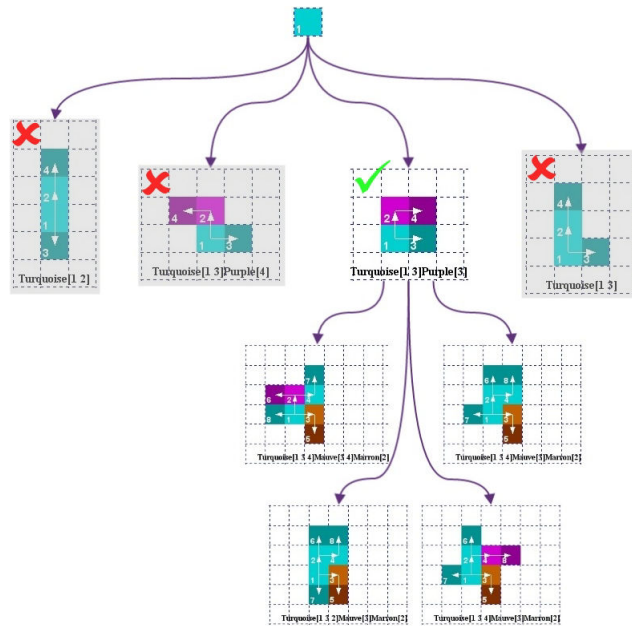


FIGURE 7.7 – Ensemble atteignable de tissus après 3 divisions avec application d’un catalogue de filtre après 2 divisions (taille 4). Dans cet exemple, le catalogue de filtre ne contient qu’une seule forme (celle marquée avec une coche verte). Les états qui n’ont pas la forme définie dans le catalogue (marqués d’une croix rouge) sont ignorés et ne sont donc pas ajoutés à l’ensemble courant devant générer les futurs états.

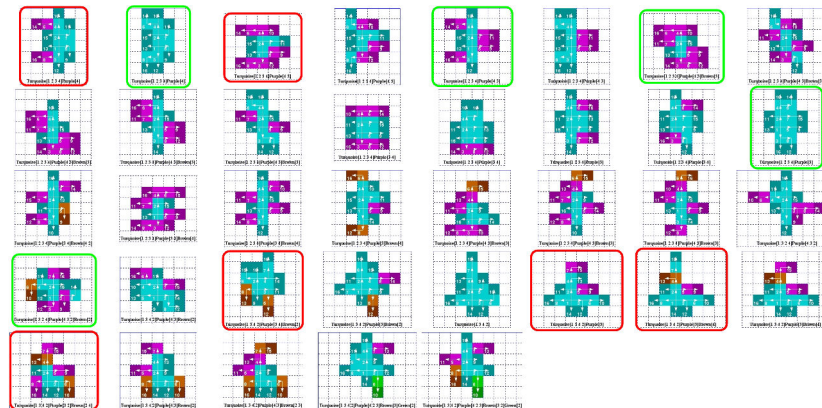


FIGURE 7.8 – Quelques formes de l’ensemble atteignable de tissus après 4 cycles de division (taille 1029). Nous pouvons voir qu’avec déjà 16 cellules, les tissus capturés ont des formes intéressantes du point de vue des caractéristiques des formes biologiques telles que la symétrie.

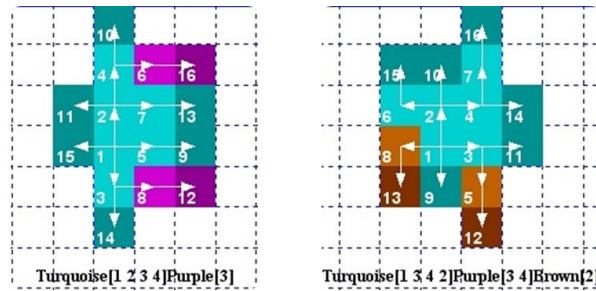


FIGURE 7.9 – Un exemple qui met en évidence le lien entre phénotype et génotype. Nous pouvons voir comment des variations sur le génome peuvent affecter le phénotype. Les deux tissus n'ont pas les mêmes séquences de division cellulaire et n'ont pas de ce fait les mêmes expressions de gène et de statut au niveau de leurs cellules malgré le fait qu'ils aient identiquement la même forme. Nous avons déjà abordé cette question dans [Sarr et al., 2014a]. Dans cet article, nous avons construit, exploré et simulé la base entière de tous les génomes possibles. Nous avons montré dans les résultats que deux génomes différents dans la base pouvaient générer le même phénotype qui était *The French Flag* introduit par [Wolpert, 1969].

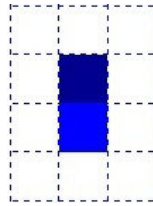


FIGURE 7.10 – Le tissu initial avec deux cellules : la couleur sombre représente les cellules dont le FBE est à “on” et la nuance claire celles dont le FBE est à “off”

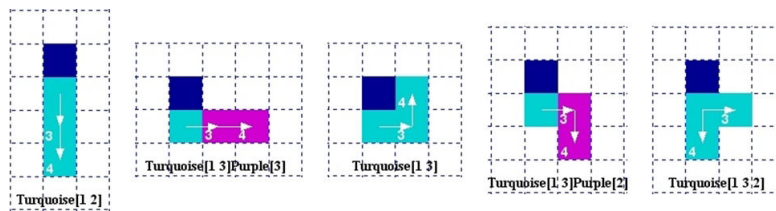


FIGURE 7.11 – Les tissus atteignables à 4 cellules.

sur le nombre de divisions possibles d'une cellule puisque nous n'avons plus de cycle de division. Nous avons donc implémenté un système de co-évolution original, assuré par une croissance commutée des cellules d'un même tissu à travers des phases d'inversion du FBE. Ces phases étant déterminées par le nombre de cellules atteint par le tissu. La

contrainte de la croissance commutée impacte effectivement le développement des tissus. En effet, sans cette contrainte, à partir du même tissu, la taille de l'ensemble atteignable des tissus à 8 cellules est de 369. Par conséquent, cette contrainte a réduit de 37% les possibilités.

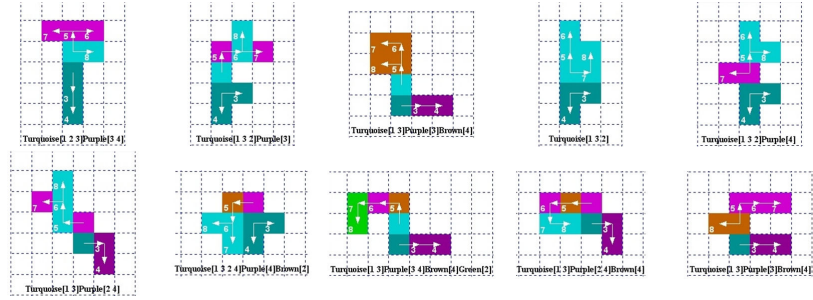


FIGURE 7.12 – Quelques tissus atteignables à 8 cellules sur les 232 de l'ensemble. Ils sont obtenus après une première inversion du FBE sur les tissus à 4 cellules. Pour générer l'ensemble des tissus à 8 cellules, le FBE sera de nouveau inversé sur chacun des 232 tissus.

2. *Une évolution dans un environnement morphologique restrictif.* La méthode la plus pertinente et la plus naturelle pour mettre en évidence l'influence des contraintes sur le développement des tissus est de considérer les contraintes issues de leur environnement morphologique. Par exemple, l'oeuf constitue un environnement morphologique restrictif pour la croissance du poussin. Dans le cas général de calcul d'ensembles atteignables, les formes évoluent dans une grille régulière en 2D. Dans cette expérimentation, nous proposons de changer cet environnement et de le rendre restrictif. Ainsi, nous plaçons la forme initiale composée d'une seule cellule dans un tel environnement pour observer la taille des ensembles atteignables, par exemple après 3 cycles de division (voir figure 7.13).

Comme nous l'avons vu précédemment, la taille de l'ensemble sans cette contrainte sur l'environnement est de 61 tissus. Par conséquent cette contrainte a considérablement réduit les possibilités d'évolution de 97%. En outre, dans cet environnement, les tissus ne peuvent pas dépasser 12 cellules et ils sont au nombre de 5 (voir figure 7.14). En effet, il n'existe plus aucune transition pour aucune des cellules d'aucun des 5 tissus respectant la contrainte  $\mathcal{C} \subset [\mathcal{X}] \times [\mathcal{K}] \times [\mathcal{V}]$ . D'où l'impossibilité de générer un nouvel ensemble.

Nous avons implémenté un algorithme pour ne générer que les tissus atteignables avec le moins de gènes dans le génome. Cela implique le maximum d'actions génétiques dans chaque gène. Nous précisons que les différenciations qui n'impliquent pas l'acquisition de nouveaux gènes ne sont pas com-

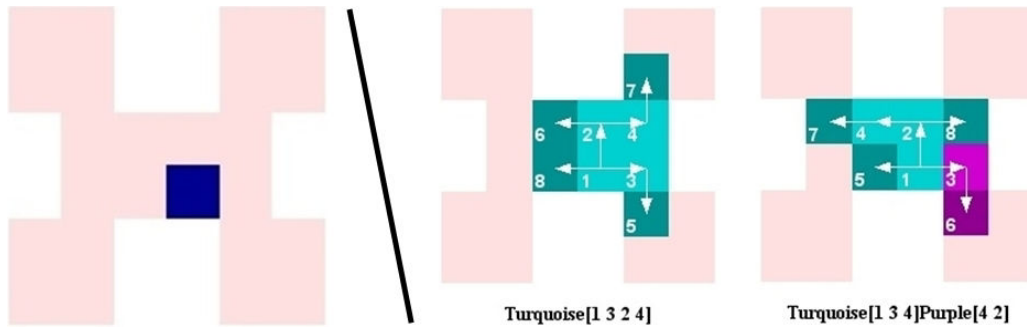


FIGURE 7.13 – *Gauche* : le tissu initial composé d'une seule cellule (blue) est placé dans l'environnement restrictif (rouge). *Droite* : Ensemble atteignable après 3 cycles de division contenant 2 tissus seulement.

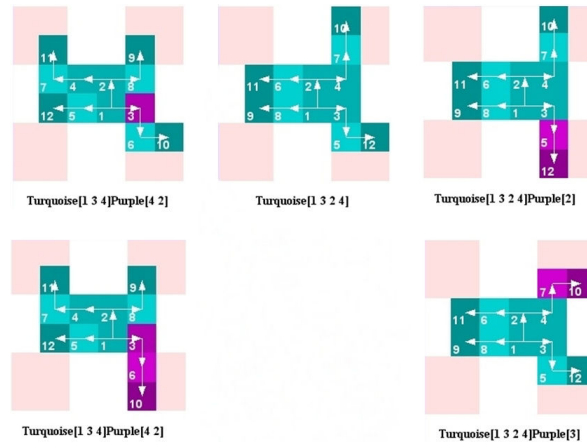


FIGURE 7.14 – Les tissus atteignables ne peuvent pas dépasser 12 cellules. Nous pouvons voir que les cellules proliférantes (couleur de nuance moyenne) ne peuvent plus se diviser à cause des contraintes imposées par l'environnement.

promettantes pour le principe d'inertie. Ainsi, les tissus générés à 16 cellules avec un seul gène sont ceux dont l'évolution, depuis la première cellule, peut être qualifiée de lourde. Les évolutions lourdes ont été introduites par [Aubin and Frankowska, 1985]. C'est une métaphore pertinente de l'évolution des systèmes biologiques qui doivent obéir au principe d'inertie selon lequel les régulateurs gardent toujours les mêmes valeurs si le système ne sort pas des contraintes. Ces régulateurs, laissés à eux-mêmes, auront donc tendance à demeurer constants durant certaines périodes. Ceci n'interdit pas aux états du système d'évoluer.

Dans chaque ensemble généré, nous classons les phénotypes atteints des plus inertiels au moins inertiels ou en d'autres termes les trajectoires des plus



lourdes aux moins lourdes. Pour ce faire, nous avons testé deux méthodes :

1. Fixer le nombre de gènes et ensuite calculer les ensembles atteignables de tissus comportant seulement ce nombre de gènes
2. Générer les ensembles atteignables puis les trier en fonction du nombre de gènes. Les résultats de cette méthode sont présentés dans le tableau 7.2. Nous pouvons voir dans ce tableau que dans l'ensemble des tissus atteignables après 4 cycles de division, il n'y a qu'un seul (voir figure 7.15) qui a été généré avec un génome comportant uniquement un gène alors qu'après 3 cycles de division, il y en avait 3 (voir figure 7.16). Donc, il n'y avait aucune évolution possible des 2 tissus sans l'acquisition d'au moins un nouveau gène. Nous pouvons noter aussi qu'il n'y a aucun tissu généré après 1, 2 ou 3 cycles de division avec un génome complexe de 4 gènes. Et les tissus pour lesquels nous pouvons noter le plus d'acquisition de gènes durant leur création n'ont pas plus de 4 gènes, ils sont au nombre de 48.

Nombre de cycles de division	Nombre de tissus dans l'ensemble comportant :			
	1 gène	2 gènes	3 gènes	4 gènes
1	1	0	0	0
2	2	2	0	0
3	3	38	20	0
4	1	309	671	48

TABLE 7.2 – Le nombre de tissus ayant suivi des trajectoires lourdes (plus lourde : avec 1 gène - moins lourde : avec 4 gènes) aux différents cycles de division.

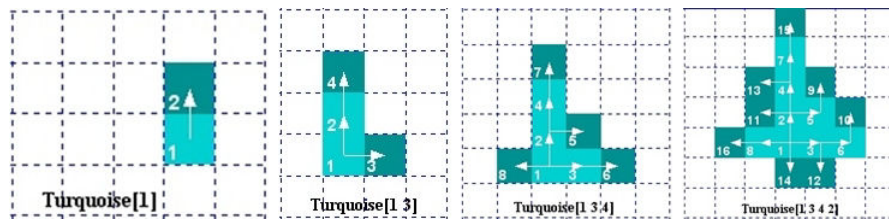


FIGURE 7.15 – Le tissu le plus inertiel dans l'ensemble atteignable après 4 cycles de division. Nous voyons que son génome ne comporte qu'un seul gène depuis sa première cellule. Ce gène s'est ensuite enrichi au cours de son développement en ajoutant successivement les actions génétiques 3 puis 4 et enfin 2.

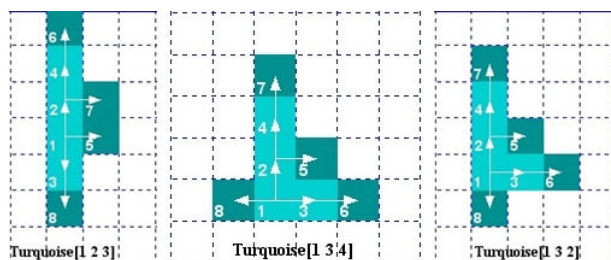


FIGURE 7.16 – Les trois tissus les plus inertiels dans l’ensemble atteignable après 3 cycles de division. Celui du milieu sera le seul qui restera inerte en générant au 4ème cycle un tissu de 16 cellules conservant toujours le même génome.

## 7.2 Algorithme de calcul du noyau de viabilité

Le concept essentiel de la théorie de la viabilité est le noyau de viabilité qui rassemble l’ensemble des états du système à partir desquels il existe au moins une fonction de contrôle qui assure le respect des contraintes jusqu’à un horizon de temps. Pour diverses applications de la théorie, des algorithmes ont été développés pour approcher le noyau de viabilité. [Saint-Pierre, 1994] fait une approximation du noyau de viabilité par une séquence de noyau de viabilité discret. [Deffuant et al., 2007] ont développé un algorithme qui calcule une approximation progressive du noyau de viabilité en utilisant une méthode de classification basée sur des machines à vecteur de support. Cette technique permet de trouver les contrôles viables à chaque pas de temps en évitant une augmentation exponentielle du temps de calcul en fonction de la taille de l’espace de contrôles. Les exemples d’application de cet algorithme sont inspirés de l’écologie. [Coquelin et al., 2007] proposent une approximation numérique du noyau de viabilité en utilisant les outils de la programmation dynamique. L’approche est illustrée en 2D avec la méthode des  $k$  plus proches voisins et en 4D sur un modèle dynamique complexe pour le processus de digestion anaérobie. Tous ces algorithmes d’approximation du noyau de viabilité, même dans le cas d’un système continu, utilisent une grille pour définir un système discret et calculent le noyau exact du système. Par ailleurs, un algorithme de calcul de noyau de viabilité développé et appliqué à la croissance de forme biologique était jusque là inédit pour cette théorie tandis que la croissance de tissu sous certaines conditions où il y a une contrainte sur les ressources des cellules est un problème de viabilité.

Nous allons donc calculer le noyau de viabilité de l’ensemble des tissus atteints au bout de 4 cycles de division. En d’autres termes, nous allons déterminer dans cet ensemble, les tissus à partir desquels, il existe une évolution respectant les contraintes de ressources jusqu’à un certain nombre de cycles sans acquérir de nouveaux gènes dans leur génome.



### 7.2.1 Variables et paramètres

Pour calculer un noyau de viabilité, il faut définir les variables d'états du système, les variables de décision (ou contrôles) de leur dynamique, les contraintes et l'horizon de temps. Les paramètres sont des paramètres d'énergie, les mêmes que nous avons déjà définis.

#### Espace d'états

L'espace d'état est constitué par l'ensemble atteignable de tissus à 4 cycles de division : 1029 tissus de 16 cellules.

#### Contrôles

La dynamique de croissance des tissus est assurée par leur génome. Ce génome doit pouvoir assurer un développement viable jusqu'à l'horizon de temps sans avoir besoin d'acquérir de nouveaux gènes.

#### Contraintes

Les contraintes expriment les conditions dans lesquelles l'état d'un système est considéré comme viable. La contrainte sur les tissus est que le niveau d'énergie soit au dessus d'un certain seuil pour répondre à la nécessité d'une ressource suffisante en énergie pour la maintenance du tissu. Le cycle de division au cours duquel cette contrainte n'est pas respectée peut être considéré comme un seuil critique au bout duquel les besoins énergétiques des cellules ne sont plus satisfaits. On peut dire alors que le tissu a atteint ses limites. Autrement, pour lui permettre de poursuivre sa croissance, il faudrait soit lui apporter un supplément d'énergie en dehors de sa consommation normale, soit le débarrasser d'un certain nombre de cellules. Exemple de contrainte : considérer que lorsque le niveau d'énergie ne permet plus de maintenir 50% des cellules du tissu, celui-ci n'est plus viable.

#### Horizon de temps

C'est l'horizon au bout duquel on arrête de faire évoluer et de calculer l'ensemble des tissus viables. Nous l'exprimons en termes de nombre de cycles de division cellulaire.

### 7.2.2 Dynamique

Nous devons simuler la croissance d'un ensemble de tissus à l'aide de leur génome pour en déterminer les évolutions viables. La complexité de ce problème relève du fait que nous soyons en multivoque contrairement au calcul classique de noyau de viabilité où on fait évoluer des points du plan. Dans le cadre du calcul de noyau de viabilité de tissus, un état est un ensemble de

points représentant les cellules du tissu et son évolution est réalisée en faisant évoluer tous ces points pour un certain horizon de temps. A chaque cycle  $t$ , c'est l'ensemble des tissus que compte le noyau de viabilité courant ( $Viab_t$ ) qu'il faut faire évoluer pour calculer le noyau du cycle suivant ( $Viab_{t+1}$ ). Ce qui pose une complexité au niveau algorithmique et pour la visualisation. Nous avons choisi un stockage persistant des états pour permettre, si besoin, de reprendre un calcul à partir d'un noyau précédemment calculé. Les tissus sont donc lus et modifiés directement à partir de fichiers.

Le pas de temps dans le calcul du noyau de viabilité correspond au temps nécessaire pour parcourir l'espace de tissus, choisir chaque tissu, le faire évoluer en parcourant ses cellules et en leur appliquant chacune une action. Ce calcul est moins coûteux que le calcul d'ensembles atteignables où nous faisons évoluer un tissu en parcourant ses cellules et en leur appliquant chacune toutes les actions possibles. Donc nous sommes passés d'une croissance exponentielle du nombre de tissus en fonction du nombre de cellules à une croissance linéaire en fonction du nombre de cycles.

### 7.2.3 Algorithme

Nous décrivons les étapes de l'algorithme à la figure 7.17. Un vecteur

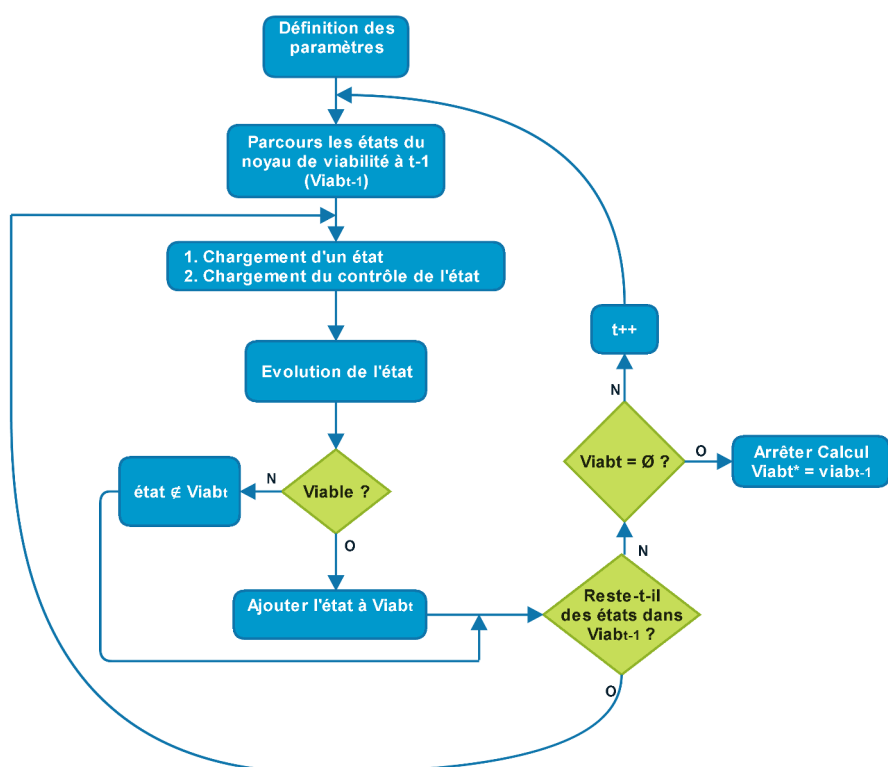


FIGURE 7.17 – Algorithme du calcul du noyau de viabilité de tissus.

identifie le nom des fichiers définissant les tissus de l'espace d'état. Ainsi, tant que le nombre de cycles n'est pas atteint :

- Parcourir le vecteur pour charger le fichier correspondant au tissu à faire évoluer.
- Simuler le tissu. Si son niveau d'énergie respecte les contraintes, nous l'ajoutons dans le noyau de viabilité courant. Un vecteur contient les noms des tissu viables. Si les contraintes ne sont pas respectées, il est enlevé du noyau de viabilité et un autre tissu est choisi.
- Si nous avons fini de parcourir l'espace d'état, cela veut dire que nous avons fait évoluer tous les tissus d'un cycle de division. Dans ce cas, nous vidons le vecteur de tissus pour y transvaser le contenu du vecteur des tissus viables. Enfin, nous incrémentons le nombre de cycles.
- Nous arrêtons le calcul du noyau de viabilité dans 3 cas :
  1. Nous avons atteint le nombre de cycles définissant l'horizon de temps. Le noyau de viabilité est le noyau calculé au cycle de division courant.
  2. Le noyau de viabilité reste invariable entre deux cycles de division suffisamment éloignés.
  3. Le noyau de viabilité courant calculé est vide. Dans ce cas, le noyau de viabilité est le noyau calculé au cycle de division précédent.

**1. Initialisation**

$$Viab_0 = \{L_0\}, t = 0$$

**2. Boucle**

$$Viab_{t+1} = \{L_t \in Viab_t \mid E(L_{t+1}) > E^* \text{ énergie de maintenance}\}, \\ t = t + 1$$

**3. Condition d'arrêt**

- $t = t^*$  (l'horizon de temps) ou
- $Viab_t = \emptyset$

### 7.3 Résultat de l'algorithme de viabilité

L'implémentation de l'algorithme est donnée en annexe C.

Nous avons calculé le noyau de viabilité à différents horizons de temps :

- à 10 cycles, son volume est 1013 (voir figure 7.18),
- à 100 cycles, son volume est 225 (voir figure 7.19),
- à 1.000 cycles, son volume est 70 (voir figure 7.21),
- à 10.000 cycles, son volume est 5 (voir figure 7.22).

Les 5 tissus de  $Viab_{10.000}$  (voir figure 7.23) sont ceux qui peuvent maintenir un niveau d'énergie capable de leur assurer 10.000 cycles de division. Lors du calcul de noyau de viabilité, les jeux de valeurs sur le paramètre d'énergie

### 7.3. RÉSULTAT DE L'ALGORITHME DE VIABILITÉ

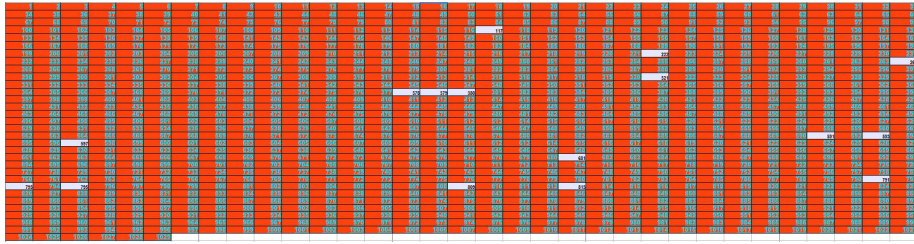


FIGURE 7.18 – L'espace d'états est représenté en matrice par les labels des 1029 tissus. Les états appartenant au noyau de viabilité sont en rouge et ils sont 1013. Ceux qui n'ont pas respecté les contraintes de viabilité sont en gris. Ce sont les tissus qui n'ont pas pu maintenir un niveau d'énergie suffisant pour continuer à croître au delà de 10 cycles de division.

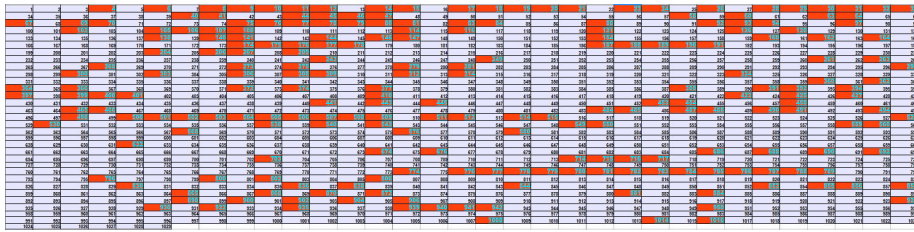


FIGURE 7.19 – Lorsque l'horizon de temps est porté à 100 cycles, on constate que le volume du noyau de viabilité s'est fortement rétréci de 78%. Ce résultat se traduit ainsi : seul 22% des tissus à 16 cellules sont capables de maintenir un niveau d'énergie convenable capable d'assurer 100 cycles de division.

Entre l'horizon de temps 100 et 200, le volume du noyau de viabilité n'a varié que très peu, 2% seulement avec un volume de 220 pour  $Viab_{200}$  (voir figure 7.20).

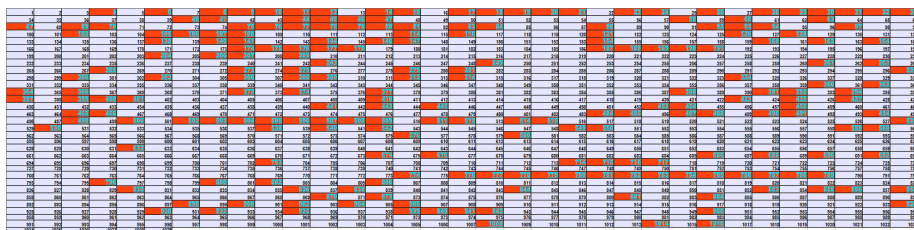


FIGURE 7.20 –  $Viab_{200}$  avec un volume de 220, légèrement plus petit que  $Viab_{100}$  (225).

maximale ont montré qu'il existe pour chacun des 5 tissus de  $Viab_{10,000}$  une valeur de  $E_{ma}$  (voir tableau 7.3) à partir de laquelle, ils convergent vers une forme stable (voir figure 7.24) et qui reste indéfiniment dans le noyau de

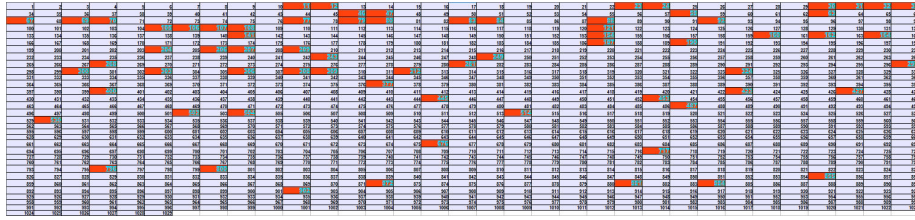


FIGURE 7.21 – Entre l’horizon de temps 10 et 1000, le volume du noyau de viabilité s’est rétréci de 69%. On peut conclure que seuls 7% des tissus à 16 cellules sont capables de maintenir un niveau d’énergie capable d’assurer 1000 cycles de division.

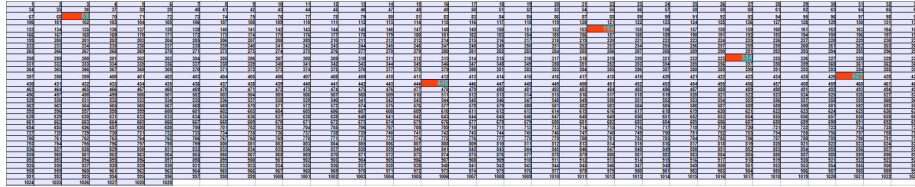


FIGURE 7.22 –  $Viab_{10,000}$ , son volume est 5.

viabilité quel que soit l’horizon de temps.

Dans un système dynamique, lorsqu’un changement mineur d’un paramètre produit un changement majeur dans l’organisation du système, on parle de bifurcation. Soit l’évolution  $x' = f(x, u)$ ,  $u$  est le paramètre contrôlant la bifurcation. On dit qu’il y a bifurcation en  $u_0$ , si en une valeur de  $u$  arbitrairement proche de  $u_0$ , il existe une dynamique topologiquement non-équivalente à celle en  $u_0$ . Dans le cas de ce système que nous étudions,  $E_{ma}$  est un paramètre de bifurcation.

$Id$ Tissu	$E_{ma} \geq$	Cycle de convergence
69	0.079500	105
154	0.078700	70
324	0.077900	13
427	0.050200	33
445	0.061654	68

TABLE 7.3 – Les 5 tissus et les valeurs de  $E_{ma}$  qui garantissent une évolution convergente à un certain nombre de cycles. L’évolution de cette forme reste ensuite perpétuellement viable à tout horizon de temps.

De ce fait, lorsque  $E_{ma} < 0.0502$ ,  $Viab_{33} = \emptyset$ . De même, il existe une valeur de  $E_{mi}$  garantissant une évolution convergente et perpétuelle qui reste indéfiniment dans le noyau de viabilité. En effet, si  $E_{mi} > 0.020885$ ,  $Viab_5 =$

### 7.3. RÉSULTAT DE L'ALGORITHME DE VIABILITÉ

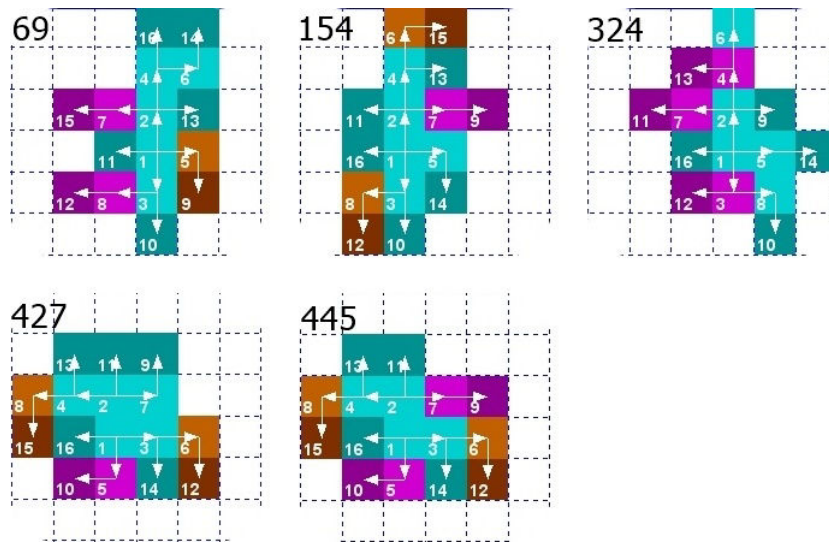


FIGURE 7.23 – Les 5 tissus dans  $Viab_{10,000}$ .

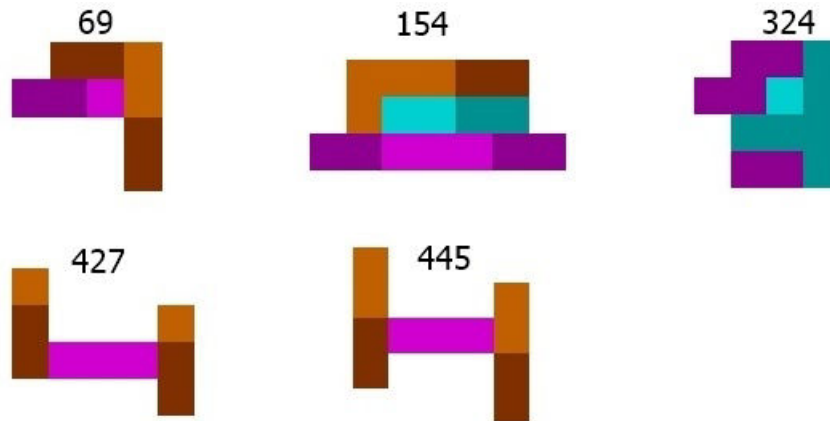


FIGURE 7.24 – Les formes cibles vers lesquelles convergent les 5 tissus pour une certaine valeur de  $E_{ma}$  garantissant une évolution perpétuelle qui reste indéfiniment dans le noyau de viabilité.

$\emptyset$  (voir tableau 7.4).

Pour chacun de ces 5 tissus, il existe aussi un niveau de contraintes, tel que si on est au-delà, leur évolution sort du noyau de viabilité à l'horizon de temps correspondant à leur cycle de convergence. Par contre, si on est en deçà de ce niveau de contraintes, les tissus retrouvent une évolution convergente et perpétuelle (voir tableau 7.5).

Pour étudier l'évolution convergente et perpétuelle de ces 5 tissus, nous

<i>Id Tissu</i>	$E_{mi} \leq$	<i>Cycle de convergence</i>
69	0.011646	141
154	0.020885	5
324	0.010256	77
427	0.019584	42

TABLE 7.4 – Les 5 tissus et les valeurs de  $E_{mi}$  qui garantissent une évolution convergente à un certain nombre de cycles. L'évolution de cette forme reste ensuite perpétuellement viable à tout horizon de temps.

avons retracé les variations de leur forme au cours des 10.000 cycles. Nous avons relevé que lorsque ces tissus ont atteint leur cycle de convergence, ils évoluent de manière périodique en passant par des formes spécifiques et reviennent à leur forme cible à la fin de cette période d'évolution. Dans la nature, nous avons des organismes dont le fonctionnement reflète ce mécanisme. Par exemple, le *Nutricula de turritopsis* est un organisme vivant qui a un cycle d'évolution faisant qu'elle revient en permanence en arrière et ne meurt qu'à la faveur d'une captation par un prédateur. Les évolutions périodiques des 5 tissus peuvent être observées de la figure 7.25 à la figure 7.29.

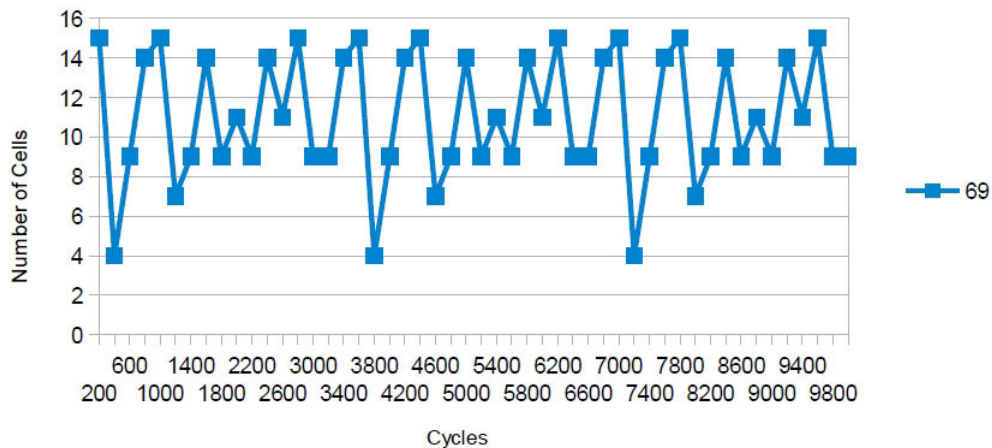


FIGURE 7.25 – Période d'évolution de 3400 cycles. Nous pouvons observer que le tissu passe par les même formes entre deux périodes distants de 3400 cycles avec des phases de croissance et de décroissance, puis retrouve la forme cible.

L'évolution périodique entre les cycles est une particularité des 5 tissus révélés par  $Viab_{10,000}$ . Si nous prenons un autre tissu dans l'ensemble, nous



### 7.3. RÉSULTAT DE L'ALGORITHME DE VIABILITÉ

<i>Id Tissu</i>	<i>C &lt;</i>	<i>Cycle de convergence</i>
69	93.974%	43
154	112.304%	11
324	63.419%	16
427	181.297%	34
445	215.976%	87

TABLE 7.5 – Les 5 tissus et leur niveau de contraintes qui garantit une évolution convergente à un certain nombre de cycles. L'évolution de cette forme reste ensuite perpétuellement viable à tout horizon de temps. Le niveau de contraintes est en terme de pourcentage de l'énergie nécessaire pour que toutes les cellules du tissu réalisent soit une maintenance soit une division. On voit que pour Tissu 324, dès que nous exigeons, après chaque cycle de division, qu'il dispose de 63.42% de l'énergie nécessaire pour maintenir ou diviser toutes ses cellules au prochain cycle, sa croissance s'arrête au 16ème cycle de division. Tandis que pour d'autres comme Tissu 445, nous pouvons exiger un niveau de contraintes beaucoup plus élevé, ils parviendront quand même à assurer leur évolution. Ainsi, si on fixe le niveau de contraintes à 215.977%,  $Viab_{87} = \emptyset$ , plus aucun tissu ne satisfera les contraintes pour 87 cycles de divisions.

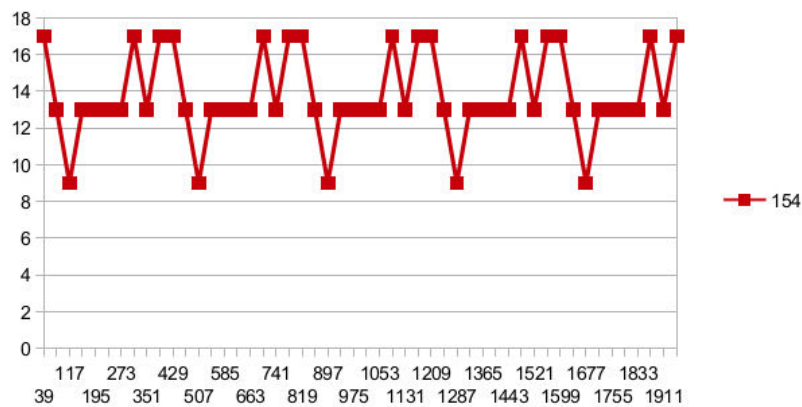


FIGURE 7.26 – Période d'évolution de 390 cycles.

constatons qu'il n'a pas cette caractéristique. Par exemple, nous avons représenté à la figure 7.30, la variation des formes du tissu 249 à travers les cycles et il n'y a aucune périodicité.



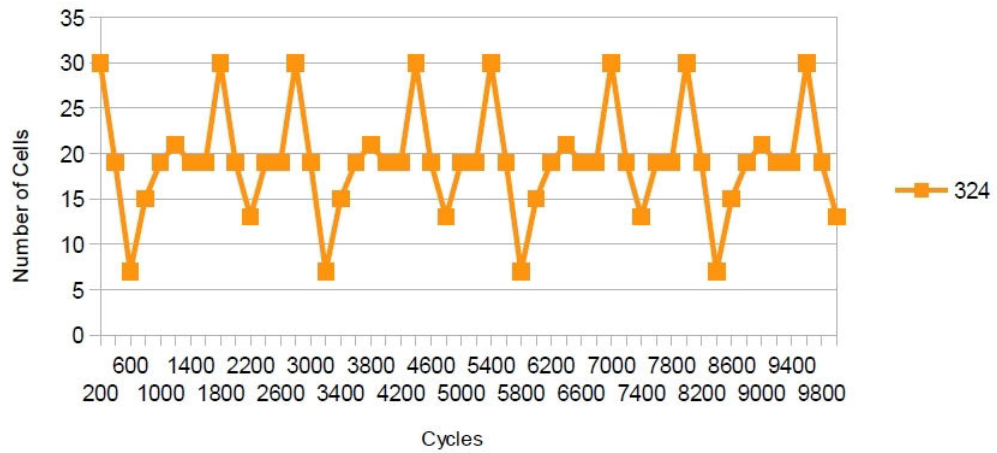


FIGURE 7.27 – Période d'évolution de 2600 cycles.

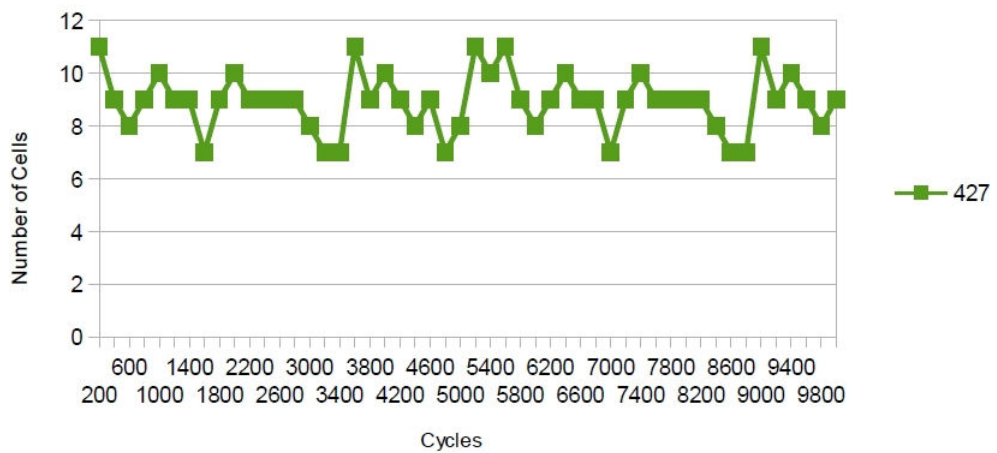


FIGURE 7.28 – Période d'évolution de 5400 cycles.

## 7.4 Généralisation de l'algorithme de viabilité

Dans le calcul des noyaux de viabilité présenté, l'évolution des états est effectué avec le contrôle qui est associé à l'état. Si la dynamique résultante ne respecte pas les contraintes, alors l'état sort du noyau de viabilité (cas d'une unique dynamique). Cependant, le cas le plus général du calcul du noyau de viabilité est de considérer pour chaque état, l'ensemble des évolutions possibles. Cela revient à appliquer à l'état l'ensemble des contrôles possibles (cas de multiples dynamiques). Même si le génome qui détermine la croissance du tissu est intégré aux cellules a priori, il reste ouvert grâce à son dernier gène qui est incomplet et qui permet aux cellules de s'adapter

#### 7.4. GÉNÉRALISATION DE L'ALGORITHME DE VIABILITÉ

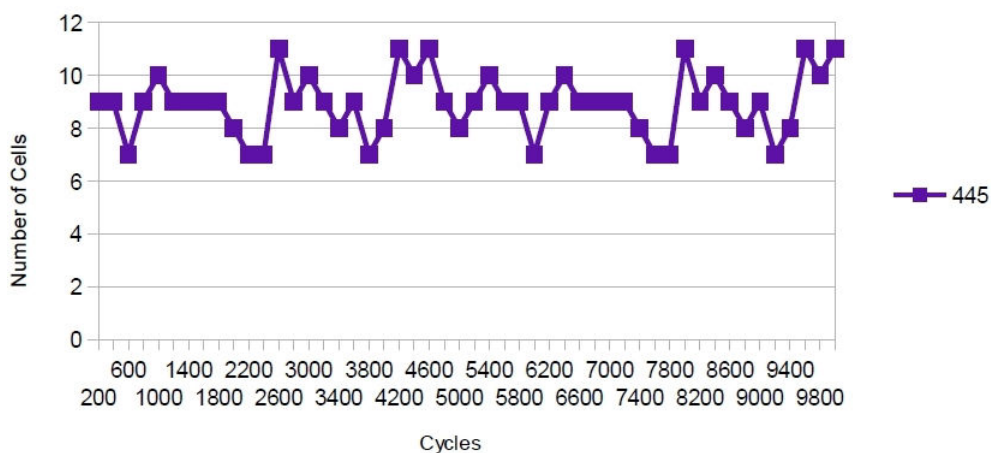


FIGURE 7.29 – Période d'évolution de 5400 cycles.

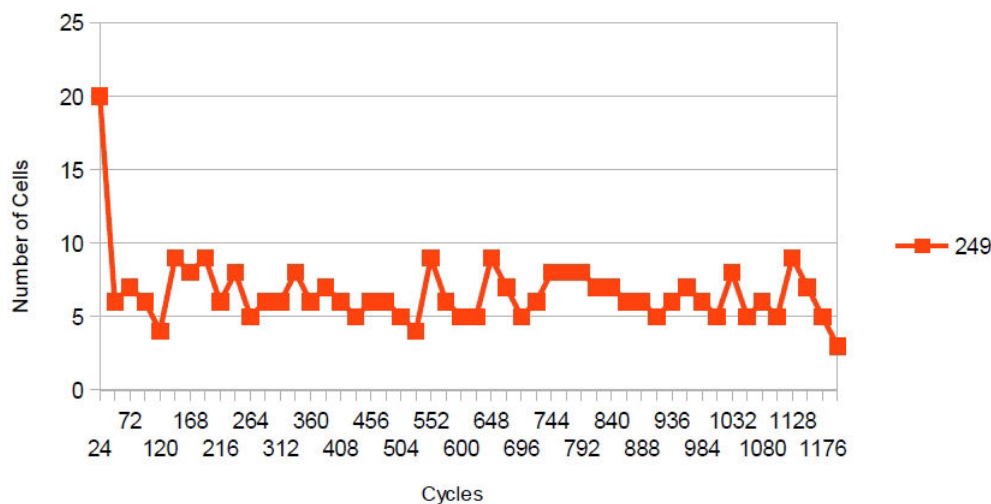


FIGURE 7.30 – Variation des formes du Tissu 249. Nous n'observons aucune périodicité sur les 10.000 cycles et même au-delà.

aux contraintes de développement du tissu. En effet, les tissus en évoluant gardent les mêmes gènes acquis aux premiers stades de division de la première cellule (4 premiers cycles de division). Cependant, lorsque les contraintes de viabilité ne sont plus respectées (crise de viabilité), le génome des cellules est enrichi sans acquisition de nouveaux gènes. Le dernier gène du génome est complété avec toutes les combinaisons possible des actions génétiques manquantes (émergence de nouveaux régulons). L'objectif est de ramener le tissu dans les contraintes de viabilité.

La généralisation du calcul du noyau de viabilité consiste à chercher et à appliquer tous les contrôles possibles dans le but de trouver une dynamique viable à l'état. Si c'est le cas, l'état est conservé dans le noyau de viabilité avec ce nouveau génome doté d'un complément génétique. S'il n'y a par contre aucun complément génétique qui peut l'y ramener, il est enlevé du noyau. L'algorithme représenté à la figure 7.31 est le suivant :

- Nous récupérons le dernier gène du génome
- Ensuite, nous identifions toutes les actions génétiques manquantes
- Pour avoir de façon exhaustive tous les compléments génétiques possibles, nous faisons des tirages avec ordre et sans répétition dans la liste des actions manquantes. Le nombre de tirages est déterminé par le nombre d'actions manquantes. Par exemple, si le gène à compléter ne comporte que l'action génétique 4. Alors les actions manquantes sont 1, 2 et 3. Donc, nous allons procéder à trois tirages avec ordre et sans répétition, ce qui donne 15 compléments génétiques (voir figure 7.32).
- Ainsi, en faisant évoluer un tissu, si la dynamique n'est pas viable, nous reprenons la dynamique en modifiant le génome avec l'ajout d'un complément génétique. Tant qu'elle n'est pas viable, nous continuons à tester d'autres compléments génétiques, jusqu'à ce que la dynamique soit viable ou que nous n'ayons plus de compléments génétiques à tester.
- Dès qu'il y a une dynamique viable, on considère que l'état appartient au noyau de viabilité. Par contre, si toutes les dynamiques sortent de l'espace des contraintes alors l'état n'appartient pas au noyau de viabilité.

Cette généralisation va naturellement augmenter le volume des noyaux de viabilité calculés. En outre, nous avons au niveau de la simulation un coût supplémentaire engendré par la recherche d'une évolution viable en testant tous les compléments génétiques.

L'implémentation est donnée en annexe D.

Nous présentons les nouveaux noyaux de viabilité calculés aux horizons de temps 10, 100, 1000 et 10.000 cycles. Les résultats ont montré un enrichissement des noyaux de viabilité avec un volume plus important du fait qu'à chaque horizon de temps, pour chaque état, toutes les dynamiques possibles sont tentées avant d'exclure l'état du noyau de viabilité. Et pour certains états à certains horizons de temps, les tentatives ont abouti à une dynamique viable.

- à 10 cycles, son volume est 1025 (voir figure 7.33),
- à 100 cycles, son volume est 402 (voir figure 7.34),
- à 1.000 cycles, son volume est 120 (voir figure 7.35).
- à 10.000 cycles, le noyau de viabilité ne change pas par rapport à la

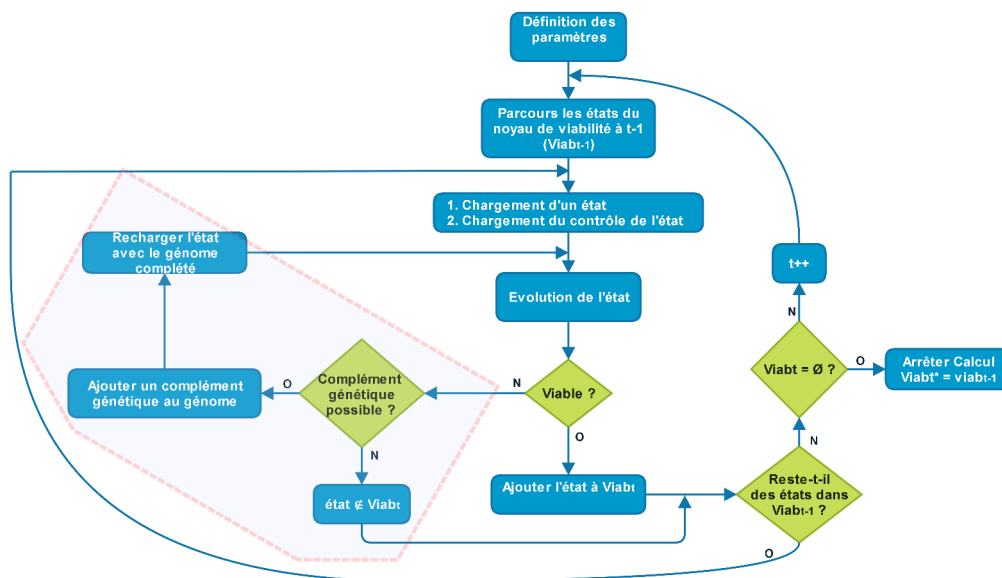


FIGURE 7.31 – Algorithme du calcul du noyau de viabilité avec possibilité de tester plusieurs dynamiques de l'état. Par rapport à la version précédente de l'algorithme, nous avons encadré les étapes rajoutées.

version précédente de l'algorithme.

Nous établissons une comparaison des volumes des noyaux de viabilité entre un calcul avec une seule dynamique possible pour chaque état et un calcul avec une possibilité de tester plusieurs dynamique (voir figure 7.36).

Le volume des noyaux de viabilité n'est pas seulement influencé par l'espace des contrôles. Nous avons élevé les exigences sur les contraintes à 90% et le volume de  $Viab_{10}$  est descendu à 1010. Donc, 15 tissus ne satisfaisant plus aux nouvelles contraintes ont été exclus du noyau. Ensuite, nous avons de même baissé les contraintes à 10 et le volume de  $Viab_{100}$  est monté à 563. Donc, 161 tissus satisfont désormais aux nouvelles contraintes. En outre, en faisant varier les seuils d'énergie, nous pouvons aussi observer des différences dans les volumes des noyaux précédemment calculés. Nous pouvons observer déjà l'influence de la variation des seuils d'énergie rien que sur les morphologies des tissus. Sur la figure 7.37, nous montrons les formes du tissu 69 à 10 cycles de division pour différentes valeurs de  $E_{ma}$ .

## Conclusion

Dans le cadre du calcul des ensembles atteignables et du noyau de viabilité, nous nous sommes principalement confrontés aux difficultés liées à

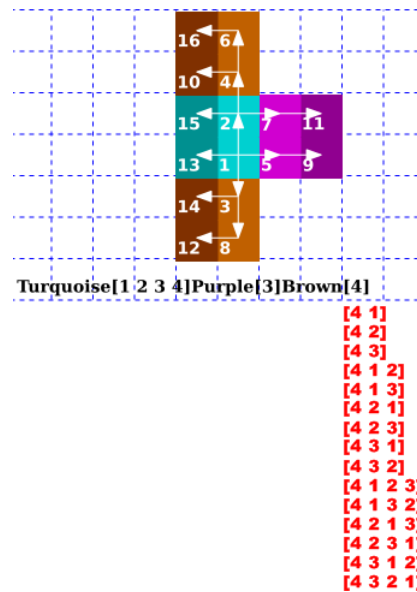


FIGURE 7.32 – Lors du calcul de  $Viab_9$ , l'évolution du tissu 222 avec son génome initial n'a pas respecté les contraintes, alors le programme a créé, ajouté au génome et testé tous les 15 compléments génétiques sans qu'aucun ne permette une évolution viable. Alors, il supprime le tissu du noyau de viabilité.

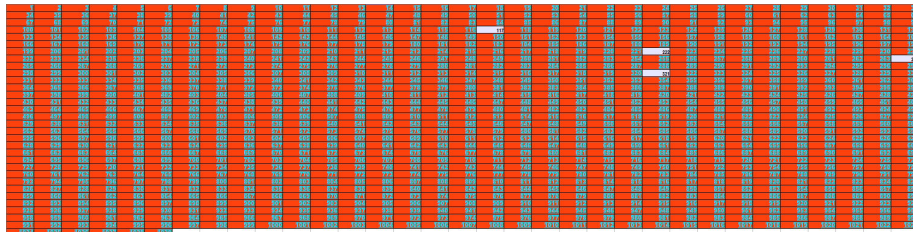


FIGURE 7.33 –  $Viab_{10}$  de volume 1025. Donc, la généralisation a enrichi le noyau de 13 états.

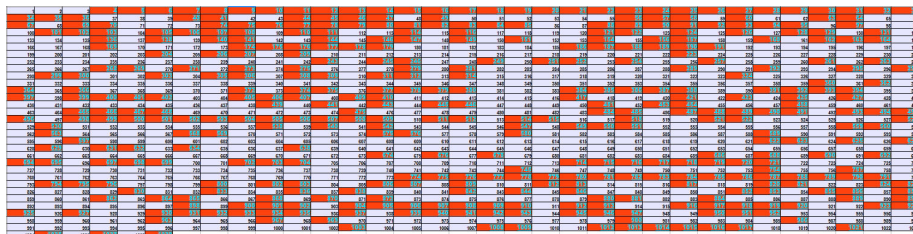


FIGURE 7.34 – Lorsque l'horizon de temps est porté à 100, le volume du noyau de viabilité est de 402. Donc il s'est sensiblement élargi de 78%.

## 7.4. GÉNÉRALISATION DE L'ALGORITHME DE VIABILITÉ

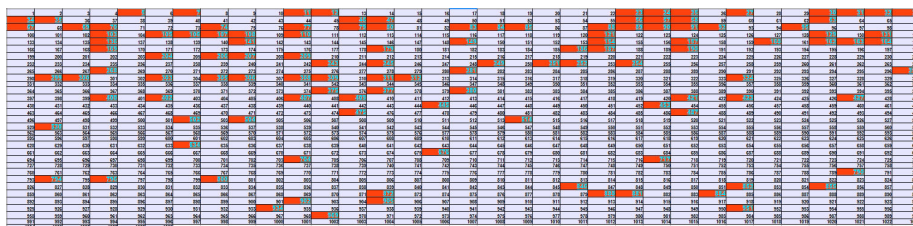


FIGURE 7.35 –  $Viab_{1000}$  de volume 120 a enregistré un élargissement considérable de 71%.

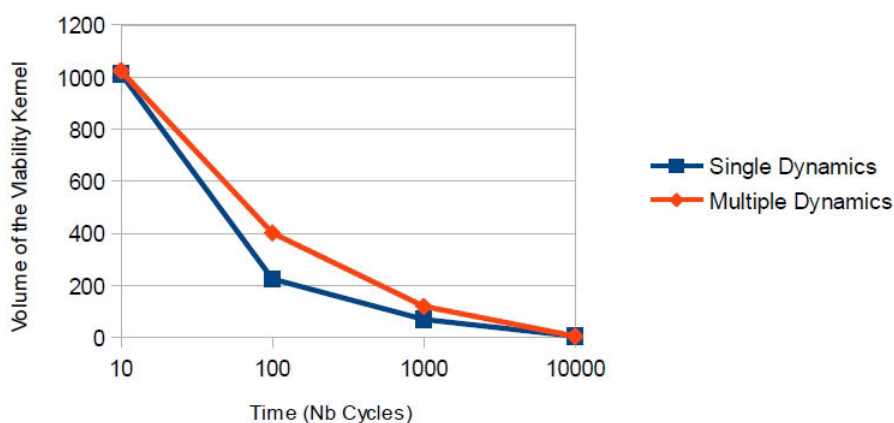


FIGURE 7.36 – Le volume du noyau de viabilité en fonction des types de dynamiques unique ou multiples autorisées. On voit bien que la généralisation de l'algorithme avec possibilité de dynamiques multiples augmente le volume sur tous les cycles.

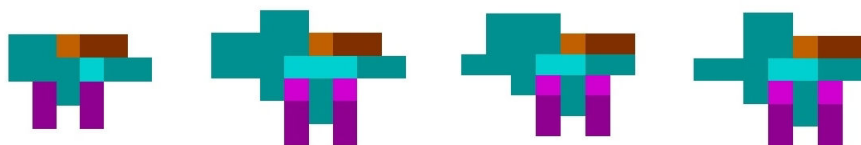


FIGURE 7.37 –  $E_{ma}$  est fixé successivement à 0.06, 0.07, 0.08 et 0.09 pour voir l'influence sur les formes du tissu à 10 cycles de division.

la représentation et au parcours des formes comme ensemble mathématique. Cependant, les expérimentations développées dans ce chapitre et les résultats obtenus nous ont permis d'ouvrir de nouvelles perspectives pour l'application de cette théorie et surtout de valider notre modèle. Nous allons poursuivre ces expérimentations en viabilité par un autre concept essentiel dans cette théorie à savoir le bassin de capture.



## Chapitre 8

# Bassin de capture

### Résumé

L'application de la viabilité aux systèmes évolutionnaires ne consiste pas seulement à trouver les états initiaux d'où part une évolution viable. Elle vise également à trouver des correspondances de régulation permettant de capturer un état. Ces correspondances sont essentielles car elles permettent d'associer, à chaque état initial, l'ensemble des commandes ou régulateurs qui gouvernent son évolution afin d'atteindre une cible. Dans ce chapitre, nous allons calculer des bassins de capture de formes cibles grâce à la morphogénèse rétrograde de tissu consistant à enlever successivement les cellules du tissu (apoptose) pour recréer tous ses précédents états.

### 8.1 États antérieurs de tissus

L'apoptose est une mort cellulaire génétiquement programmée qui se produit au cours de l'embryogenèse, et ensuite durant la métamorphose [Nagata, 1997]. Elle est impliquée dans l'acquisition de forme des organismes vivants de l'œuf à l'adulte. Au cours de l'embryogenèse, l'œuf fécondé produit des milliards de cellules, par suite de divisions cellulaires et de différenciations, pour aboutir à la forme de l'organisme. Ces mécanismes se poursuivent après la naissance jusqu'à la maturation grâce à des processus de métamorphose. Et même chez les adultes, les cellules sénescents meurent et sont remplacées par de nouvelles cellules, tout en maintenant la forme globale de l'organisme. Il existe deux modes connus pour déclencher l'apoptose :

1. de graves dommages ou stress de la cellule initient une voie intracellulaire,
2. des signaux extrinsèques induisent la stimulation des récepteurs à la surface cellulaire [Schleich and Lavrik, 2013].

L'apoptose est un mécanisme crucial pour maintenir la vie à travers la croissance, l'homéostasie et autopoïèse. Un exposé détaillé de l'influence des cel-



lules apoptotiques sur l’embryogenèse, la métamorphose, et le maintien de la forme a été fait par [Suzanne and Steller, 2013]. Des défaillances dans le mécanisme d’apoptose peut entraîner des dysfonctionnements graves pouvant aboutir à des pathologies telles que le cancer. De plus, l’apoptose des cellules infectées peut limiter la production et la dissémination de virus.

L’étude de l’apoptose en biologie systémique et la modélisation *in silico* dans ce domaine sont principalement axées sur les voies de signalisation initiant le mécanisme. Ainsi, de nombreux modèles mathématiques et informatiques ont été développés pour rendre compte de ce système complexe de communication cellulaire et d’interactions moléculaires. Par exemple, un modèle mathématique basé sur la méthode Monte Carlo a été conçu par [Raychaudhuri et al., 2008] pour simuler la stochasticité inhérente des réactions dans les voies de signalisation complexes. De même, [Apte et al., 2010] ont simulé avec un AC deux stratégies anti-cancer modulant une protéine transmembranaire appartenant à la famille des facteurs de nécrose tumorale. La modélisation orientée-agent est une autre approche où chaque composant du modèle est représenté par un agent avec des comportements basés sur ses fonctions biologiques [Schleich and Lavrik, 2013].

Nos travaux vont se situer au niveau cellulaire et ne s’apesantiront pas sur les facteurs qui conduisent à l’apoptose. Bien que les approches de modélisation présentées précédemment contribuent de manière significative à la compréhension des voies de signalisation apoptotiques, nous nous intéressons à l’émergence de formes plutôt qu’aux processus biochimiques. Ainsi, notre objectif est de mettre en évidence les effets et l’importance de l’apoptose dans le tissu et plus loin sur ses propriétés. Pour un tissu donné, nous allons pouvoir générer ses états précédents et les correspondances de régulation qui ont permis sa génération à partir de ces états. Enlever successivement des cellules d’un tissu dans une séquence ordonnée aboutit à l’un de ses précédents états. Ce processus, que nous appellerons “morphogenèse rétrograde” par opposition à la “morphogenèse progressive”, donne une image des différents chemins de développement du tissu dont chacun définit une manière unique de le reconstruire étape par étape. La morphogenèse progressive est donnée par la séquence inverse où les cellules sont remises par division cellulaire à partir des états antérieurs vers le tissu initial. Comme les cellules peuvent être ajoutées à un système par prolifération, elles peuvent en être enlevées par la mort [Davies, 2013b]. Pour un tissu donné, générer ces états requiert d’établir un système d’évolution d’ensembles de formes dont la dynamique est composée, d’une part, par un mécanisme de morphogenèse rétrograde, et d’autre part, par un mécanisme de morphogenèse progressive.

Soit  $L_t$ , l’état d’un tissu après  $t$  divisions cellulaires, nous allons générer les ensembles  $S_1, S_2, S_3, \dots, S_t$  contenant respectivement tous les états possibles de  $L$  après  $1, 2, 3, \dots, t$  apoptoses cellulaires à partir de  $L_t$ . Un état  $L_i(n) \in S_n$  est défini par une paire unique contenant, d’une part, une séquence ordonnée de  $n$  apoptoses entre  $L_t$  et  $L_i(n)$ , et d’autre part, par une

séquence ordonnée de  $n$  proliférations indiquant un chemin d'évolution possible entre  $L_i(n)$  et  $L_t$ .

## 8.2 Algorithme du bassin de capture

Le calcul du bassin de capture est une méthode largement utilisée dans le domaine de la navigation de robots mobiles. [Spiteri et al., 2000] considèrent que l'utilisation de la programmation par contraintes comme langage de spécification en robotique renvoie à un problème de viabilité d'un système de contrôle. Ils proposent une méthode en 3 étapes pour la solution numérique à de tels problèmes :

1. ils font une discrétisation du système contrôlé décrit par des équations différentielles,
2. ils appliquent un contrôle local au système en minimisant une fonction barrière logarithmique,
3. ils mettent en œuvre une planification locale pour améliorer la robustesse de la stratégie de solution basée sur la viabilité.

Cette méthode leur assure un temps de calcul 100 fois plus rapide que celui des méthodes classiques.

Dans la gestion d'actifs en finance, [Pujal and Saint-Pierre, 2004] ont réécrit le problème de l'évaluation des options sous la forme d'un problème de capture viable d'une cible en environnement incertain. L'intérêt de cette approche est de disposer de méthodes numériques permettant d'évaluer des contrats lorsqu'il n'est plus possible de le faire avec des formules explicites. L'algorithme du bassin de capture développé a permis d'obtenir non seulement les fonctions d'évaluation mais surtout de construire des stratégies de couverture garantie.

Nous présentons ci-après l'algorithme du bassin de capture que nous avons implémenté pour créer les ensembles  $S_n$  contenant les états et les correspondances de régulation capturant la cible  $L_t$  en temps fini (voir figure 8.1).

**1. Initialisation**

$S_n = \emptyset, \forall n \in [0, t]$ , tous les ensembles sont vides initialement,  $L_t$  est le tissu initial, la cible à capturer, il compose lui seul l'ensemble de départ  $S_0$ , l'ensemble des états possible de  $L_t$  après 0 apoptose.

$$S_0 = S_0 \cup L_t \text{ et } n = 0$$

**2. Itération**

Pour  $i = 0 \rightarrow \text{card}(S_n) - 1$

$\forall L_i(n) \in S_n, \forall$  paire de cellules  $(x, x') \in L_i(n)$ , s'il existe  $d \in \mathcal{A}$

tel que :

- $\psi(L_i(n), x, x', d)$  est connexe,
- $\psi(L_i(n), x, x', d)$  n'est pas redondant dans  $S_{n+1}$ ,
- et qu'il existe un chemin d'évolution entre  $\psi(L_i(n), x, x', d)$  et  $L_t$

**Remarque :**  $\psi(L_i(n), x, x', d)$  représente le tissu  $L_i(n)$  après apoptose de la cellule  $x$  après déjà  $n$  précédentes apoptoses, où  $x$  est le résultat de la transition de  $x'$  avec l'action génétique  $d$  ( $x' + d = x$ ). L'apoptose de  $x$  est enregistrée dans l'état courant et  $x'$  comme la régénératrice correspondante.

$$S_{n+1} \leftarrow \psi(L_i(n), x, x', d)$$

$$n = n + 1$$

**3. Arrêt**

L'algorithme s'arrête lorsque :

$$n + 1 = t$$

Quand opère la morphogenèse rétrograde, il y a une expression de statut dans le tissu pour identifier les cellules. Les statuts possibles de cellule que nous avons définis sont : sénescents, morts et régénérateurs. Au début de chaque cycle d'apoptose cellulaire dont la durée correspond au temps nécessaire pour que toutes les cellules changent de statut, les cellules sont marquées "sénescents". Quand un événement apoptotique se produit, la cellule morte est marquée "mort" tandis que la ou les cellules qui peuvent la créer par transition sont marquées "régénérateur". Le changement de statut n'est possible qu'une seule fois dans un cycle. C'est-à-dire qu'une cellule ne peut pas être régénératrice plus d'une fois. De même, une cellule ne peut pas être régénératrice puis sénescents ou morte. Nous avons défini une couleur pour chaque statut de cellule :

- sénescents : verte
- mort : bleue
- régénérateur : rouge

Nous adoptons toujours comme formalisme un AC dont les éléments re-

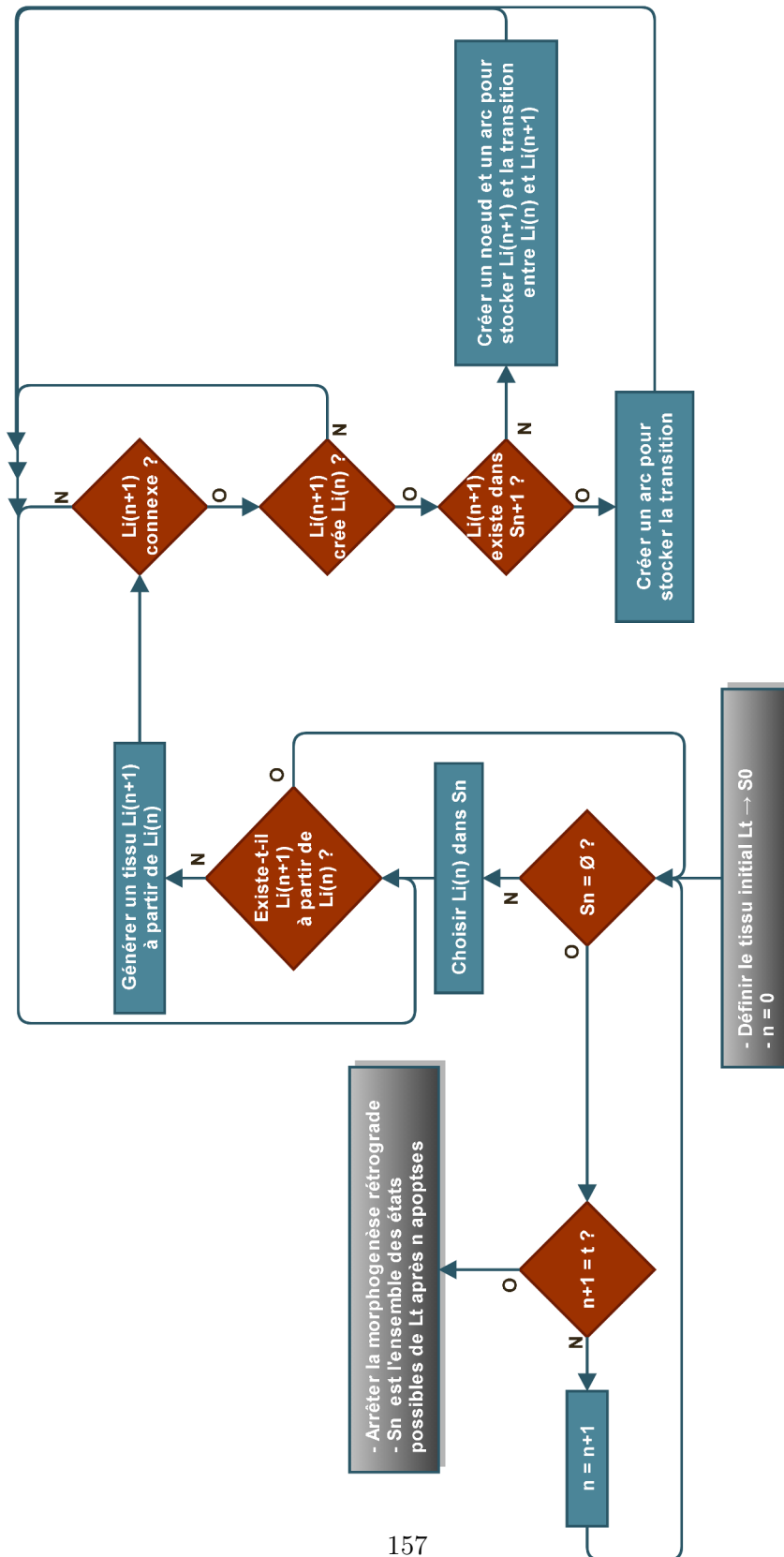


FIGURE 8.1 – L’algorithme de morphogenèse rétrograde permettant de calculer le bassin de capture contenant les états et leur régulons pour capturer une forme cible en temps fini.

présentent nos cellules virtuelles. L'état de chaque élément de l'automate est identifié par un vecteur d'état ayant deux composantes : occupation et statut. Ce vecteur d'états va changer au fur et à mesure des itérations de l'algorithme en fonction des transitions cellulaires.

La structure de données adoptée pour l'implémentation de cet algorithme est `Boost Graph`. Les séquences de morphogenèse rétrograde et progressive (règles successivement appliquées par les éléments de l'automate) sont enregistrées dans les arcs du graphe. Les nœuds stockent les formes des tissus (configurations successives de l'automate).

### 8.3 Résultats de l'algorithme du bassin de capture

Comme nous nous intéressons aux premiers stades de la morphogenèse, nous prenons comme cibles des tissus de quelques paires de cellules. Par ailleurs, à l'image du calcul des ensembles atteignables où nous avons construit et traité de vastes ensembles de formes qui croissent de manière asymptotique, ici aussi, nous sommes face à un problème combinatoire. La morphogenèse rétrograde est appliquée aux tissus générés par le calcul des ensembles atteignables et présente donc les mêmes caractéristiques en terme de coût en ressources.

Nous montrons dans la figure 8.2, le résultat de l'application de l'algorithme du bassin de capture sur un tissu de 4 cellules de forme carrée ( $L$ ). Nous avons calculé  $S_2$  et son cardinal est 8. Nous l'avons choisi en illustration pour des raisons de lisibilité, afin de montrer distinctement la cellule qui a été supprimée au cours de la morphogenèse rétrograde et quelle cellule va la régénérer au cours de la morphogenèse progressive. D'après la théorie de la viabilité, ces 8 tissus sont le bassin de capture de  $L$  dans l'espace d'états de tous les tissus à 2 cellules. C'est-à-dire ce sont les tissus à 2 cellules à partir desquels il est possible d'obtenir  $L$  et qui ont des formes restant dans le domaine de viabilité de tissus. La contrainte d'un tissu viable est que sa forme reste connexe après chaque transition inverse (apoptose).

L'algorithme peut également vérifier si un tissu  $L$  est passé par une forme  $L'$  au cours de son processus de développement. Si tel est le cas, il génère tous les états possibles de forme  $L'$  avec les correspondances de régulations associées permettant de passer de  $L'$  à  $L$ . Cette fonctionnalité souligne l'importance de la mort cellulaire programmée dans la sculpture d'organes. Ainsi, si l'on vise à obtenir un tissu  $B$  à partir d'un tissu  $A$ , notre algorithme fournit les différents moyens existants pour sculpter  $A$ , grâce à l'apoptose, afin d'obtenir  $B$  (voir figure 8.3).

Du point de vue de la viabilité, mettre une cible dans l'espace d'états consiste à poser une contrainte de passage qui va contribuer à réduire la taille du bassin de capture calculé. Sans cette contrainte supplémentaire, la taille du bassin de capture des tissus de 8 cellules à partir desquels il est

### 8.3. RÉSULTATS DE L'ALGORITHME DU BASSIN DE CAPTURE

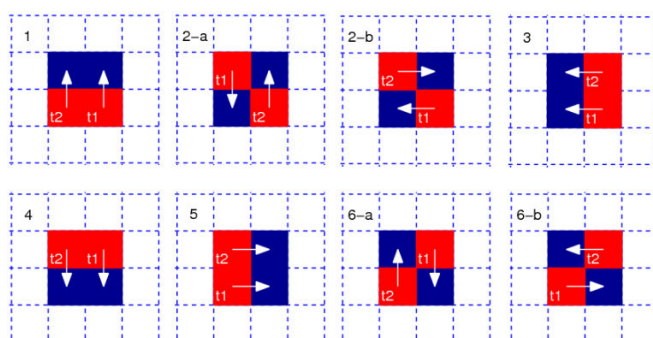


FIGURE 8.2 – Les états du bassin de capture  $S_2$  permettant de capturer en temps fini le tissu de 4 cellules à forme carrée tout en respectant les contraintes de viabilité. Les cellules rouges forment un état possible du tissu initial  $L$  après 2 apoptoses par la morphogenèse rétrograde. Les flèches indiquent les proliférations nécessaires pour créer  $L$  à partir de  $S_2$  par la morphogenèse progressive.

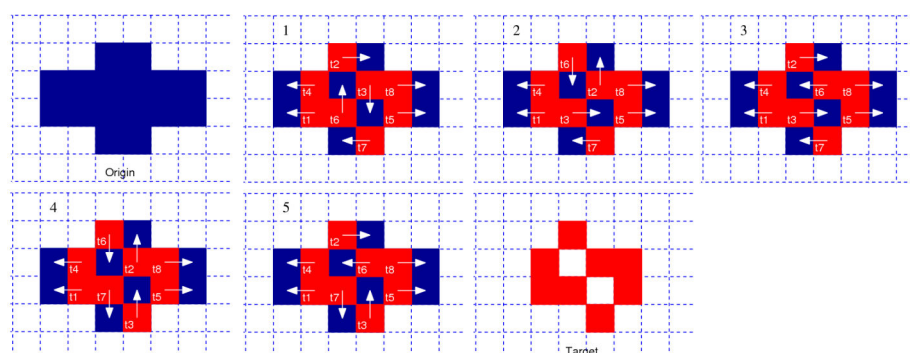


FIGURE 8.3 – Notre algorithme a trouvé que le tissu “Origin” est passé par la forme “Target” au cours de son processus de développement. Il a généré les cinq états associés à “Target” et permettant de créer “Origin”. Chaque état représente un moyen unique de sculpter “Origin” pour obtenir “Target”. Selon [Suzanne and Steller, 2013], pendant le processus d’élimination des tissus interdigitaux, le rôle de l’apoptose peut être comparé à l’œuvre d’un sculpteur de pierre qui façonne la pierre en écaillant progressivement de petits fragments de matière à partir d’un bloc brut, créant ainsi une forme.

possible de créer “Origin” tout en satisfaisant les contraintes de viabilité est de 2004. En raison de la contrainte supplémentaire dans l’espace d’états, cette taille a été considérablement réduite (à 5).

Une application pertinente pourrait être d’en savoir plus sur la façon dont la mort cellulaire programmée sculpte les organes chez les vertébrés. Le développement des mains et des pieds des mammifères est un exemple bien

étudié dans la littérature. Dans ce processus, l'apoptose joue un rôle direct dans la morphogenèse [Davies, 2013b]. En effet, la formation de doigts est le résultat de l'élimination du tissu interdigital par apoptose. Ce mécanisme a été largement étudié par [Hernández-Martínez and Covarrubias, 2011]. Tout comme nous avons défini les principes de notre modèle, les auteurs supposent que la séparation des doigts est possible grâce à une promotion de régression de tissus et une restriction de croissance de tissus. Cependant, ils prennent en compte les composants de la machinerie apoptotique présents dans les zones interdigitales et qui sont censés être à l'origine de ces deux processus. Étant donné que le rôle de ces composants dans l'initiation et l'exécution de l'apoptose est encore inconnu, ils ont étudié les interactions entre les facteurs qui activent l'apoptose dans cette zone interdigitale. Un autre exemple de sculpture de tissus grâce à l'apoptose a été observé par [Manjón et al., 2007] dans la formation des articulations des pattes chez la drosophile. Dans ce processus, il est remarqué qu'une apoptose locale dans un épithélium simple est nécessaire pour pouvoir y créer un pli.

En outre, pour un tissu donné composé de  $2^n$  cellules, notre programme peut vérifier sa conformité. Cela signifie que ce tissu pourrait être généré par la dynamique morphologiques définie dans notre modèle. Pour ce faire, nous calculons le bassin de capture  $S_{2^n-1}$  pour voir s'il contient au moins un état. Dans le cas contraire, le tissu n'est pas conforme par rapport à notre modèle. Un exemple est présenté à la figure 8.4.  $S_{2^4-1}$  est vide pour le premier tissu de 16 ( $2^4$ ) cellules généré aléatoirement et défini comme cible. Par conséquent, ce dernier est non conforme. Cependant, en modifiant simplement la position d'une seule cellule dans ce tissu, le tissu résultant apparaît conforme avec 232 états trouvés dans  $S_{2^4-1}$ . Cela signifierait qu'il existe 232 façons différentes de créer ce tissu à partir d'un quelconque autre tissu de 8 cellules.

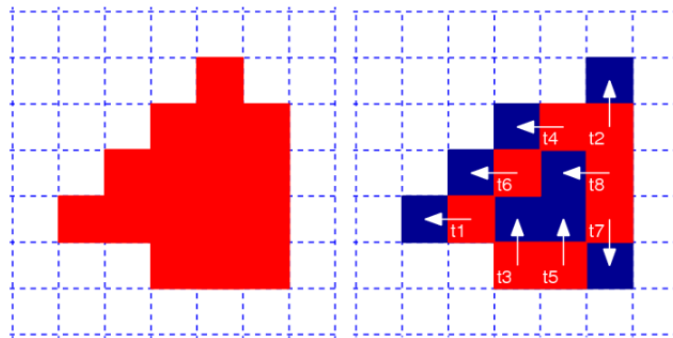


FIGURE 8.4 – (À gauche) Le tissu est non conforme par rapport à la dynamique morphologique définie dans notre modèle,  $S_8$  est vide. (Droite) Le tissu est conforme et nous pouvons voir ici l'un des 232 états dans  $S_8$ .

## **Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons vu que la morphogenèse rétrograde de tissu que nous avons modélisée et simulée générerait les régulons permettant d'obtenir un motif à partir d'un autre. Par ailleurs, la génération des régulons ne nécessite pas d'appliquer une contrôlabilité au système. Le modèle offre une exploration de tous les états pouvant générer la cible ainsi que les régulons associés. En théorie de la viabilité, la taille des correspondances de régulation fournit une mesure de la robustesse ou de la résilience de la viabilité du système par rapport à son environnement. Dans le chapitre suivant, nous verrons une application des résultats de ce calcul pour étudier et implémenter des propriétés de tissu telles que la robustesse.





## Chapitre 9

# Applications

### Résumé

L'objectif de ce chapitre est de modéliser quelques caractéristiques fonctionnelles des tissus générés par notre modèle. Plus précisément, l'objectif est de mettre en évidence la pertinence de notre modèle à analyser et à comprendre certaines propriétés de tissus biologiques telles que la robustesse. Nous avons déjà vu que le génome des cellules que nous avons implémentées permettait de guider la croissance d'un tissu. Dans ce chapitre, nous allons montrer comment ce génome pourrait intervenir dans le maintien de la forme du tissu en le restaurant en cas de perturbations accidentelles (autopoïèse). Nous verrons aussi comment maintenir la forme du tissu tout en rendant possible le processus de renouvellement cellulaire. Enfin, nous verrons comment ces processus génétiques interviennent dans la caractérisation de tissus pathologiques (tumeur). Cette caractéristique se base sur l'étude de l'influence de l'irradiation des cellules sur l'évolution de la tumeur.

### 9.1 Propriétés d'un tissu

Nous nous basons sur le potentiel offert par l'expérimentation *in silico* pour montrer le rôle principal de l'apoptose dans l'étude de quelques propriétés de tissus [Sarr et al., 2016a]. Nous étudions principalement ces propriétés car elles interviennent dans la sélection et la classification de formes comme nous le verrons dans la section suivante. Ainsi, nous présentons ici une nouvelle méthode pour mesurer la robustesse d'un tissu en se basant sur la morphogenèse rétrograde présentée dans le chapitre précédent. Ensuite, nous allons implémenter l'auto-maintien de la forme d'un tissu à travers deux propriétés. La première concerne l'autopoïèse qui permet au tissu de faire face aux perturbations provenant de son environnement. La seconde concerne l'état d'équilibre dynamique qui garantit le processus de renouvellement cellulaire au sein du tissu.

### 9.1.1 Robustesse

La robustesse est une propriété importante d'un système biologique. Elle sous-entend la stabilité du système face aux perturbations. Nous la quantifions par le nombre de chemins qui peuvent conduire à la création du tissu. Ainsi, un tissu est robuste s'il peut émerger à travers plusieurs chemins différents.

Le calcul du bassin de capture nous a permis de générer tous les chemins par lesquels peut émerger un tissu donné. Ainsi, la robustesse d'un tissu  $L$  est définie par le nombre d'états de  $L$  après  $n$  apoptoses. On note :  $\mathcal{R}(L, n)$ .

La robustesse  $\mathcal{R}(L, n)$  correspond donc au volume du bassin de capture de  $L$  :  $\mathcal{R}(L, n) = \text{card}(S_n)$ . Plus le cardinal de  $S_n$  est grand, plus  $L$  est robuste. Cela signifie que s'il y avait des contraintes pour entraver l'émergence de  $L$  par un chemin partant de  $L_i(n) \in S_n$ , il y aurait eu d'autres choix alternatifs partant de  $L_j(n) \in S_n$  pour générer  $L$ . Une faible robustesse fait état d'une faiblesse dans l'évolution du tissu avec peu de chemins alternatifs. Exemples :

1.  $\mathcal{R}(\textit{Carre}, 2) = 8$  avec *Carre*, le tissu présenté à la figure 8.2 (page 159),
2.  $\mathcal{R}(\textit{Conforme}, 8) = 232$  et  $\mathcal{R}(\textit{NonConforme}, 8) = 0$  avec *Conforme*, le tissu conforme présenté à la figure 8.4 (page 160) et *NonConforme*, le tissu non conforme présenté dans la même figure.

Nous avons relevé que plus les cellules sont inter-connectées dans un tissu, plus ce tissu est robuste. A l'inverse, les tissus ayant une faible robustesse sont les tissus ayant une faible interconnexion entre leurs cellules. Nous avons donc défini un paramètre mesurant ce degré de connectivité entre cellules pour un tissu donné. Ce paramètre est calculé comme suit :  $\sum_{i=1}^4 i \times \text{nombre de cellules ayant } i \text{ voisines}$ .

Nous avons mis en œuvre un algorithme qui a calculé et inscrit aussi bien la robustesse que le degré de connectivité sur chacun des tissus de l'ensemble atteignable de tissus après 3 cycles de divisions cellulaire. Ensuite, l'algorithme trace et affiche le diagramme de corrélation de ces deux facteurs en se basant sur la distribution de leurs valeurs dans la population des 61 tissus de l'ensemble. Ce diagramme est visible à figure 9.1. Pour mieux illustrer la dépendance entre ces deux facteurs, nous avons calculé leur coefficient de corrélation. Il est de 0.78, ce qui montre une forte et positive corrélation entre la robustesse d'un tissu et le degré de connectivité de ses cellules.

La figure 9.2 montre le tissu ayant la plus forte robustesse et le plus haut degré de connectivité dans l'ensemble, ensuite un tissu avec des valeurs moyennes pour ces deux facteurs et enfin le tissu ayant les plus faibles valeurs.

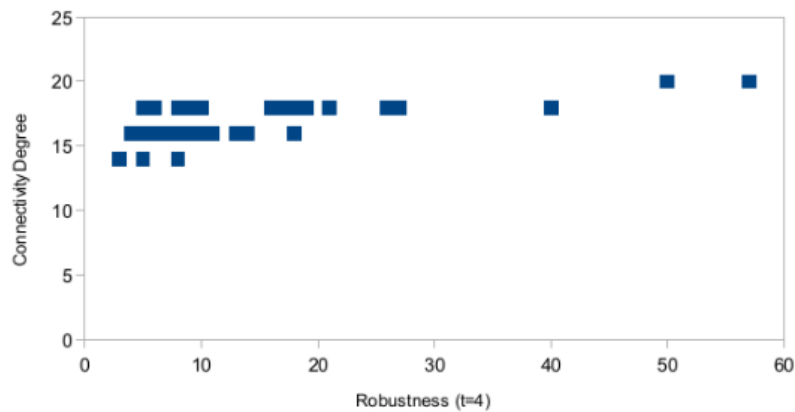


FIGURE 9.1 – Diagramme de corrélation entre la robustesse et le degré de connectivité cellulaire d'un tissu sur la population des 61 tissus de l'ensemble atteignable de tissus après 3 cycles de division.

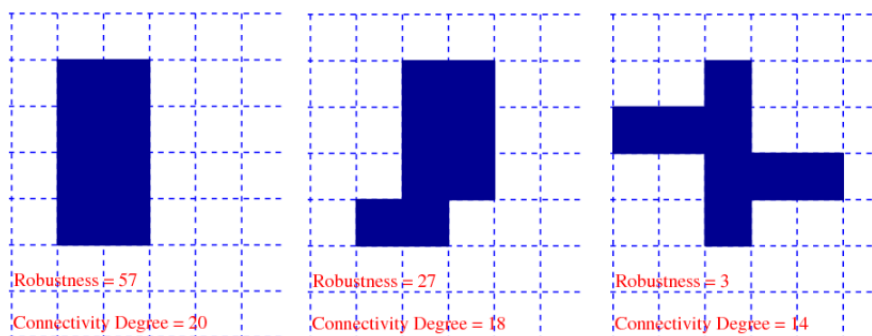


FIGURE 9.2 – Tissus avec une robustesse et un degré de connectivité respectivement forts, moyens et faibles.

### 9.1.2 Autopoïèse

Nous allons simuler des perturbations induites par l'environnement pour montrer comment un tissu compense des mutations aléatoires pour maintenir sa forme, une propriété dite autopoïétique. Les mutations aléatoires sont en terme de prolifération et de mort cellulaires accidentelles. Cependant, des correspondance de régulation appliquées aux cellules permettent de déclencher des mécanismes de reconstruction du tissu. [Varela et al., 1974] ont été les premiers à se servir d'un modèle computationnel pour introduire et explorer la propriété autopoïétique des organismes vivants. Ils définissent cette propriété comme une organisation du système dans laquelle, celui-ci produit et remplace ses propres composants tout en se discriminant de son environnement. Selon cette définition, les cellules d'un tissu semblent former un modèle paradigmatique d'un système autopoïétique. Ainsi, nous avons mis en œuvre

un tissu autopoïétique où les cellules en tant qu'agents, prolifèrent, meurent ou restent quiescentes en fonction des perturbations aléatoires environnantes. Ce tissu autopoïétique a la propriété d'éliminer les cellules superflues et de remplacer les cellules mortes par une prolifération compensatoire de leurs voisines. Ces deux processus se poursuivent continuellement l'un après l'autre mais la forme globale du tissu reste constante.

En effet, la mort cellulaire peut être un processus important au cours du développement des organismes vivants servant à éliminer les cellules superflues et potentiellement nuisibles. A l'inverse, dans des conditions de stress, les cellules apoptotiques peuvent produire des signaux mitotiques pour induire des proliférations compensatoires de la part des cellules vivantes environnantes afin que ces dernières restaurent le tissu [Fan and Bergmann, 2014].

Le modèle autopoïétique que nous présentons ici se fait en deux phases. Dans un premier temps, des cellules tirées aléatoirement dans le tissu opèrent chacune une action, tirée aléatoirement aussi, pouvant être une apoptose, une mitose ou une quiescence. Dans un second temps, les cellules du tissu doivent concourir à rétablir sa forme initiale grâce, d'une part, à des proliférations compensatoires, et d'autre part, à l'anoïkis<sup>1</sup>. Ainsi, nous pouvons identifier deux états de tissus dont l'un est l'état initial, et l'autre, l'état muté. Les mécanismes de proliférations et de mort cellulaires constituent les correspondances de régulation qui corrigent les mutations du tissu pour le remettre à son état initial (viable). Résoudre ce problème de viabilité consiste à définir les régulations qui se traduisent dans le génome de chaque cellule durant les deux phases du mécanisme autopoïétique :

- Le génome des cellules qui subissent une apoptose comme mutation enregistre une différenciation avec l'activation d'un gène dont la première action génétique est la mort ( $d = 6$ ). Pour assurer les proliférations compensatoires, leurs voisines aussi enregistrent une différenciation dans leur génome par l'activation d'un gène dont la première action génétique n'est pas la quiescence ( $d \in \mathcal{A} \setminus \{5, 6\}$ ). En effet, dans les organismes vivants, la capacité des cellules apoptotiques à sécréter des facteurs mitogéniques dans leur environnement joue un rôle clé dans la cicatrisation et la régénération tissulaire.
- Le génome des cellules qui subissent une prolifération comme mutation enregistre une différenciation dans leur génome par l'activation d'un gène ne commençant pas par la quiescence ( $d \in \mathcal{A} \setminus \{5, 6\}$ ). Ensuite, comme ces proliférations sont considérées comme superflues, toute cellule ayant proliféré produit une cellule fille dont le génome se différencie à l'acquisition par l'activation d'un gène dont la première action génétique est la mort ( $d = 6$ ). En effet, des erreurs accumulées dans la division cellulaire peuvent conduire à des erreurs de dévelop-

---

1. mort cellulaire initiée à la suite du détachement de la cellule de la matrice extracellulaire occasionnant une rupture de communication.

pement, par exemple une cellule se trouvant à un endroit où elle ne devrait pas se trouver. Cependant, la survie des cellules repose à la fois sur leurs signaux diffusibles tels que des facteurs de croissance et sur leurs signaux de survie transduits par des récepteurs spécifiques de la matrice. Cela permet aux cellules de détecter, à haute résolution spatiale, si elles sont placées correctement et de se tuer par anoïkis si elles ne sont pas [Davies, 2013b].

L'algorithme du mécanisme autopoïétique peut être consulté à la figure 9.3.

Un exemple d'exécution du mécanisme autopoïétique sur un tissu de 1023 cellules est présenté à la figure 9.4.

Pour maximiser les performances du mécanisme autopoïétique avec le moins de correspondances de régulation, nous pourrions définir une commande optimale. Pour ce faire, il faut définir une fonction de coût qui pourrait mesurer divers facteurs dont le nombre de transitions nécessaires pour corriger toutes les mutations subies par le tissu, le degré de recouvrement de l'état initial viable, etc.

### 9.1.3 Renouvellement de cellules

Nous avons implémenté un État d'Équilibre Dynamique (EED) de tissu. Cet état implique que les cellules dans le tissu gardent une dynamique interne continue pour assurer le processus de renouvellement cellulaire tout en ne modifiant pas la forme globale du tissu. Cette propriété est implémentée grâce à un processus ordonné et continu de mort et de régénération cellulaires suivant certaines règles. L'EED est donc une propriété qui permet le maintien de la forme globale du tissu indépendamment de l'environnement et de l'instant. La mort cellulaire à laquelle nous faisons référence dans cette expérimentation n'est pas l'anoïkis se débarrassant des cellules superflues comme vu précédemment. Ici, il s'agit de la mort par vieillissement.

Néanmoins, il existe des études sur les mécanismes dynamiques qui maintiennent l'état interne d'un système faisant face à des contraintes extérieures (homéostasie). Cependant, la complexité de ces modèles les assujettit à l'erreur d'exhaustivité que nous avons déjà décrite et qui altère la robustesse d'un modèle. En effet, si l'étude de l'homéostasie d'un système implique de concevoir un modèle de ses caractéristiques cinétiques, morphologiques, physiologiques, chimiques etc., il devient déjà complexe. Ensuite, s'il faut simuler son homéostasie en trouvant les valeurs appropriées des paramètres de toutes ces caractéristiques intégrées ensemble, sa robustesse risque d'être peu fiable. [Smith et al., 2013] a expérimenté des modèles existants de tissu du tendon d'Achille dans un framework conceptuel dédié à l'étude de son homéostasie. L'objectif de ces expérimentations était d'arriver à maintenir la structure et la fonction du tendon en sachant que celui-ci est en permanence sollicité et endommagé. Un modèle mathématique du métabolisme du corps entier



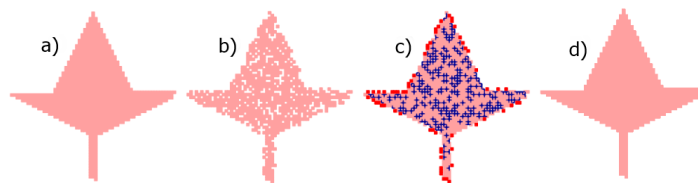


FIGURE 9.4 – a) : Le tissu initial viable de 1023 cellules. b) : le tissu après des proliférations et des nécroses cellulaires erronées, dues à des mutations génétiques qui impactent le génome. Un zoom sur le tissu met en évidence les mutations (voir figure 9.5). Le nombre de mutations, les types de mutations et les cellules affectées sont complètement aléatoires. c) : fonctionnement du mécanisme autopoïétique du tissu par une application de toutes les correspondances de régulation permettant de rétablir le tissu initial en corrigeant les mutations génétiques du génome. Les cellules superflues et potentiellement nuisibles sont supprimées par anoïkis (rouge) tandis que les cellules nécrosées sont remplacées par une prolifération compensatoire de leurs voisines (bleu). Pour chaque cellule nécrosée, le mécanisme indique la transition par laquelle les cellules vivantes environnantes la régénèrent (flèche bleue). Un zoom sur le tissu met en évidence les corrections (voir figure 9.6). d) : Le tissu a retrouvé son état initial.

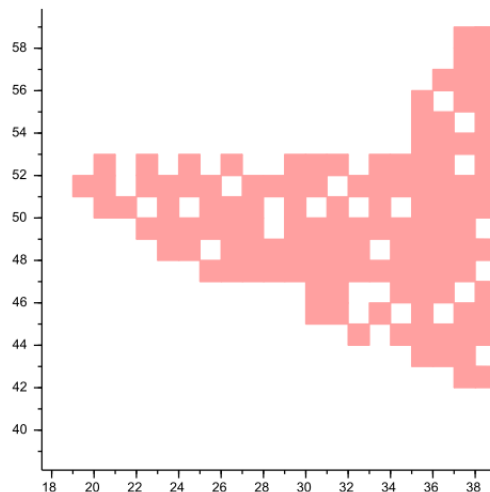


FIGURE 9.5 – Un zoom sur le tissu met en évidence les mutations.

a été proposé dans [Kim et al., 2006] pour prédire l'homéostasie du glucose pendant l'exercice. Au moment de l'exercice, les variations des signaux hormonaux sont amenées à moduler, de manière coordonnée, les taux de flux



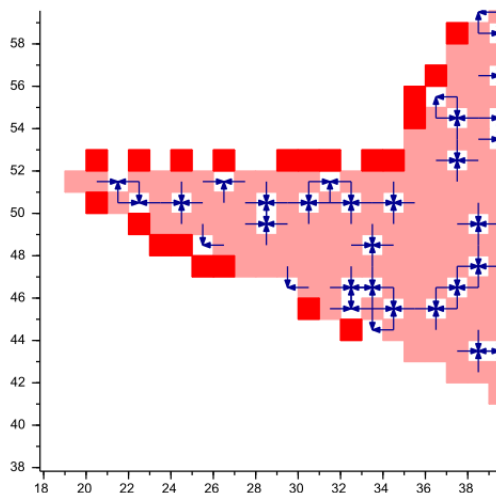


FIGURE 9.6 – Un zoom sur le tissu met en évidence les corrections.

métaboliques de différents tissus afin de maintenir constant le glucose dans le sang. Contrairement à ces travaux, nous étudions l'état d'équilibre de la forme du tissu en nous basant uniquement sur des mécanismes cellulaires. Si nous nous intéressons à l'échelle la plus élevée dans l'organisation biologique, le maintien de la forme globale de l'organisme est possible grâce à l'EED. Sans ce mécanisme de mort/prolifération, la vie ne serait pas possible. [Spalding et al., 2005] a mesuré et répertorié les fréquences de renouvellement de différents types de cellule. L'épithélium du côlon se renouvelle au moins une fois par semaine tout au long de la vie. Par conséquent, à 60 ans, une personne a subi au moins 3000 cycles de renouvellement de son côlon. De même, la couche épidermique de la peau se renouvelle tous les 60 jours. Les cellules épithéliales intestinales ont une durée de vie moyenne d'environ 5 jours. Contrairement aux cellules épithéliales, de nombreuses cellules non épithéliales de l'intestin sont vraisemblablement de longue durée. Par exemple, l'âge moyen des cellules présentes dans l'intestin est de 10.7 ans et de 15.1 ans dans les cellules musculaires du squelette intercostal.

Le renouvellement cellulaire est un procédé à haut risque d'accumulation de mutations pouvant évoluer vers un cancer, principalement pour les tissus épithéliaux qui sont de courte durée et se renouvellent tout au long de la vie [Frank, 2007]. En effet, environ 90% des cancers humains surviennent dans les tissus épithéliaux. Dès lors, étudier un moyen pour tout tissu d'assurer de manière fiable un renouvellement cellulaire est d'une très grande importance.

Disposant de tous les tissus de  $n$  cellules générés par le calcul des en-

sembles atteignables, nous souhaitons les maintenir dans un EED qui leur assure un renouvellement cellulaire perpétuel. Le problème de viabilité consiste à trouver, pour tout tissu et en temps fini, la durée maximale de sénescence requise pour ses cellules ainsi que la séquence de renouvellement cellulaire correcte pouvant permettre un renouvellement cellulaire complet tout en conservant la forme globale du tissu à la fin de chaque cycle. L'algorithme qui résout ce problème en trouvant à la fois la valeur appropriée de ce paramètre et la séquence de renouvellement cellulaire correcte est présenté à la figure 9.7 :

1. au temps  $t_0$  (état initial), toutes les cellules ont une Durée de Sénescence ou âge (DS) de 0. La Durée Maximale de Sénescence Autorisée (DMSA) est initialisée à 0. Le Nombre de Renouvellement (NR) est aussi initialisé à 0.
2. il y a un Curseur de Nécrose (CN) qui pointe sur la position de la dernière cellule nécrosée et qui pointe initialement sur la première cellule du tissu
3. à chaque temps local, un seul renouvellement peut avoir lieu en même temps dans le tissu, par conséquent nous la matérialisons par une transition de type nécrose/prolifération, les seuls types de transitions possibles dans un EED
4. pour la nécrose, nous sélectionnons la première cellule parmi les plus vieilles rencontrées à partir de CN. Les plus vieilles cellules ont les valeurs de DS les plus élevées. Il y a un compteur de nécrose, Nombre de Nécrose (NN), initialisé à 0 et qui est incrémenté à chaque événement de nécrose dans le tissu.
5. pour la prolifération compensatoire de la nécrose, nous parcourons les cellules environnant la cellule morte dans le sens des aiguilles d'une montre (est, sud, ouest, nord). La première cellule rencontrée avec la même valeur de DS que la cellule morte réalise la prolifération. Il existe un compteur de prolifération indiquant le nombre de cellules renouvelées, Nombre de Proliférations (NP), initialisé à 0 et incrémenté à chaque renouvellement de cellule.
6. l'âge des cellules DS est mis à jour. Le DS des cellules impliquées dans la dernière transition de renouvellement est remis à 0. Les cellules trop vieilles, c'est-à-dire avec un DS égal à DMSA sont menées à l'apoptose. Quand une cellule meurt par apoptose, elle ne sera pas renouvelée. La valeur DS de toute autre cellule qui n'est pas dans ces catégories est incrémentée.
7. après la mise à jour des DS, nous vérifions qu'il n'y a aucune apoptose dans le tissu. Si c'est le cas, cela signifie la valeur courante de DMSA ne peut pas réaliser l'EED du tissu. Par conséquent, la valeur de la DMSA est incrémentée et les étapes de 2 à 6 sont répétées.

8. quand le  $NN$  a une valeur égale à la moitié du nombre de cellules du tissu, il peut y avoir deux cas :
  - (a)  $NN = NP$ , cela signifie que toutes les cellules nécrosées ont été correctement renouvelées. Par conséquent, l'algorithme a trouvé la bonne valeur de  $DMSA$  et la bonne séquence de renouvellement cellulaire pour réaliser l'EED du tissu. Alors le tissu vient de se renouveler et la valeur de  $NR$  est incrémentée et le renouvellement peut ainsi recommencer et se poursuivre ad vitam aeternam.
  - (b)  $NN > NP$ , cela signifie que des cellules nécrosées n'ont pas été correctement renouvelées. Alors, l'EED n'a pas été atteint à cause d'une séquence de renouvellement incorrecte. Dans ce cas, la séquence de renouvellement est inversée ainsi que la séquence de parcours des voisines des cellules nécrosées. Cela reviendrait aussi à opérer une rotation du tissu de  $90^\circ$  si toutefois nous souhaitons conserver l'ordre dans les séquences. Ensuite, les étapes de 2 à 6 sont répétées.

L'algorithme peut être exécuté sur un tissu de n'importe quelle taille. Par exemple, sur un tissu de 1060 cellules, nous avons observé que le  $DMSA$  a été successivement incrémentée de 0 à 529 avec en plus une rotation du tissu avant d'atteindre l'EED. Au cours de l'exécution de l'algorithme, le programme affiche les incréments successifs de  $DMSA$  et l'information de la rotation du tissu ainsi que l'atteinte d'un EED. Pour mieux mettre en lumière le fonctionnement de l'algorithme, nous présentons deux exemples. La figure 9.8 présente un cas où la  $DMSA$  est très basse et la figure 9.9 présente un cas où la  $DMSA$  est assez élevée mais la séquence de renouvellement est incorrecte.

Dans ce système, nous pouvons ainsi considérer que le paramètre de bifurcation est la  $DMSA$ . De même, pour maximiser la performance de la recherche d'EED avec moins de changements de séquence et de valeurs de  $DMSA$ , nous pourrions définir une commande optimale. Pour ce faire, il faut définir une fonction de coût qui pourrait mesurer divers facteurs dont le nombre de transitions nécessaires pour renouveler toutes les cellules du tissu, la fiabilité du renouvellement, etc.

## 9.2 Tissu pathologique

En raison de la disponibilité de grandes quantités de données médicales et l'amélioration des capacités des ordinateurs, une profusion d'outils pour des applications médicales ont été développés. Dans le cadre du cancer, cela s'est traduit par des succès dans les thérapies proposées telles que la radiothérapie. Cependant, d'une part, des résultats thérapeutiques élevés sont encore à obtenir et, d'autre part, des effets secondaires désagréables sont encore largement observés. Le premier cas est dû aux précautions prises pour

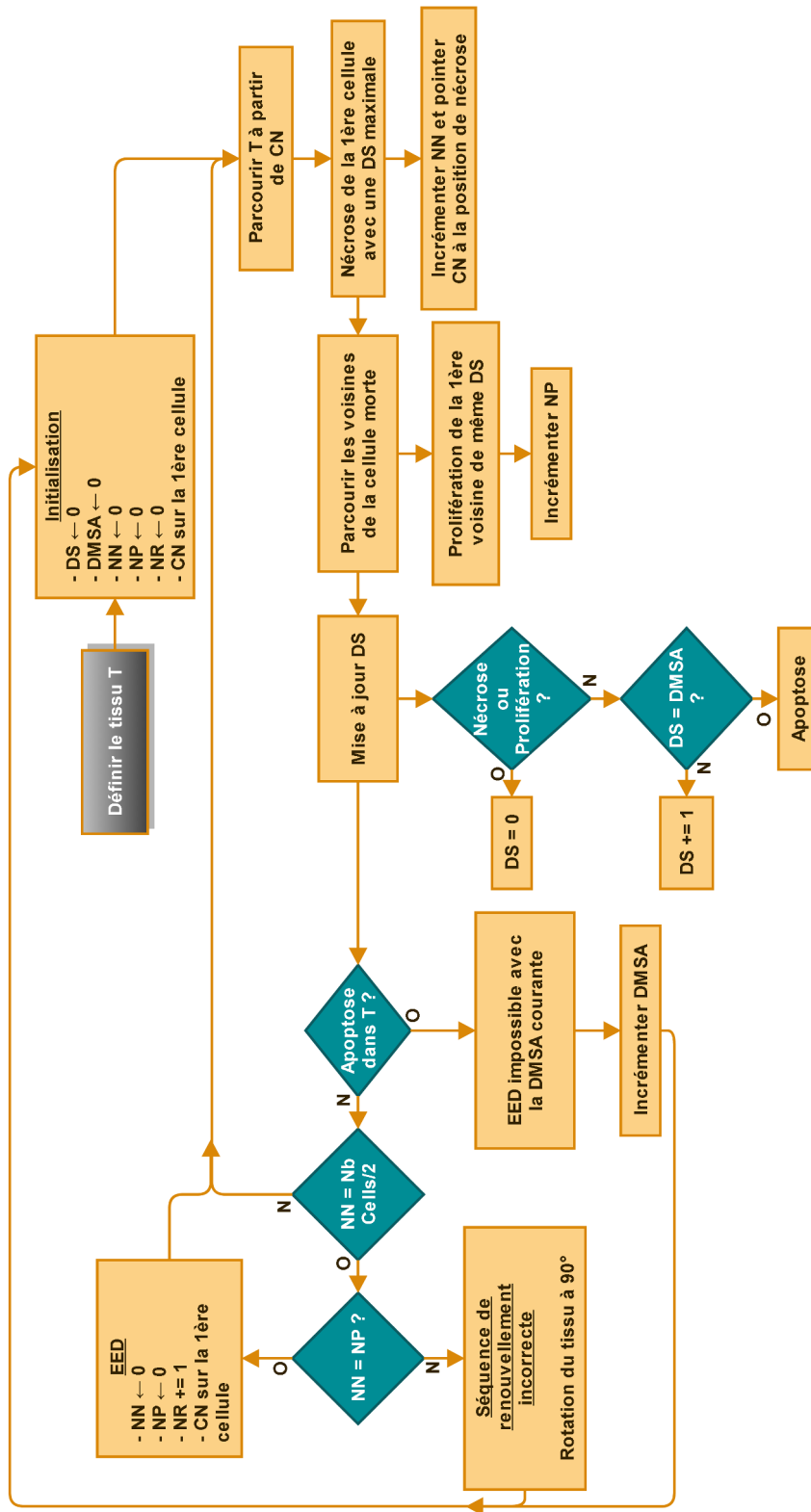


FIGURE 9.7 – Algorithme de mise en état d'équilibre dynamique d'un tissu en trouvant la durée maximale de sénescence requise pour ses cellules ainsi que leur séquence de renouvellement conservant la forme globale du tissu.

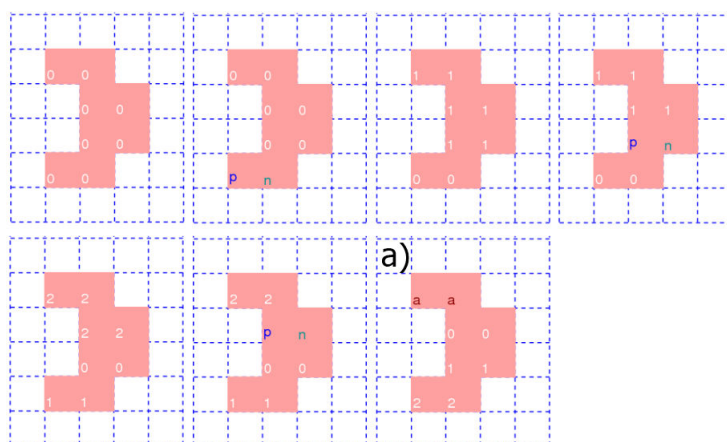


FIGURE 9.8 – A cette étape, la DMSA a été incremented à 2. Après une initialisation et des transitions successives de nécrose/prolifération suivie chacune par une mise à jour de la DS, l’algorithme détecte en a) des apoptoses dans le tissu. Il considère alors que la DMSA courante ne permet un EED dans le tissu. Alors, il l’incrémente.

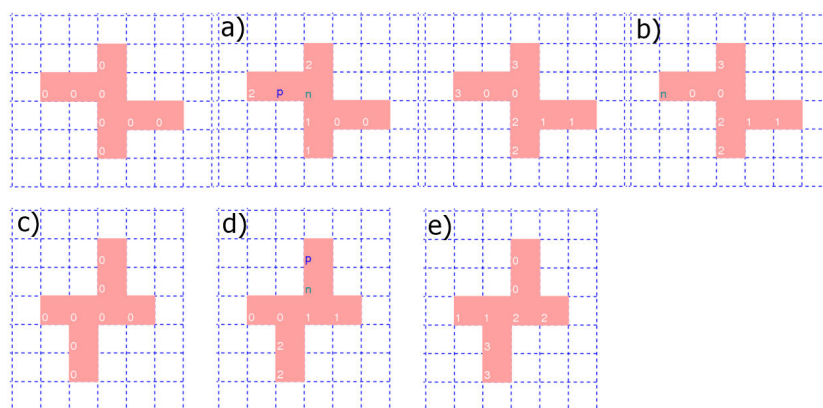


FIGURE 9.9 – A cette étape, la DMSA a déjà atteint 3 et a) est la 3<sup>me</sup> transition nécrose/prolifération. En b),  $NN = 4$  (Nombre de cellules/2) mais  $NP = 3$ , à cause d’une séquence de renouvellement incorrecte. Ainsi, en c) l’algorithme réalise une rotation du tissu et met à jour les paramètres. En d), nous avons la 4<sup>me</sup> transition nécrose/prolifération ( $NN = \text{Nombre de cellules}/2 = NP$ ). En e), avec une  $DMSA = 3$ , après mise à jour de DS, l’algorithme détecte qu’il n’y a aucune apoptose dans le tissu. Par conséquent, il considère que le tissu a atteint un EED avec la DMSA et la séquence de renouvellement cellulaire courantes. Ce tissu vient ainsi d’être entièrement renouvelé, NR est alors incremented de 1.

éviter tout dommage aux structures saines et pouvant entraîner un traitement non seulement inefficace mais nocif. Le second découle des doses létales appliquées à la tumeur et qui conduisent à des dommages importants à une ou des structures saines. De ce fait, il serait utile de simuler les effets d'un traitement avant son application. Nous avons vu que nous pouvons capturer une forme particulière de tissu en déterminant tous les processus génétiques en cause dans la suite de divisions et de différenciation depuis la première cellule. Si nous considérons que les formes capturées avec le calcul d'ensembles atteignables sont des tumeurs, alors nous aurons déterminé les génomes qui contrôlent la croissance de ces tumeurs. Dès lors, avec ce génome, nous pouvons réaliser différentes expérimentations *in silico* sur les tumeurs. Ainsi, avec ce génome, nous pouvons, dans une certaine mesure, prédire l'évolution de la tumeur ou simuler une irradiation d'abord et prédire ensuite l'évolution de la tumeur [Sarr et al., 2016c]. Ces expérimentations ont deux principaux intérêts :

1. l'aide à la décision sur les thérapies appliquées aux tumeurs telle que dans le choix du meilleur scénario d'irradiation,
2. la classification des tumeurs en fonction de leur réponse à l'irradiation.

### 9.2.1 Irradiation

Le principal traitement du cancer en dehors de la chirurgie et de la chimiothérapie est la radiothérapie. Dans le cas où la chirurgie ne peut pas enlever la tumeur, la radiothérapie peut être une alternative intéressante car elle peut réduire ou au moins ralentir la croissance de la tumeur au cours du temps. Elle consiste à utiliser des doses de radiation pour détruire les cellules cancéreuses tout en épargnant les tissus sains environnants. La radiothérapie est un traitement localisé contrairement à la chimiothérapie qui est globalisé, c'est-à-dire qu'elle se propage dans tout le corps. La croissance tumorale et la réponse à la radiothérapie sont ainsi devenues l'objet de nombreuses études. Cela aboutit à des techniques de prédiction de la croissance tumorale pour déterminer s'il est nécessaire ou optionnel d'appliquer immédiatement ou plus tard un traitement. De même, des stratégies de planification du traitement ont été proposées. Par exemple, la stratégie de radiothérapie précoce utilise une planification de traitement qui consiste à spécifier des valeurs pour tous les paramètres de la tumeur et un logiciel calcule ensuite la dose radioactive à lui appliquer. Si cette valeur est jugée trop élevée, alors les valeurs initiales des paramètres sont alors adaptées par essai-erreur jusqu'à ce que la dose soit satisfaisante. [Henzen et al., 2014] ont utilisé cette technique pour la radiothérapie à électrons modulés. Un modèle calcule la distribution des doses de faisceaux d'électrons générés par un collimateur multilames. La stratégie de planification inverse consiste à spécifier le résultat souhaité (par exemple la distribution de doses) et de calculer ensuite les intensités des faisceaux qui produisent ce résultat sans aucun processus d'essai-erreur

[Ehrgott and Winz, 2008]. Dans tous les cas, les stratégies de planification devraient être suffisamment efficaces et fiables pour permettre la réalisation de thérapies avec la plus grande précision possible. Dans nos travaux, nous considérons que la modalité, la géométrie et l'intensité des faisceaux sont données et nous nous concentrons sur la cible des faisceaux, c'est-à-dire les cellules. Nous nous intéressons plus aux cellules pour savoir celles qui sont pertinentes à irradier et celles qui ne le sont pas. Pour ce faire, nous étudions l'impact de la suppression des cellules sur la croissance tumorale :

- plus forte ou,
- plus faible ou,
- normale.

Dans notre expérimentation, pour étudier cet impact pour une cellule donnée, nous la supprimons de la tumeur. Ensuite, nous simulons la croissance de la tumeur résultante pour un certain nombre de cycles de division. Enfin, nous comparons la taille de la tumeur résultante par rapport à celle obtenue en simulant la tumeur initiale pour un même nombre de cycles. Si nous relevons que la taille de la tumeur résultante est plus importante que celle de la tumeur initiale, nous considérons que l'irradiation de cette cellule est "dangereuse" car elle serait liée aux cellules cancéreuses agressives. Ces dernières sont les cellules les plus proliférantes après l'irradiation d'une tumeur. [Suh and Lee, 2015] ont rapporté que l'irradiation sublétales pourrait favoriser l'expansion des cellules souches cancéreuses. Celles-ci sont une sous-population de la tumeur résistante aux thérapies anticancéreuses classiques, y compris à la radiothérapie. Si la taille des deux tumeurs est identique, nous considérons que l'irradiation de cette cellule n'a d'effet ni bénéfique ni nocif, elle est "improductive". Par contre, si la taille de la tumeur résultante est plus petite que celle de la tumeur initiale, alors l'irradiation de cette cellule est "efficace" car elle serait indépendante des cellules cancéreuses agressives.

Nous avons développé un algorithme (voir l'algorithme à la figure 9.10) basé sur ces principes pour classer l'irradiation de chaque cellule d'une tumeur donnée dans une des trois catégories. A titre d'exemple, nous avons appliqué cet algorithme à la tumeur présentée à la figure 9.11. Ici, les tailles des tumeurs sont comparées après 20 cycles de division. Les résultats sont les suivants :

- l'irradiation de la cellule 6 est la plus efficace (4% plus petite),
- l'irradiation de la cellule 3 est la plus dangereuse (5% plus grande),
- l'irradiation des cellules 1, 7, 4 et 2 est improductive.

### 9.2.2 Caractérisation

La classification de tumeur se base généralement sur une approche structurale. C'est-à-dire, les caractéristiques structurales de la tumeur (volume, longueur, sphéricité, rectangularité, convexité, solidité etc.) sont déterminées pour les mettre en corrélation avec la malignité de la tumeur calculée sur

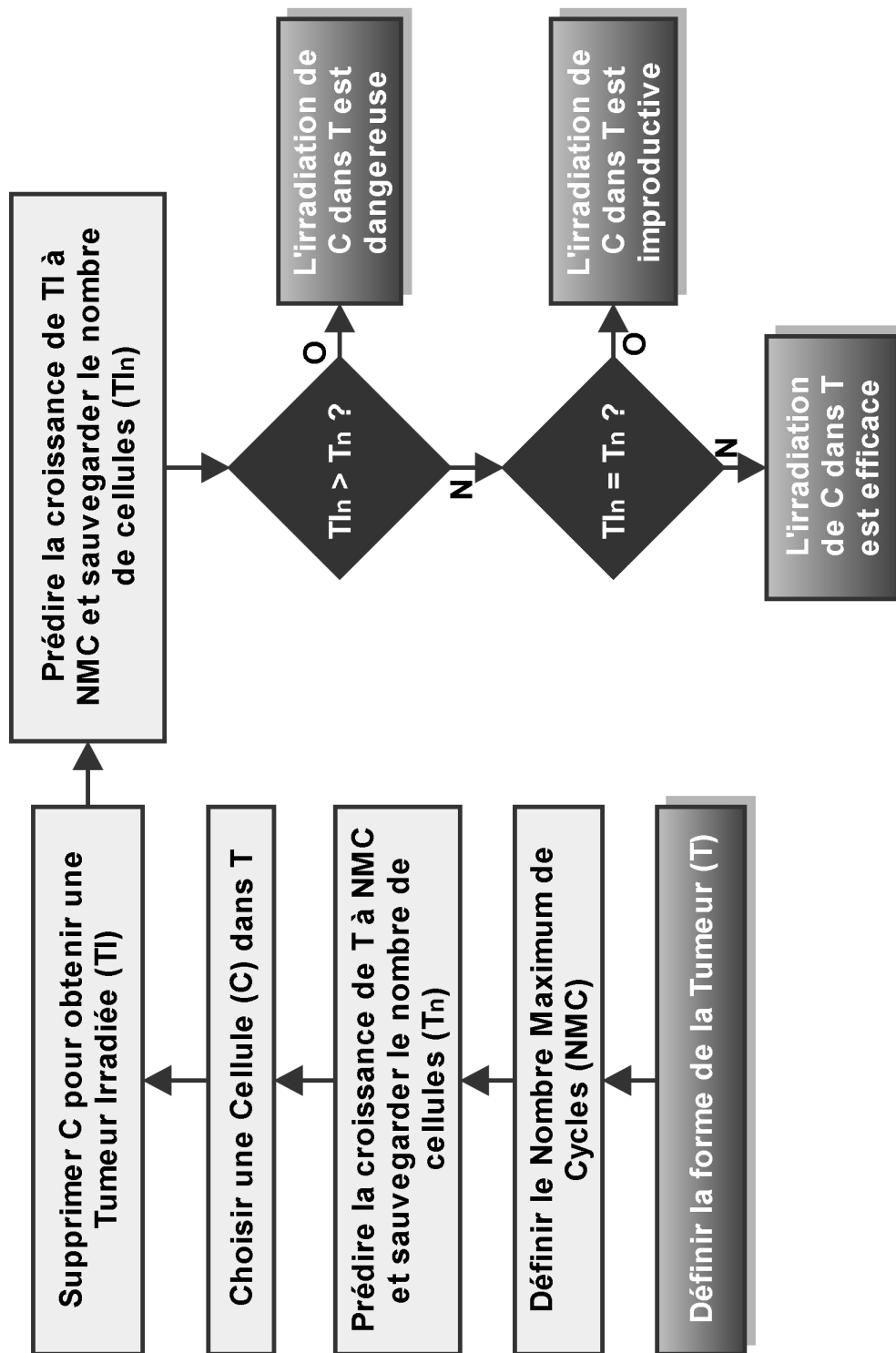


FIGURE 9.10 – Algorithme pour classer l’irradiation d’une cellule (liée ou non aux cellules cancéreuses agressives) en fonction de la taille de la tumeur résultante après un certain nombre de divisions.



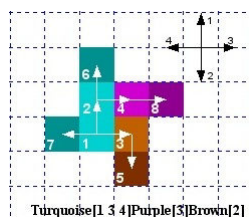


FIGURE 9.11 – La tumeur initiale dont nous voulons irradier les cellules et qualifier l'évolution de la tumeur résultante.

base de pronostic et de prédiction de la survie de l'hôte. La corrélation dans ce type d'approche n'est pas toujours évidente. Même si elle existe, elle permet seulement d'identifier et de classifier des tumeurs malignes mais elle n'est pas une aide à la décision dans la thérapie. [Ng and Bischof, 1992] ont proposé une méthode pour la détection et la classification mammographique de deux types de cancer du sein. Cette méthode identifie les tumeurs comme suit : circulaires, masses lumineuses aux frontières floues, lésions étoilées entourées d'une structure rayonnante, pointue, etc. [Rangayyan et al., 1997] mettent en évidence l'importance de combiner la définition des contours de la lésion avec des informations de forme pour la classification de tumeurs. Une application de cette technique est proposée pour distinguer des tumeurs mammographiques bénignes et malignes.

Ici, nous considérons qu'il est plus opportun de prendre en compte le rôle des mécanismes cellulaires dans la réponse de la tumeur à la radiothérapie. Nous préconisons donc une classification par une approche fonctionnelle. Par exemple : la robustesse d'une tumeur correspondant au volume de son bassin de capture et caractérisée par la connectivité des cellules tumorales est une caractéristique fonctionnelle. Il serait donc intéressant d'étudier la relation entre robustesse et malignité et vérifier que les tumeurs de forte robustesse sont celles qui sont les plus malignes. En effet, celles-ci sont supposées résistantes à la radiothérapie car elles ont la possibilité de se régénérer après destruction de leurs cellules. Parmi les approches fonctionnelles, nous pouvons citer les classification de tumeur en fonction de l'activité des cellules tumorales témoignée par leur consommation de glucose. Pour ce faire, il existe par exemple la technique de la Tomographie par Émission de Position (TEP). Suite à une perfusion de fluodesoxyglucose (FDG), le rayonnement des cellules tumorales induit par la consommation du FDG est visualisé et enregistré. Cette technique sert aussi à retracer des métastases. La corrélation déterminée dans ce type d'approche intervient dans la prise de décision lors de la thérapie. En effet, une valeur élevée de fixation normalisée du FDG serait un facteur pronostique négatif dans le cancer bronchique, indépendamment du stade, du performans status (mesurant le bien-être global des patients et leur activité de tous les jours) et de la taille tumorale.

TABLE 9.1 – Les différentes catégories de tumeurs et leur description

Catégorie	Notation
Improductive <sup>1</sup>	Zéro : [0]
Dangereuse <sup>2</sup>	Négatif : [-]
Efficace <sup>3</sup>	Positif : [+]
Improductive au pire <sup>4</sup>	Zéro/Positif : [0+]
Improductive au mieux <sup>5</sup>	Zéro/Négatif : [0-]
Efficace au mieux and Dangereuse au pire <sup>6</sup>	Positif/Négatif : [+]

Nous avons vu dans la précédente section que chaque cellule de la tumeur pouvait être catégorisée en fonction de l'influence de sa suppression sur la croissance de la tumeur (forte, faible ou normale). Pour classifier une tumeur, nous déterminons donc la catégorie de toutes ses cellules et la ou les catégories dominantes qualifieront la tumeur (voir l'algorithme à la figure 9.12). Ainsi, comme le montre le tableau 9.1, cette classification que nous proposons permettrait de connaître le résultat le plus probable d'une irradiation des cellules de la tumeur. C'est-à-dire si l'irradiation :

1. n'influence, ni dans d'une bonne ni d'une mauvaise manière la croissance de tumeur,
2. accélère la croissance de la tumeur,
3. ralentit la croissance de la tumeur,
4. ralentit la croissance de la tumeur ou au pire la maintient à son rythme normal,
5. accélère la croissance de la tumeur ou au mieux la maintient à son rythme normal,
6. peut aussi bien accélérer ou ralentir la croissance de la tumeur.

Nous avons à la figure 9.13 un exemple de classification. Nous avons par la suite développé un programme qui prend en entrée un ensemble de tumeurs, puis classifie chaque tumeur dans une des 6 catégories et enfin donne la distribution statistique résultante. En supposant que l'ensemble à traiter est l'ensemble des tissus atteignables après 3 cycles de divisions cellulaires, sa distribution est donnée à la figure 9.14.

## Conclusion

En se basant sur la morphogenèse rétrograde, nous avons défini une nouvelle notion de robustesse de tissu. Elle a été mise en évidence comme étant étroitement liée à la connectivité des cellules dans le tissu. Nous avons expérimenté deux applications de la morphogenèse rétrograde : la reconstruction des états antérieurs d'un tissu et la sculpture de tissu. Ensuite, nous

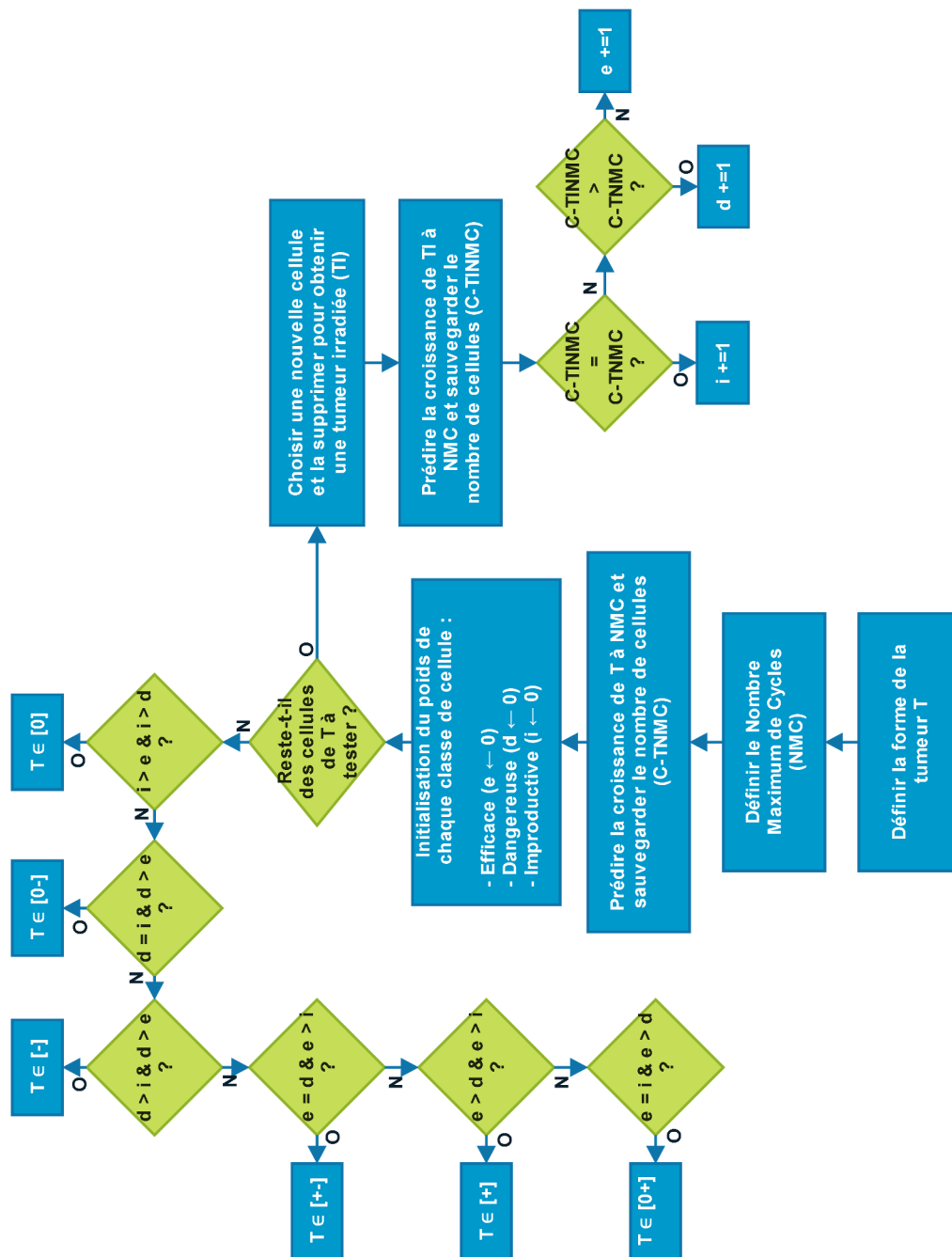


FIGURE 9.12 – Algorithme de détermination de la catégorie d’une tumeur.

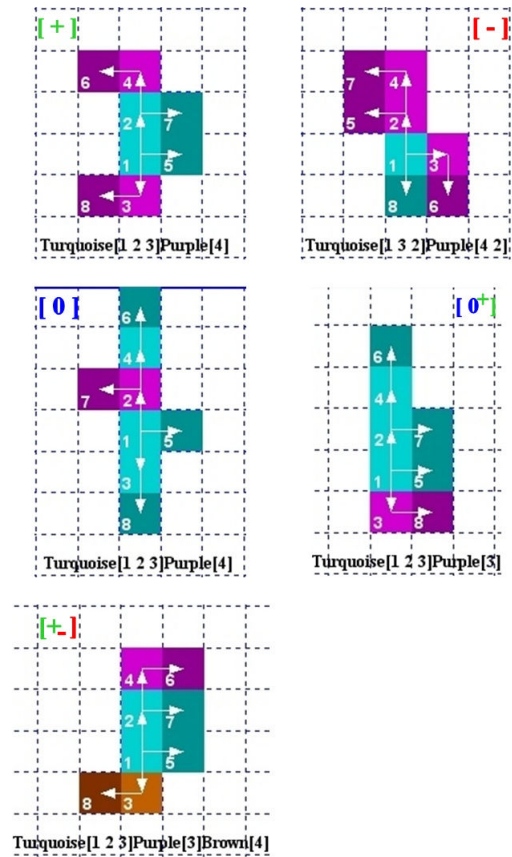


FIGURE 9.13 – Exemple de 5 tumeurs classifiées chacune dans une catégorie différente.

avons conçu un tissu autopoïétique capable de faire face à des mutations qui résultent à des proliférations et des nécroses aléatoires dans le tissu. Ce mécanisme autopoïétique repose sur la détermination et l'application de toutes les correspondances de régulation possibles au génome des cellules. C'est ainsi que des proliférations et anoïkis compensatoires sont déclenchées afin de reconstituer fidèlement la forme initiale du tissu. Enfin, nous avons mis en place un système original permettant à un tissu de renouveler entièrement et perpétuellement l'ensemble de ses cellules tout en conservant sa forme globale. Cet état d'équilibre dynamique est garanti après la détermination de la séquence correcte de mort/naissance cellulaire et de la durée de sénescence optimale des cellules. L'importance de cette expérimentation est justifiée par le fait que les erreurs lors du renouvellement cellulaire des tissus est à haut risque d'accumulation de mutations pouvant évoluer vers un cancer. A travers ces trois expérimentations, nous avons montré que la mort cellulaire était essentielle pour la viabilité d'un tissu.

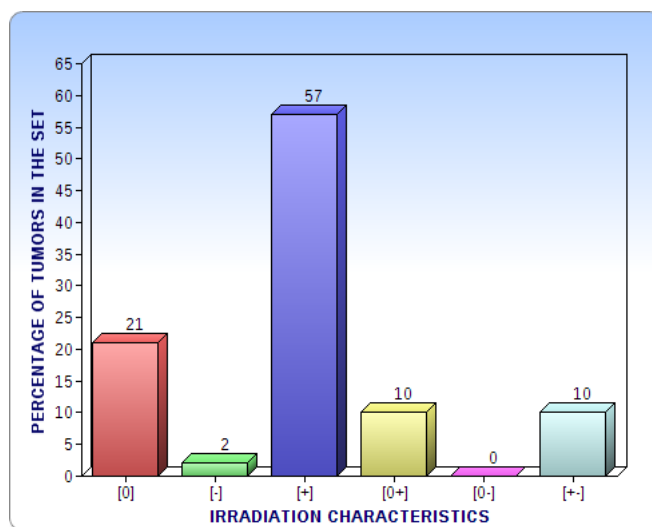


FIGURE 9.14 – Distribution des 61 tumeurs de l'ensemble atteignable de tissus après 3 cycles de division dans les 6 catégories de tumeurs. Dans cette simulation, les tailles des tumeurs sont comparées après 10 cycles de division. Nous remarquons qu'il n'y a aucune tumeur de type  $[0-]$  dans l'ensemble traité.

Comme c'est le cas dans certains travaux référencés dans ce chapitre, choisir les intensités adéquates de faisceaux qui correspondent à la taille et à la forme de la tumeur est importante lors de l'irradiation. Cependant, nous affirmons qu'il serait intéressant aussi de trouver le meilleur scénario en terme de choix de cellules à irradier. Cela permettrait d'assurer des résultats efficaces en ciblant les cellules pas ou peu liées aux cellules cancéreuses agressives et éviterait de ce fait d'endommager les tissus sains par irradiation inopportune. Pour ce faire, nous simulons la réponse de la tumeur à la suppression de la cellule en évaluant sa croissance. Cette technique a découlé sur l'établissement d'une nouvelle méthode de classification de tumeurs. La réduction de la croissance tumorale dépend de plusieurs facteurs. Nous avons montré ici la nécessité d'identifier les cellules liées aux cellules cancéreuses agressives pour éviter une forte croissance de la tumeur après irradiation. Un autre facteur intervenant dans la croissance tumorale est l'énergie disponible aux cellules cancéreuses et dépendant de l'état nutritionnel de l'hôte selon [van Leeuwen et al., 2003]. En ce sens, une application intéressante de notre modèle pourrait être la gestion calorique dans les cellules tumorales pour contrôler la croissance tumorale. Cela consisterait à évaluer la réserve d'énergie qui prédispose à une meilleure réduction de la croissance tumorale. Ensuite, en fonction de cette quantité, le régime de l'hôte peut être contrôlé en conséquence.

Les avancées en biologie computationnelle en synergie avec les expériences

biologiques tentent d'explorer des propriétés du tissu dont les dysfonctionnements mènent à des pathologies telles que le cancer. À l'avenir, ces travaux pourraient contribuer à donner une meilleure compréhension de ce fléau et aboutir au développement de nouvelles thérapies.

Les expérimentations *in silico* que nous avons réalisées sont encore loin de leur application clinique. Cependant, elles ont permis de tester et de formuler des hypothèses pour comprendre des réalités que même l'observation et l'expérimentation *in vivo* s'efforcent encore à appréhender.



Sixième partie

Conclusions et perspectives





---

Durant ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la modélisation et à la simulation numérique de la morphogenèse. Pour ce faire, la compréhension des mécanismes de ce processus a été essentielle, que cela soit dans le cas d'un tissu sain ou d'un tissu pathologique. Ainsi, nous avons abordé quatre axes de compréhension autour de l'unité de base de l'organisme (la cellule) : structure, rôle, fonctionnement et interactions. Bien que chaque axe pose une complexité qui lui est propre, la modélisation tente justement de surmonter cette complexité.

L'état de l'art exposé au début de ce document nous a permis d'apprécier différents modèles de morphogenèse qui se distinguent par une approche continue, discrète ou encore hybride. Un autre aspect distinctif qui ressort de l'état de l'art des modèles de morphogenèse est celui qui les caractérise qualitativement pour des modèles privilégiant une approche individuelle sur les cellules (comportement, interactions, forme) ou quantitativement pour les modèles adoptant une vision plus globale où une population de cellules est l'objet principal d'étude.

Notre approche utilise une modélisation hybride combinant une approche individus-centrée (pour les comportements cellulaires) et une approche par population (pour la diffusion dans l'environnement). Cette approche hybride permet de prendre plus facilement en compte certains aspects d'un modèle qui seraient plus difficiles à considérer à travers l'utilisation d'un formalisme unique.

Suite aux études bibliographiques réalisées en prélude de notre proposition, les modèles de morphogenèse existants n'abordent pas, à notre connaissance, l'approche viabiliste que nous avons développée dans le cadre de ces travaux. Cette approche nouvelle, à travers une formalisation des états, des contrôles, des contraintes et de la dynamique d'un tissu, offre d'énormes possibilités. Nous avons donc proposé un modèle viabiliste de morphogenèse animale, sous la forme d'un système complexe émergent de nombreux processus cellulaires :

- comportements : division, quiescence, mort, quiescence, consommation, échange ;
- processus internes : génome ouvert et évolutif, ressources énergétiques ;
- expressions : gène et état ;
- interaction : échange d'énergie (directe), occupation de l'environnement (indirecte).

L'approche viabiliste offre les outils dédiés pour appréhender les formes dans leur réalité mathématique. Se basant sur les principes de la théorie de

---

la viabilité, nous avons formalisé les états, les contrôles, les contraintes et la dynamique d'un tissu. Cette proposition de modèle a été éprouvée par quelques expérimentations que nous avons réalisées autour de :

- l'atteignabilité ou de la capturabilité de formes ;
- la viabilité de l'évolution d'un tissu pour un horizon de temps (éventuellement vers une cible) ;
- la mise en évidence de nouvelles propriétés de tissus ou de la simulation de mécanismes tissulaires essentiels pour leur contrôlabilité face aux perturbations issues de l'environnement ;
- nouvelles méthodes de caractérisation de tissus pathologiques.

L'étude de la morphogenèse, comme processus d'émergence, nécessite une analyse qualitative. Nous avons donc privilégié des méthodes de calcul qualitatives et de type individu-centré pour l'implémentation. C'est ainsi que nous avons opté pour un AC orienté SMA avec un couplage énergico-génétique entre les dynamiques cellulaires et la viabilisation des ressources. L'AC pour une évolution d'états dans une grille et l'orientation vers un SMA pour décrire qualitativement les entités du système et prendre en compte la propriété d'émergence issue de leurs interactions.

Afin de simuler le modèle de croissance de tissu, une architecture logicielle a été mise au point. La conception est basée sur le standard UML avec l'utilisation du patron de conception comportemental *Stratégie*. Le logiciel comporte une interface permettant de définir une simulation et d'exporter les données pour être traitées par des algorithmes d'évolution de forme et prend en entrée les résultats de sortie de cette simulation pour leur donner un rendu graphique.

Dans un SMA, l'ordonnancement et la mise à jour des agents influence beaucoup le résultat de la simulation. Dans le cas de la morphogenèse, en ce qui concerne la mise à jour des cellules, la synchronicité fait apparaître des difficultés particulières de mise en œuvre, liées à la résolution de conflits. Nous avons montré, grâce à l'aléatoire et à la parallélisation sur processeur multicoeurs, que pour atteindre une forme cible, un ordonnancement déterministe était impératif. L'aléatoire et le parallélisme ont révélé qu'il existe des niveaux d'organisation dans les cellules qui étaient plus déterminants que d'autres pour la convergence des formes.

Dans le cadre du calcul d'atteignabilité et de capturabilité, nous nous sommes principalement confrontés aux difficultés liées à la représentation et au parcours des formes comme ensemble mathématique. Cependant, les résultats obtenus nous ont permis d'ouvrir de nouvelles perspectives pour l'application de cette théorie et surtout d'apporter des éléments de valida-

---

tion à notre modèle. Le calcul de noyaux de viabilité a mis en évidence des formes susceptibles d'évoluer à court, moyen ou long terme ou encore ad-vitam aeternam. Ces résultats pourraient servir d'aide à la décision en radiothérapie dans le sens où les formes de tumeurs pourront être classées des moins viables aux plus viables. Ensuite, il pourra être considéré que plus une tumeur est de forme viable, plus elle nécessite une irradiation. Au contraire, moins une tumeur est de forme viable, moins elle nécessite une irradiation.

Pour la mise en évidence de nouvelles propriétés de tissus, nous nous sommes basés sur les résultats obtenus avec la morphogenèse rétrograde pour définir une nouvelle notion de robustesse de tissu. Nous avons montré que cette notion de robustesse est étroitement liée à la connectivité des cellules dans le tissu. Nous avons expérimenté deux applications de la morphogenèse rétrograde : la reconstruction des états antérieurs d'un tissu et la sculpture de tissu.

En termes de mécanismes tissulaires essentiels pour la viabilité, nous avons conçu et simulé le mécanisme autopoïétique permettant à un tissu de faire face à des mutations aboutissant à des proliférations et des nécroses aléatoires. Ce mécanisme autopoïétique repose sur la détermination et l'application de toutes les correspondances de régulation possibles au génome des cellules. C'est ainsi que des proliférations et anoïkis compensatoires sont déclenchées afin de reconstituer fidèlement la forme initiale du tissu. Nous avons aussi mis en place un système original permettant à un tissu de renouveler entièrement et perpétuellement l'ensemble de ses cellules tout en conservant sa forme globale. Cet état d'équilibre dynamique est garanti après la détermination de la séquence correcte de mort/naissance cellulaire et de la durée de sénescence optimale des cellules. L'importance de cette expérimentation est justifiée par le fait que les erreurs lors du renouvellement cellulaire des tissus est à haut risque d'accumulation de mutations pouvant évoluer vers un cancer.

Concernant les tissus pathologiques, nous avons affirmé l'importance de trouver le meilleur scénario en terme de choix de cellules à irradier pour garantir des résultats efficaces en ciblant les cellules pas ou peu liées aux cellules cancéreuses agressives. Cette précaution permet de ne pas endommager les tissus sains par irradiation inopportune. Pour ce faire, nous avons simulé la réponse de la tumeur en terme de croissance à la suite de la suppression de cellules. Cette technique a découlé sur l'établissement d'une nouvelle méthode de classification de tumeurs.

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont sujet à plusieurs perspectives pour d'éventuels travaux d'approfondissement et d'amélioration.

---

Tout d'abord, les expérimentations *in silico* généralement réalisées dans le domaine de la biologie computationnelle sont encore loin de leur application clinique. Il serait donc intéressant de développer des collaborations avec les spécialistes du métier pour, d'une part, disposer de mesures réelles à intégrer dans les modèles, et d'autre part, confronter les résultats obtenus aux données réelles.

La théorie de la viabilité appliquée à la morphogenèse pose de nouveaux défis surtout en mathématique et en informatique pour pouvoir implémenter des modèles et des algorithmes dédiés aux dynamiques morphologiques et dépendant de la résolution d'équations aux dérivées partielles.

Une perspective d'amélioration du modèle concerne l'incorporation d'éléments de modélisation à plus bas niveau. Nous pensons notamment à la prise en compte des forces biomécaniques qui sont à la base des mouvements et déformations cellulaires en jeu dans l'organisme. Ces forces se propagent à travers les tissus à longue distance et pourraient déterminer la coordination des mouvements de populations cellulaires.

Concernant les comportements cellulaires, il serait intéressant de considérer la migration après les tout premiers stades de la morphogenèse. La migration cellulaire est un processus fondamental dans la fécondation. En outre, lors du développement embryonnaire, la migration intervient dans la mise en place des tissus et des organes en regroupant en un endroit des cellules dispersées, en dirigeant des groupes entiers de cellules vers des emplacements précis, en dispersant des cellules regroupées, en arrangeant des cellules suivant un réseau particulier, etc. La migration intervient aussi dans la défense immunitaire par l'acheminement des globules blancs vers les zones infectées et dans la cicatrisation des tissus abîmés. Dans le cas du cancer, l'envahissement de l'organisme par des métastases se fait en partie grâce à la migration des cellules malignes par voie sanguine.

L'une des perspectives les plus importantes pour approcher nos travaux du domaine applicatif est le passage de la 2D à la 3D. Ce passage permettrait à notre modèle de gagner en réalisme. Les fondements du modèle resteraient identiques. Les interactions et comportements seraient modélisés dans l'espace en trois dimensions. Les cellules pourraient par exemple se diviser sur le plan vertical et par conséquent se superposer. Évidemment, ce passage à la 3D impliquerait une explosion combinatoire encore plus importante que celle à laquelle nous nous sommes confrontés en 2D avec les cas d'étude tels que l'atteignabilité, la capturabilité et la viabilité de formes.

Nous avons identifié aussi une limite sur le plan de l'implémentation. En

---

effet, nous avons réalisé de multiples briques logicielles pour l'implémentation et l'expérimentation de notre modèle. Après des travaux d'optimisation de ces briques, il conviendrait de les intégrer dans une seule architecture logicielle.

De manière générale, les travaux que nous avons réalisés ont répondu aux objectifs que nous nous étions fixés : d'un côté proposer un modèle de morphogenèse viabiliste prenant en compte et reproduisant en simulation certains comportements de cellules réelles lors du développement de tissus sains ou pathologiques ; de l'autre côté, simuler ce modèle pour la viabilité des tissus et mettre en évidence des propriétés de tissus sains ou pathologiques.

---

# Annexes





## Annexe A

# Implémentation parallèle de l'activité des processus

Code de déclaration du tissu :

```
1 struct Tissue
2 {
3     boost::dynamic_bitset<> Cell; /* devant contenir le tissu comprenant
4         une ou plusieurs cellules */
5     map<unsigned int, vector<unsigned int> > cellsByGene; /* regroupe
6         les cellules de même type avec comme clé le numéro de processus
7         génétique et comme valeur la liste des positions des cellules
8         ayant ce processus génétique */
9     vector<vector<unsigned int> > Genome; /* Contient le génome,
10         l'ensemble des processus génétiques présents dans le tissu */
11     boost::dynamic_bitset<> State; /* Informe si la cellule est
12         proliférante ou quiescente */
13     vector<double> Energy; /* Le niveau d'énergie des cellules */
14     double eReserve, eGlobal, eCritical; /* Les différents niveaux
15         d'énergie du système : niveau d'énergie de maintenance, courant
16         et critique */
17 };
```

Code de distribution des tâches aux processus :

```
1 void taskAlloc()
2 {
3     cycleCounter = 0; /* Nombre de cycles courant */
4     boost::thread proc[nbThreads]; /* Instanciation des processus */
5     nbCells = predicted.Cell.count(); /* Nombre de cellules courant */
6     unsigned int geneCounter; /* Nombre de types */
7     unsigned int gene; /* Type */
8
9     // Récupération des types cellulaires
10    itGenes = predicted.cellsByGene.begin();
11    while(itGenes != predicted.cellsByGene.end())
12    {
13        genes.push_back((*itGenes).first);
14        itGenes++;
15    }
```

ANNEXE A. IMPLÉMENTATION PARALLÈLE DE L'ACTIVITÉ DES  
PROCESSUS

```
15     }
16
17     //Tant que le nombre de cellules recherché n'est pas atteint par le
18     tissu
19     while(nbCells < maxCell)
20     {
21         copyGenes = genes; /* Copie des types à distribuer */
22
23         //Tant que tous les types ne sont pas tirés
24         while(!copyGenes.empty())
25         {
26             p = 0;
27             //Tant qu'il y a des processus disponibles et qu'il reste
28             encore des tâches à allouer
29             while((p < nbThreads) && !(copyGenes.empty()))
30             {
31                 gene = rand()%copyGenes.size(); /* Tirage aléatoire et é
32                 quiprobable d'un type */
33                 proc[p] = boost::thread(boost::bind(
34                 proliferation,copyGenes[gene])); /* Allocation d'une
35                 tâche : affectation d'un type cellulaire à un
36                 processus */
37                 p++;
38                 copyGenes.erase(copyGenes.begin()+gene); /* Tirage sans
39                 remise : suppression du type déjà tiré */
40             }
41             p0n = 0;
42             // Tant que tous les processus n'ont pas terminé leur tâche,
43             qu'ils s'attendent
44             while(p0n < p)
45             {
46                 proc[p0n].join();
47                 p0n++;
48             }
49         }
50
51         nbCells = predicted.Cell.count(); /* Récupérer le nombre de
52         cellules à la fin du cycle */
53
54         predicted.State.reset(); /* Remettre les états de toutes les
55         cellules à proliférant */
56         cycleCounter++;
57
58         //Arrêter l'évolution du tissu si le nombre de cycles recherché est
59         atteint
60         if(cycleCounter == nbCycles)
61             {globalNbCells += nbCells; break;}
62
63         predicted.eCritical = nbCells*eMinimal/2; /* Définition du
64         niveau d'énergie critique */
65
66         double globalEnergy = 0;
```

```

58     itGenes = predicted.cellsByGene.begin();
59
60     //Calcul du niveau d'énergie global du système
61     while(itGenes != predicted.cellsByGene.end())
62     {
63         position = 0;
64         while(position < (*itGenes).second.size())
65         {
66             cursor = (*itGenes).second[position];
67             globalEnergy += predicted.Energy[maxSize-cursor-1];
68             position++;
69         }
70
71         itGenes++;
72     }
73
74     predicted.eGlobal = globalEnergy;
75
76     //Arrêt de l'évolution si la contrainte du niveau d'énergie critique
77     //n'est pas satisfaite
78     if(predicted.eGlobal <= predicted.eCritical)
79     {
80         cout<<"Energy too low, growth should be stopped"<<endl;
81         cout<<"Critical Cycle : "<<cycleCounter+1<<endl;
82         break;
83     }
84
85     //Si la contrainte est satisfaite, remettre la réserve d'énergie
86     //du système.
87     //energySupply() calcule l'apport d'énergie nécessaire dans le
88     //système pour combler la réserve optimale et le distribue é
89     //quitement entre les cellules
90     energySupply();
91 }

```

Code de traitement de l'activité des processus :

```

1 void threadTrait(unsigned int gene)
2 {
3     vector<unsigned int> copyCells = predicted.cellsByGene[gene]; /*
4         Récupération de la liste de toutes les cellules gérées par le
5         processus */
6     int cursorGeneCells = 0;
7
8     // Tant que le processus peut tirer aléatoirement une cellule
9     while(!copyCells.empty())
10    {
11        cursorGeneCells = rand()%copyCells.size(); /* Choix aléatoire et
12            équiprobable d'une position pour tirer une cellule */
13        unsigned int processedCell = copyCells[cursorGeneCells]; /*
14            Récupération de la cellule à cette position */
15        copyCells.erase(copyCells.begin()+cursorGeneCells); /* Tirage
16            sans remise : la cellule tirée est supprimée de la liste */
17        double cellEnergy = predicted.Energy[maxSize-processedCell-1];

```

## ANNEXE A. IMPLÉMENTATION PARALLÈLE DE L'ACTIVITÉ DES PROCESSUS

```

13      /* Récupération du niveau d'énergie courant de la cellule */
14      //Si l'énergie est inférieur ou égal à Emin, le processus
15      exécute l'apoptose de la cellule
16      if(cellEnergy <= eMinimal)
17      {
18          predicted.Cell.reset(processedCell);
19          int pCell = 0;
20          while(pCell < predicted.cellsByGene[gene].size())
21          {
22              if(predicted.cellsByGene[gene][pCell] == processedCell)
23              {predicted.cellsByGene[gene].erase(
24                  predicted.cellsByGene[gene].begin()+pCell); break;}
25              pCell++;
26          }
27          predicted.Energy[maxSize-processedCell-1] = 0;
28      }
29      //Si l'énergie prédispose à la quiescence, le processus le met à jour
30      if((cellEnergy > eMinimal) && (cellEnergy <= eMedium))
31          predicted.Energy[maxSize-processedCell-1] = cellEnergy/2;
32
33      //Si l'énergie est suffisante, alors le processus exécute la mitose
34      de la cellule
35      if (cellEnergy > eMedium)
36      {
37          if(cellEnergy > eMaximal)
38              cellEnergy = eMaximal;
39          mitose(gene,processedCell,cellEnergy);
40      }
41      cursorGeneCells++;
42  }

```

Code de la mitose d'une cellule et gestion de la concurrence entre processus :

```

1  void mitose(unsigned int gene, unsigned int processedCell, double
2  cellEnergy)
3  {
4      vector<unsigned int>::iterator iter;
5      iter = predicted.Genome[gene-1].begin();
6      short int alpha = uptakeRate[gene-1]; /* facteur de consommation
7      d'énergie à la mitose propre à chaque type */
8
9      // Parcours des actions contenues dans le processus génétique de
10     la cellule
11     while(iter != predicted.Genome[gene-1].end())
12     {
13         switch(*iter)
14         {
15             //Si l'action courante est la direction nord
16             case 1 :
17             {
18                 //Appeler la primitive de synchronisation qui met en place
19                 une exclusion mutuelle entre les processus dans la mise

```

```

16         à jour de l'environnement
17         mutex.lock();
18         //Si la position au nord de la cellule est libre
19         if ((processedCell < maxSize-widthB) &&
20             !(predicted.Cell[processedCell+widthB]))
21         {
22             predicted.Cell.set(processedCell+widthB); /* Créer
23                 la cellule fille */
24             predicted.State.set(processedCell); /* Mettre la
25                 cellule fille en quiescence */
26             //Utiliser des primitives de Boost Thread pour afficher le
27             thread en traitement, la cellule traitée, son type,
28             l'action réalisée et le nombre de cellules courant
29             cout<<"Thread ID :
30                 "<<boost::this_thread::get_id()<<endl;
31             cout<<"Gene : "<<gene<<endl;
32             cout<<"Cell Position: "<<processedCell<<endl;
33             cout<<"Applied Action : Up"<<endl;
34             cout<<"Nb Cells :
35                 "<<predicted.Cell.count()<<endl<<endl;
36             system("PAUSE");
37         }
38         mutex.unlock();
39
40         // Mise à jour du niveau d'énergie de la cellule mère
41         et fille après mitose suivant les équations déjà
42         présentées
43         if(predicted.State[processedCell])
44         {
45             predicted.Energy[maxSize-processedCell-1] =
46                 0.25*((2+alpha)/(4+alpha))*cellEnergy +
47                 neighboursEnergy(gene,processedCell);
48             predicted.Energy[maxSize-processedCell-widthB-1] =
49                 0.25*((2+alpha)/(4+alpha))*cellEnergy;
50             predicted.cellsByGene[gene].push_back(
51                 processedCell+widthB);
52         }
53     }break;
54 }
55 }
56 }

```

Code de récupération de l'énergie du voisinage au moment de la mitose. Dans ce bout de code, il s'agit de l'énergie provenant de la voisine située au nord de la cellule :

```

1 double neighboursEnergy(unsigned int gene, unsigned int processedCell)
2 {
3     double amount = 0; /* Quantité d'énergie totale collectée */
4     double initialEnergy; /* Quantité d'énergie de la voisine avant
5         collecte */
6     double lost; /* Quantité d'énergie perdue par la voisine et
7         récupérée par la cellule */

```

ANNEXE A. IMPLÉMENTATION PARALLÈLE DE L'ACTIVITÉ DES  
PROCESSUS

```
6     vector<unsigned int>::iterator itCells;
7
8     //S'il existe une voisine au nord de la cellule
9     if((processedCell < maxSize-widthB) &&
10        (predicted.Cell[processedCell+widthB]))
11     {
12         itCells = find(predicted.cellsByGene[gene].begin(),
13                       predicted.cellsByGene[gene].end(), processedCell+widthB);
14         //Si la voisine est de même type que la cellule
15         if(itCells != predicted.cellsByGene[gene].end())
16         {
17             initialEnergy =
18                 predicted.Energy[maxSize-processedCell-widthB-1];
19             lost =
20                 (1/(3*neighbours(gene, processedCell+widthB)))*initialEnergy;
21             /* neighbours() permet de compter le nombre de voisines
22              de la voisine. Comme nous l'avons déjà dit, la cellule
23              doit récupérer de chacune de ses voisines une quantité
24              d'énergie inversement proportionnelle à leur nombre de
25              voisines après leur dépense en maintenance somatique et
26              en entretien de maturité */
27             // Si la cellule est en mesure de céder cette énergie
28             if((initialEnergy-lost) >= 0)
29                 predicted.Energy[maxSize-processedCell-widthB-1] =
30                     initialEnergy - lost; /* cession */
31             else
32                 predicted.Energy[maxSize-processedCell-widthB-1] = 0; /*
33              Sinon, elle assure juste ses opérations */
34             amount += lost; /* Collection de l'énergie cédée */
35         }
36     }
37     /* Récupération voisine sud */
38     /* Récupération voisine est */
39     /* Récupération voisine ouest */
40     return amount;
41 }
42 }
```

## Annexe B

# Génération des ensembles atteignables

Code de déclaration d'un nœud du graphe. Le choix d'utiliser des structures au lieu de classes est justifiée par un gain considérable en espace de 67.67% lors du passage de l'implémentation du second choix à celle du premier. Même si l'abstraction introduite par l'utilisation de structures appauvrit qualitativement la description du modèle, nous avons validé ce choix car le problème d'atteignabilité en soi est déjà très coûteux en espace.

```
1 struct graphVertex
2 {
3     boost::dynamic_bitset<> form; /* contient la forme */
4     std::vector<unsigned int> geneticProcess; /* Représente l'expression
5         génétique dans le tissu */
6     std::vector<char> Action; /* Définit le statut des cellules du tissu
7         */
8     boost::dynamic_bitset<> switchedOn; /* Permet d'éteindre une cellule
9         lorsque celle-ci ne peut plus se diviser à cause des
10        contraintes spatiales */
11    unsigned int nbGeneticProcess; /* Nombre de processus génétiques ou
12        gènes */
13    std::map<unsigned int, std::vector<unsigned int> > geneticRegulon;
14        /* Le génome du tissu contenant l'ensemble des gènes */
15 };
```

Code de déclaration d'un arc du graphe :

```
1 struct graphEdge
2 {
3     char Control; /* Action génétique appliquée par la cellule pour
4         réaliser une transition définissant un nouvel état */
5     unsigned int Mitoser; /* Identifie la cellule réalisant la
6         transition */
7     int Temps; /* Enregistre le cycle de division où la transition a eu
8         lieu */
9 };
```



Code de récupération de tous les états de l'ensemble précédemment créés :

```

1 while(nbVertices < verticesPerNbCell[timestep].size())
2 {
3     verticesPerTimestep.push_back(verticesPerNbCell[timestep][nbVertices]);
4     nbVertices++;
5 }

```

Code de parcours des états de l'ensemble courant pour générer le nouvel ensemble atteignable :

```

1 while(!verticesPerTimestep.empty())
2 {
3     setRunning(verticesPerTimestep.back());
4     verticesPerTimestep.pop_back();
5 }

```

`setRunning` est chargée de tester toutes les transitions possibles à partir de toutes les cellules d'un état et de créer les nouveaux états en veillant à ne pas ajouter deux états identiques par transformations géométriques. Une partie du code de la fonction est présentée dans ce qui suit :

```

1  /* Vérifie qu'une cellule est en mesure de se diviser : allumée et en é
   *   tat de prolifération */
2  if((vertex.switchedOn[motherPosition]) &&
   *   (vertex.Action[maxSize-motherPosition-1] == 'p'))
3  {
4  /* Teste toutes les transitions possibles à partir de la cellule en
   *   lui appliquant successivement les quatre actions génétiques */
5  for(int d=0; d<4; d++ )
6  {
7      mitoVertex = vertex;
8      bool divided = mitose(mitoVertex,motherPosition,directions[d]); /*
   *   Test de la transition */
9
10     /* Si la transition est valide */
11     if(divided)
12     {
13         existInGraph(mitoVertex, formIndex, motherPosition, d); /*
   *   Contrôle de redondance du nouvel état et ses transformations
   *   géométriques dans l'ensemble */
14     }
15 }
16 }

```

Plusieurs fonctions interviennent dans la vérification de l'existence de doublons dans un ensemble atteignable (voir figure B.1).

`GetCellIntervals` permet de tester si deux tissus sont identiques par translation en calculant les intervalles entre les cellules et les comparer. En plus de conserver les distances et les angles dans les formes, la translation respecte l'orientation d'origine. On considère qu'il s'agit d'un déplacement de la forme dans la grille.

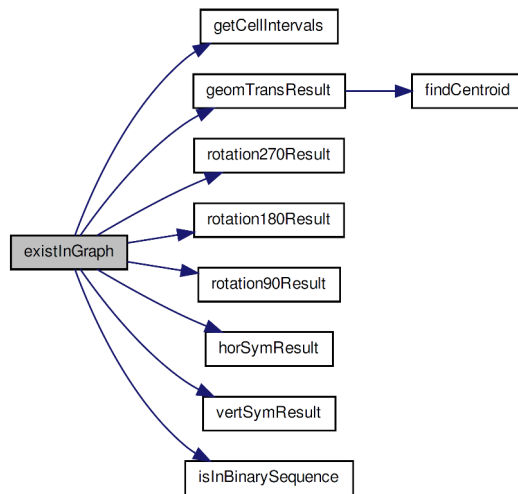


FIGURE B.1 – Fonctions de transformations géométriques (translations, rotations, symétries) et de vérification de doublons dans les ensembles atteignables.

Pour les rotations, il faut d’abord définir le barycentre de la forme qui sera l’origine du repère cartésien de la forme. Ce barycentre doit être choisi de tel sorte que quelle que soit la rotation, toutes les cellules de la forme maintiennent leur distance par rapport à ce barycentre fixe. Si nous prenons l’exemple de la rotation à  $90^\circ$  présenté à la figure B.2 :

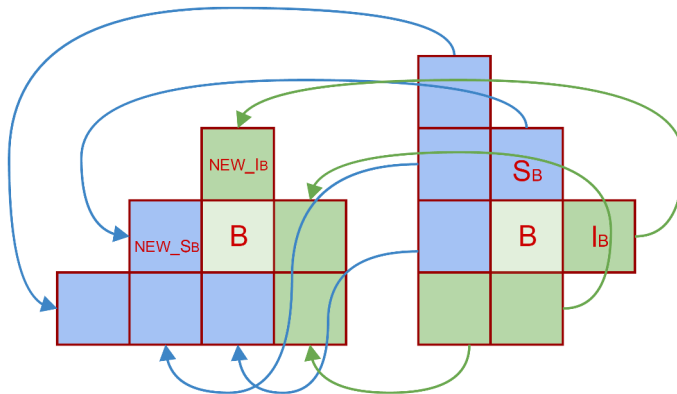


FIGURE B.2 – Exemple de rotation d’une forme par rapport à son barycentre et calcul des nouvelles coordonnées des cellules.

- soit la position de la cellule est inférieure à celle du barycentre comme  $I_B$ , c’est-à-dire  $0 < I_B < (B \text{ DIV } width) * width$ . Dans ce cas, on pose  $propagation = (B \text{ DIV } width) * width - (I_B \text{ DIV } width) * width$  et  $celerite = propagation \text{ DIV } width$ . Ainsi  $colonne \text{ NEW}_I B =$

colonne  $B + celerite$  et ligne  $NEW_I B = ligne B - colonne B + colonne I_B$ .

- soit la position de la cellule est supérieure à celle du barycentre comme  $S_B$ , c'est-à-dire  $(B \text{ DIV } width) * width < S_B < maxSize$ . Dans ce cas, on pose  $propagation = (S_B \text{ DIV } width) * width - (B \text{ DIV } width) * width$  et  $celerite = propagation \text{ DIV } width$ . Ainsi  $colonne NEW_S B = colonne B - celerite$  et ligne  $NEW_S B = ligne B - colonne B + colonne S_B$ .

`findCentroid` permet de trouver un barycentre :

```

1 //Pour avoir des coordonnées valides dans la grille après une
  //transformation géométrique, nous devons trouver le bon barycentre
2 //Une position de départ est considérée comme barycentre et si elle
  //n'est pas valide la position suivante est prise
3 /* param form : la forme à transformer */
4 /* param oneBit : permet de reconnaître une position occupée dans la
  //grille */
5 /* param pos : la position de départ à partir de laquelle un barycentre
  //est recherché */
6 /* return : retourne la position du barycentre trouvé */
7 unsigned int findCentroid(boost::dynamic_bitset<> form,
  boost::dynamic_bitset<>& oneBit, unsigned int& pos)
8 {
9     boost::dynamic_bitset<> noBit(maxSize,0);
10    while((form & oneBit) == noBit)
11    {
12        oneBit >>= 1;
13        --pos;
14    }
15    return pos;
16 }

```

Pour les symétries, il s'agit de symétries orthogonales par rapport à un axe. Donc, il faut d'abord définir cet axe qui doit être une ligne de la grille choisie judicieusement, telle que toute position de cellule s'y situant reste invariante par la transformation. Sinon, elle sera la médiatrice du segment formé par l'ancienne position et la nouvelle position de la cellule (voir l'exemple de l'axe vertical présenté à la figure B.3).

`existInGraph` prend en paramètres un nouvel état généré ( $L_j(n)$ ), l'état qui est à l'origine de la transition ( $L_i(n-1)$ ), la cellule dans l'état qui l'a réalisée  $x$  et l'action utilisée lors de la transition  $d$ . Ensuite, elle vérifie si  $L_j(n)$  (cellules + expression génétique + statuts) est identique par translation à l'un des états déjà générés dans l'ensemble courant ( $L_{j'}(n)$ ). Si c'est le cas,  $L_j(n)$  n'est pas ajouté dans l'ensemble, le programme crée juste un nouvel arc reliant  $L_i(n-1)$  et  $L_{j'}(n)$ . Si nous supposons que c'est  $L_{i'}(n-1)$  qui a généré précédemment  $L_{j'}(n)$ , il faut savoir alors qu'un arc entre  $L_{i'}(n-1)$  et  $L_{j'}(n)$  existait déjà.

```

1 getCellIntervals(g[*it].form,formIntervals); /* Récupération des
  //intervalles entre cellules de  $L_{j'}(n)$  */

```

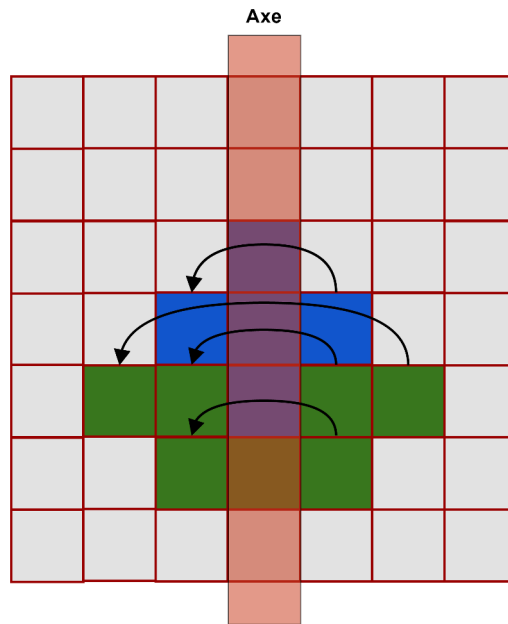


FIGURE B.3 – Exemple de symétrie d’une forme par rapport à l’axe vertical.

```

2 //S'il y a identité sur la forme entre  $L_j(n)$  et  $L_{j'}(n)$ 
3 if(equal(formIntervals.begin(), formIntervals.end(),
4         copyFormIntervals.begin()))
5 {
6     getState(g[*it].Action, fmitosed, fquiescent); /* Récupération des
7         statuts des cellules de  $L_{j'}(n)$  */
8     // S'il y a aussi identité sur les statuts, alors  $L_{j'}(n)$  et  $L_j(n)$ 
9         sont identiques
10    if((fmitosedReplaced == fmitosed) && (fquiescentReplaced ==
11        fquiescent))
12    {
13        // Créer un arc entre  $L_i(n-1)$  et  $L_{j'}(n)$ 
14        graphEdge anotherEdge;
15        anotherEdge.Control = directions[d];
16        anotherEdge.Mitoser = motherPosition;
17        anotherEdge.Temps = timestep;
18        add_edge(formIndex, *it, anotherEdge, g);
19    }
20 }

```

Si par contre,  $L_j(n)$  n’est identique à aucun autre état par translation, alors les autres transformations géométriques sont appliquées (rotations et symétries). `geomTransResult` permet de réaliser ces transformations en prenant en paramètre le type de transformation. Elle recherche jusqu’à trouver le bon barycentre et appliquer la transformation

```

1 void geomTransResult(boost::dynamic_bitset<>& form,
2                     boost::dynamic_bitset<> &m, boost::dynamic_bitset<> &q, unsigned

```

```

1   int (*geomTrans)(boost::dynamic_bitset<>&, unsigned
2   int, boost::dynamic_bitset<>&, boost::dynamic_bitset<>&))
3   {
4   boost::dynamic_bitset<> rotForm = form;
5   boost::dynamic_bitset<> mit = m;
6   boost::dynamic_bitset<> quies = q;
7   boost::dynamic_bitset<> oneBit(maxSize);
8   unsigned int pos = maxSize-1;
9   unsigned int nbCells = form.count();
10
11  oneBit.set(pos); /* La première position à tester comme barycentre */
12  unsigned int centroidPos = findCentroid(form, oneBit, pos); /* Test de
13  la position comme barycentre */
14
15  unsigned int rotCells = (*geomTrans)(rotForm, centroidPos, mit, quies);
16  /* Première transformation en fonction du barycentre choisi */
17
18  // Tant que la transformation n'est pas correcte, choisir un autre
19  barycentre et recommencer
20  while(rotCells < nbCells)
21  {
22      rotForm = form;
23      mit = m;
24      quies = q;
25
26      oneBit >>= 1;
27      --pos;
28
29      centroidPos = findCentroid(rotForm, oneBit, pos);
30
31      rotCells = (*geomTrans)(rotForm, centroidPos, mit, quies);
32  }
33
34  //Sauvegarder la transformation valide
35  form = rotForm;
36  m = mit;
37  q = quies;
38  }

```

Si un état  $L_{j'}(n)$  est trouvé identique à  $L_j(n)$ , comme indiqué précédemment un arc sera créé entre  $L_i(n-1)$  et  $L_{j'}(n)$ . Cependant, si aucune identité n'est trouvée, alors un nœud est créé pour stocker l'état  $L_j(n)$  et un arc pour relier  $L_i(n-1)$  et  $L_j(n)$ .

```

1   Vertex formVertex = boost::add_vertex(g); /* Création d'un nouveau
2   nœud dans le graphe */
3   g[formVertex] = vertex; /* Affectation de l'état au nœud créé */
4   verticesPerNbCell[timestep+1].push_back(boost::num_vertices(g)-1); /*
5   Sauvegarde de la référence du nœud parmi ceux contenant des
6   phénotypes de même nombre de cellules */
7
8   graphEdge firstEdge; /* Création d'un nouvel arc dans le graphe */

```

---

```

7 //Ajout des informations de la transition à l'arc
8 firstEdge.Control = directions[d];
9 firstEdge.Mitoser = motherPosition;
10 firstEdge.Temps = timestep;
11
12 /* Relier par l'arc le nouveau noeud et son père */
13 add_edge(formIndex, formVertex, firstEdge, g);

```

Le génome du tissu est construit depuis la première cellule. A chaque transition, il est mis à jour pour s'assurer qu'il soit celui qui capture l'état nouvellement créé :

```

1 unsigned int nbGeneticProcess = vertex.nbGeneticProcess; /*
   Récupération du nombre de gènes déjà présents dans le génome */
2 unsigned int gene = 1;
3 //Parcours des gènes déjà existants pour vérifier s'il y en a un qui
   réalise la capture du nouvel état
4 while(gene <= nbGeneticProcess)
5 {
6   it = vertex.geneticRegulon[gene].begin();
7
8   //Parcours des actions génétiques du gène
9   while((*it != d+1) && (it != vertex.geneticRegulon[gene].end()))
10  {
11    //checkTransition() vérifie si l'action courante réalise la capture
12    if(checkTransition(vertex.form,motherPosition,directions[*it-1]))
13      break;
14    //Si l'action ne réalise pas la capture mais ne la compromet pas
       non plus, tester la suivante
15    else
16      it++;
17  }
18  // Si aucune action du gène ne réalise la capture ni ne la compromet,
       alors enrichir le génome en ajoutant l'action au gène courant
19  // Ensuite, activer le gène de la nouvelle cellule. Si le gène activé
       n'est pas le même que celui la cellule mère, les deux cellules se
       différencient
20  if (it == vertex.geneticRegulon[gene].end())
21  {
22    vertex.geneticRegulon[gene].push_back(d+1);
23    geneCoding(vertex.geneticProcess,motherPosition,gene,directions[d]);
24    break;
25  }
26  //Si l'action courante du gène réalise la capture, alors on active le
       gène pour la nouvelle cellule
27  if(*it == d+1)
28  {
29    geneCoding(vertex.geneticProcess,motherPosition,gene,directions[d]);
30    break;
31  }
32  gene++;
33 }
34 //Si aucun gène ne réalise la capture du nouvel état, alors enrichir le
       génome en créant un nouveau gène, y ajouter l'action de la

```

```

35 transition et différencier la cellule mère et la cellule fille
36 if(gene > nbGeneticProcess)
37 {
38     vertex.nbGeneticProcess = ++nbGeneticProcess;
39     vertex.geneticRegulon[nbGeneticProcess].push_back(d+1);
40     geneCoding(vertex.geneticProcess,motherPosition,
41     nbGeneticProcess,directions[d]);
42 }

```

Pour générer les scripts de visualisation des ensembles atteignables, nous avons besoin juste du nombre de cycles de division  $n$  pour ensuite récupérer l'ensemble des nœuds du graphe  $E_n$ . On peut ainsi accéder au phénotype que contient chaque nœud ainsi qu'au génotype associé. Chaque script contient la représentation graphique d'un état et est généré par `display` qui :

- crée une grille
- fait une mise à l'échelle et un dimensionnement pour calculer les coordonnées de chaque cellule dans la grille `Scilab`
- ajoute des propriétés à chaque cellule telles que la couleur et sa nuance en fonction de son gène actif et de son statut
- à partir du nœud où est stocké l'état, parcourt les arcs en remontant les nœuds jusqu'à la racine contenant la première cellule. Ce parcours retrace l'historique de chaque état : à chaque étape, quelle cellule s'est divisée, par quelle action et la cellule créée. Ainsi, dans la représentation graphique, nous avons l'ordre de chaque cellule du tissu et leur processus de création illustré par des flèches.
- sauvegarde l'ensemble des scripts dans un dossier

```

1 // Création du nom de script
2 string sLabel = boost::to_string(formLabel);
3 const char *label = sLabel.c_str();
4 char *fileName = (char*)(malloc(strlen(title) + strlen(label) + 1));
5 if (fileName != NULL)
6 {
7     strcpy(fileName, title);
8     strcat(fileName, label);
9 }
10 // Calculer et assigner des coordonnées à chaque cellule. Une cellule
11 // est prise comme référence et ses coordonnées serviront d'origine au
12 // repère cartésien dans le graphique (x et y sont ses coordonnées
13 // dans la grille et xRef et yRef ses coordonnées dans le repère
14 // cartésien)
15 while(i < size)
16 {
17     if(form[i])
18     {
19         cellCoord[j].push_back(x-(i*width-xRef));
20         cellCoord[j].push_back(y+(i/width-yRef));
21         j++;
22     }
23     i++;
24 }

```

```

21  /* Ouverture du script */
22  formFile.open(fileName, ios::trunc);
23  if (formFile.bad()){ cerr << "Impossible to open the file !" << endl;}
24
25  /* En-tête */
26  formFile<<"clf"<<endl;
27  formFile<<"plot2d(0,0,0,rect=[0,0,10,10],frameflag=3);"<<endl;
28  formFile<<"xgrid(2);"<<endl;
29  formFile<<"xrect(0,10,10,10)"<<endl;
30  formFile<<"e = gce()"<<endl;
31  formFile<<"e.thickness = 5"<<endl;
32  formFile<<"e.foreground = 2"<<endl;
33
34
35  for(unsigned int k = 0; k < nbCells; k++)
36  {
37      /* Positionnement des cellules */
38      formFile<<"xfrect("<<cellCoord[k][0]
39      <<" , "<<cellCoord[k][1]<<" , 1, 1)"<<endl;
40      formFile<<"e = gce()"<<endl;
41
42      /* Couleur de la cellule en fonction de son processus génétique. Ici,
          nous n'avons montré que l'exemple pour le premier gène du génome.
          geneColoring() prend en compte la nuance de la couleur du gène en
          fonction du statut de la cellule */
43      switch(geneticProcess.back())
44      {
45          case 1 :
46              stateColor.push_back(16);
47              stateColor.push_back(17);
48              stateColor.push_back(18);
49              geneColoring(formFile, stateColor, state.back());
50              break;
51      }
52  }
53  /* Représentation du processus de création de l'état. En connaissant
          les coordonnées de la cellule, designProcess() calcule celles de la
          queue de toute flèche qui part de cette cellule. Ensuite grâce aux
          différentes actions utilisées par la cellule lors de ses
          transitions, elle détermine les coordonnées des têtes de chaque
          flèche */
54  while(vertex >= 1)
55  {
56      it = boost::in_edges(vertex, g);
57      designProcess(formFile, g[*it.first].Mitoser,
58                  x, y, xRef, yRef, g[*it.first].Control, g[*it.first].Temps);
59      vertex = boost::source(*it, g);
60  }

```



ANNEXE B. GÉNÉRATION DES ENSEMBLES ATTEIGNABLES

## Annexe C

# Algorithme de calcul du noyau de viabilité

Définition des paramètres :

```
1 processedForm.open("parameterFile", ios::in);
2   if (processedForm.bad()){ cerr << "Impossible to open the file !" <<
3     endl;}
4
5   processedForm >> eMinimal; /* énergie minimale */
6   processedForm >> eMedium; /* énergie moyenne */
7   processedForm >> eMaximal; /* énergie maximale */
8   processedForm >> fairUptake; /* consommation équitable ou pas entre
9     types cellulaires */
10  processedForm >> nbCycles; /* nombre de cycles de division */
11  processedForm.close();
```

Évolution des états et calcul du noyau de viabilité jusqu'à l'horizon de temps défini par le nombre de cycles :

```
1 cycleCounter = 1;
2 while(cycleCounter <= nbCycles)
3 {
4   // Parcours des états du noyau de viabilité à l'horizon cycleCounter-1
5   k = 0;
6   while(k < stateSpace.size())
7   {
8     // Chargement dynamique de l'état à faire évoluer
9     idTissue = stateSpace[k];
10    sLabel = boost::to_string(idTissue);
11    label = sLabel.c_str();
12    fileName = (char*)(malloc(strlen(title) + strlen(label) + 1));
13    if (fileName != NULL)
14    {
15      strcpy(fileName, title);
16      strcat(fileName, label);
17    }
18    processedForm.open(fileName, ios::in);
```

## ANNEXE C. ALGORITHME DE CALCUL DU NOYAU DE VIABILITÉ

```
19   if (processedForm.bad()){ cerr << "Impossible to open the file !" <<
    endl; }
20   i = 0;
21   // Chargement du contrôle de la dynamique de l'état
22   while(i < nbGeneticProcess)
23   {
24     processedForm >> position;
25     nbActions = position;
26     j = 0;
27     while(j < nbActions)
28     {
29       processedForm >> position;
30       form.Genome[i].push_back(position);
31       j++;
32     }
33     i++;
34   }
35     processedForm.close();
36
37     evolution(form); /* Evolution de l'état pour vérifier sa
    viabilité et l'ajouter éventuellement au noyau de viabilité
    à l'horizon cycleCounter */
38 }
39
40 // Après calcul du noyau de viabilité à l'horizon cycleCounter
41 if(viabilityKernel.size() == 0)
42     break; /* Si le noyau est vide, alors arrêter le calcul et
    le plus grand noyau de viabilité à l'horizon nbCycles
    est celui trouvé à l'horizon cycleCounter-1 */
43
44 // Si le noyau n'est pas vide, le nouvel espace d'états est
    constitué par les états du noyau de viabilité à l'horizon
    cycleCounter à partir desquels devra être calculé le noyau de
    viabilité à l'horizon cycleCounter+1
45 stateSpace.clear();
46 stateSpace = viabilityKernel;
47 viabilityKernel.clear();
48 cycleCounter++;
49 }
```

Vérification de l'état atteint par la dynamique du tissu et ajout au noyau en cas de respect des contraintes :

```
1 form.eGlobal = globalEnergy;
2 form.eCritical = nbCells*eMinimal*0.1;
3 if(form.eGlobal <= form.eCritical)
4     return 0;
5
6 viabilityKernel.push_back(idTissue);
```

Mise à jour persistante de l'état après avoir vérifié sa viabilité :

```
1 kernelFile.open(fileName, ios::trunc);
2 if (kernelFile.bad()){ cerr << "Impossible to open the file !" <<
    endl; }
```

---

```

3
4   cursor = 0;
5   cellCounter = 0;
6   // Ecriture des cellules, de l'expression génétique et de l'énergie
   // de chaque cellule du tissu
7   while((cursor < maxSize) && (cellCounter < nbCells))
8   {
9       // The cell that
10      if(form.Cell[cursor])
11      {
12          cellCounter++;
13
14          kernelFile<<cursor<<" " <<form.Gene[maxSize-cursor-1]<<" ";
15          energyPerTissue[idTissue][cursor] =
              form.Energy[maxSize-cursor-1];
16      }
17
18      cursor++;
19  }
20
21  kernelFile<<form.Genome.size()<<" "; /* Ecriture de la taille du
   // génome */
22
23  genes = 0;
24
25  // Ecriture de tous les gènes du génome et de leurs actions
   // génétiques
26  while(genes < form.Genome.size())
27  {
28      iter = form.Genome[genes].begin();
29
30      kernelFile<<form.Genome[genes].size()<<" ";
31
32      while(iter+1 != form.Genome[genes].end())
33      {
34          kernelFile<<*iter<<" ";
35          iter++;
36      }
37
38      if(genes == form.Genome.size())
39          kernelFile<<*iter;
40      else
41          kernelFile<<*iter<<" ";
42
43      genes++;
44  }

```

ANNEXE C. ALGORITHME DE CALCUL DU NOYAU DE VIABILITÉ

## Annexe D

# Généralisation du calcul du noyau de viabilité

Test de plusieurs dynamiques de la forme pour déterminer sa viabilité :

```
1 //Récupération de toutes les actions génétiques qui manquent dans le
  //dernier gène encore ouvert du génome
2 // Ensuite, toutes les combinaisons de suites d'actions vont être
  //calculées et ajoutées au gène ouvert pour vérifier s'il existe un
  //génome permettant une dynamique viable
3 for(i=1;i<=4;i++)
4 {
5     iter = find(form.Genome[nbGeneticProcess-1].begin(),
6             form.Genome[nbGeneticProcess-1].end(),i);
7     if(iter==form.Genome[nbGeneticProcess-1].end())
8         missedActions.push_back(i);
9 }
10 /* */
11 //Tant que l'état obtenu avec la dynamique contrôlée par le génome
  //n'est pas viable et qu'il est possible de tester un nouveau
  //complément génétique
12 while(!(evolution(form,initial)) &&
13 (i < missedProcesses[idTissue].size()))
14 {
15     incompleteActions = initial.Genome[nbGeneticProcess-1]; /* Génome
  //initial ouvert */
16     j=0;
17     /* Ajouter au génome les actions du complément génétique */
18     while(j<missedProcesses[idTissue][i].size())
19     {
20         incompleteActions.push_back(missedProcesses[idTissue][i][j]);
21         j++;
22     }
23     // L'état et son contrôle sont rechargés pour une nouvelle dynamique
24     form = initial;
25     form.Genome[nbGeneticProcess-1] = incompleteActions;
26     i++;
27 }
```



Septième partie

Bibliographie





# Bibliographie

- [Abmayr et al., 2003] Abmayr, S. M., Balagopalan, L., Galletta, B. J., and Hong, S.-J. (2003). Cell and molecular biology of myoblast fusion. volume 225 of *International Review of Cytology*, pages 33–89. Academic Press.
- [Apte et al., 2010] Apte, A., Bonchev, D., and Fong, S. (2010). Cellular automata modeling of FASL-initiated apoptosis. *Chemistry & Biodiversity*, 7(5) :1163–1172.
- [Aubin, 1991] Aubin, J.-P. (1991). *Viability theory*. Birkhauser.
- [Aubin, 1997] Aubin, J.-P. (1997). *Dynamic Economic Theory*, volume 5 of *Studies in Economic Theory*. Springer-Verlag, 1st edition.
- [Aubin et al., 2005] Aubin, J.-P., Bernado, T., and Saint-Pierre, P. (2005). *The Coupling of Climate and Economic Dynamics : Essays on Integrated Assessment*, chapter A Viability Approach to Global Climate Change Issues, pages 113–143. Springer Netherlands.
- [Aubin et al., 2001] Aubin, J.-P., Bonneuil, N., Maurin, F., and Saint-Pierre, P. (2001). Viability of pay-as-you-go systems. *Journal of Evolutionary Economics*, 11(5) :555–571.
- [Aubin and Frankowska, 1985] Aubin, J.-P. and Frankowska, H. (1985). *Dynamics of Macrosystems : Proceedings of a Workshop on the Dynamics of Macrosystems Held at the International Institute for Applied Systems Analysis (IIASA), Laxenburg, Austria, September 3-7, 1984*, chapter Heavy Viable Trajectories of Controlled Systems, pages 148–167. Springer Berlin Heidelberg.
- [Aubin and Lesne, 2011] Aubin, J.-P. and Lesne, A. (2011). *Morphogenesis : Origins of Patterns and Shapes*, chapter Morphological and Mutational Analysis : Tools for the Study of Morphogenesis, pages 295–314. Springer Berlin Heidelberg.
- [Aubin and Saint-Pierre, 2006] Aubin, J.-P. and Saint-Pierre, P. (2006). Guaranteed inertia functions in dynamical games. *International Game Theory Review (IGTR)*, 08(02) :185–218.
- [Ballet, 2000] Ballet, P. (2000). *Intérêts Mutuels des Systèmes Multi-Agents et de l'Immunologie, Applications à l'immunologie, l'hématologie et au traitement d'images*. PhD thesis, Université de Bretagne Occidentale.

- [Bernard, 2011] Bernard, C. (2011). *La théorie de la viabilité au service de la modélisation mathématique du développement durable Application au cas de la forêt humide de Madagascar*. PhD thesis, Université Blaise Pascal.
- [Bonneuil and Saint-Pierre, 2000] Bonneuil, N. and Saint-Pierre, P. (2000). Protected polymorphism in the two-locus haploid model with unpredictable fitnesses. *Journal of Mathematical Biology*, 40(3) :251–277.
- [Bourgine and Lesne, 2011] Bourguine, P. and Lesne, A., editors (2011). *Morphogenesis*. Springer-Verlag, 1st edition.
- [Chaturvedi et al., 2005] Chaturvedi, R., Huang, C., Kazmierczak, B., Schneider, T., Izaguirre, J., Glimm, T., Hentschel, H., Glazier, J., Newman, S., and Alber, M. (2005). On multiscale approaches to three-dimensional modelling of morphogenesis. *Journal of the Royal Society Interface*, 2(3) :237–253.
- [Chavoya and Duthen, 2008] Chavoya, A. and Duthen, Y. (2008). A cell pattern generation model based on an extended artificial regulatory network. *Biosystems*, 94(1–2) :95–101.
- [Chyba et al., 2011] Chyba, M., Mercier, F., Rader, J., Douet, V., Arikawa-Hirasawa, E., Kwon, Y. C., and Kodama, R. (2011). Dynamic mathematical modeling of cell-fractone interactions. *Journal of Math-For-Industry*, 3(A) :79–88.
- [Coquelin et al., 2007] Coquelin, P.-A., Martin, S., and Munos, R. (2007). A dynamic programming approach to viability problems. In *IEEE ADPRL, Proceedings of the 2007 IEEE Symposium on Approximate Dynamic Programming and Reinforcement Learning (ADPRL 2007)*, pages 178–184.
- [Costes et al., 2008] Costes, E., Smith, C., Renton, M., Guédon, Y., Prusinkiewicz, P., and Godin, C. (2008). Mapplet : simulation of apple tree development using mixed stochastic and biomechanical models. *Functional Plant Biology*, 35(10) :936–950.
- [Cussat-Blanc et al., 2008] Cussat-Blanc, S., Luga, H., and Duthen, Y. (2008). From single cell to simple creature morphology and metabolism. In Bullock, S., Noble, J., Watson, R. A., and Bedau, M. A., editors, *Artificial Life XI*, pages 134–141. MIT Press.
- [Davies, 2013a] Davies, J. (2013a). *Mechanisms of morphogenesis*, chapter 27 - Modelling using living cells : tissue engineering and synthetic morphology, pages 365–374. Academic Press, Boston, 2nd edition.
- [Davies, 2013b] Davies, J. (2013b). *Mechanisms of morphogenesis*, chapter 24 - Morphogenesis by Elective Cell Death, pages 325–336. Academic Press, Boston, 2nd edition.
- [Davies, 2013c] Davies, J. (2013c). *Mechanisms of morphogenesis*, chapter 26 - Mechanical and Mathematical Models of Morphogenesis, pages 347–363. Academic Press, Boston, 2nd edition.

- [Davies, 2013d] Davies, J. (2013d). *Mechanisms of morphogenesis*, chapter 22 - Growth, Proliferation and Death : A Brief Overview, pages 283–305. Academic Press, Boston, 2nd edition.
- [Davies et al., 2012] Davies, J. A., Unbekandt, M., Ineson, J., Lusic, M., and Little, M. H. (2012). *Kidney Development : Methods and Protocols*, chapter Dissociation of Embryonic Kidney Followed by Re-aggregation as a Method for Chimeric Analysis, pages 135–146. Humana Press, Totowa, NJ.
- [De Garis, 1999] De Garis, H. (1999). Artificial embryology and cellular differentiation. In Bentley, P. J., editor, *Evolutionary Design by Computers*, pages 281–295. Morgan Kaufmann, San Francisco, CA.
- [de Pillis et al., 2006] de Pillis, L., Gu, W., and Radunskaya, A. (2006). Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors : modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, 238(4) :841–862.
- [Deffuant et al., 2007] Deffuant, G., Chapel, L., and Martin, S. (2007). Approximating viability kernels with support vector machines. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 52(5) :933–937.
- [Demazeau, 1995] Demazeau, Y. (1995). From interactions to collective behaviour in agent-based systems. In *Proceedings of the 1st. European Conference on Cognitive Science. Saint-Malo*, pages 117–132.
- [Desmeulles, 2006] Desmeulles, G. (2006). *Réification des interactions pour l'expérience in virtuo de systèmes biologiques multi-modèles*. PhD thesis, Université de Bretagne Occidentale.
- [Díaz-Hernández et al., 2014] Díaz-Hernández, M. E., Rios-Flores, A. J., Abarca-Buis, R. F., Bustamante, M., and Chimal-Monroy, J. (2014). Molecular control of interdigital cell death and cell differentiation by retinoic acid during digit development. *Journal of Developmental Biology*, 2(2) :138.
- [Dittrich et al., 2001] Dittrich, P., Ziegler, J., and Banzhaf, W. (2001). Artificial chemistries-a review. *Artificial Life*, 7(3) :225–275.
- [Doursat, 2008] Doursat, R. (2008). *Organically Grown Architectures : Creating Decentralized, Autonomous Systems by Embryomorphic Engineering*. Springer-Verlag. Organic computing.
- [Ehrgott and Winz, 2008] Ehrgott, M. and Winz, I. (2008). Interactive decision support in radiation therapy treatment planning. *OR Spectrum*, 30(2) :311–329.
- [Engelhart et al., 2011] Engelhart, M., Lebiedz, D., and Sager, S. (2011). Optimal control for selected cancer chemotherapy ODE models : A view on the potential of optimal schedules and choice of objective function. *Mathematical Biosciences*, 229(1) :123–134.

- [Fan and Bergmann, 2014] Fan, Y. and Bergmann, A. (2014). Distinct mechanisms of apoptosis-induced compensatory proliferation in proliferating and differentiating tissues in the drosophila eye. *Developmental Cell*, 14(3) :399–410.
- [Felix, 2015] Felix, D. (2015). *Telomeres and Stem Cell Aging*, volume 5, chapter Telomeres and Stem Cell Aging, pages 69–73.
- [Fernández et al., 2012] Fernández, J. D., Vico, F., and Doursat, R. (2012). Complex and diverse morphologies can develop from a minimal genomic model. In *Proceedings of the 14th Annual Conference on Genetic and Evolutionary Computation, GECCO '12*, pages 553–560, New York, NY, USA. ACM.
- [Forest, 2005] Forest, L. (2005). *Modèles de morphogenèse tissulaire à partir de dynamiques cellulaires intégrées : Applications principales à la croissance radiale secondaire des conifères*. PhD thesis, Université Joseph Fourier.
- [Frank, 2007] Frank, S. (2007). *Dynamics of cancer : incidence, inheritance, and evolution*. Princeton series in evolutionary biology. Princeton university press, Princeton (N.J.), Oxford.
- [Gibson et al., 2010] Gibson et al. (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*, 329(5987) :52–56.
- [Griffith and Naughton, 2002] Griffith, L. G. and Naughton, G. (2002). Tissue engineering-current challenges and expanding opportunities. *Science*, 295(5557) :1009–1014.
- [Hansen et al., 1991] Hansen, F., Christensen, B., and Atlung, T. (1991). The initiator titration model : computer simulation of chromosome and minichromosome control. *Research in Microbiology*, 142(2) :161–167.
- [Henderson and Carter, 2002] Henderson, J. and Carter, D. (2002). Mechanical induction in limb morphogenesis : the role of growth-generated strains and pressures. *Bone*, 31(6).
- [Henzen et al., 2014] Henzen, D. et al. (2014). Forward treatment planning for modulated electron radiotherapy (MERT) employing monte carlo methods. *Medical Physics*, 41(3).
- [Hernández-Martínez and Covarrubias, 2011] Hernández-Martínez, R. and Covarrubias, L. (2011). Interdigital cell death function and regulation : New insights on an old programmed cell death model. *Development, Growth & Differentiation*, 53(2) :245–258.
- [Hooke, 1665] Hooke, R. (1665). *Micrographia, or, Some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses :with observations and inquiries thereupon*. London : Printed by Jo. Martyn and Ja. Allestry, printers to the Royal Society.

- [Hutson et al., 2009] Hutson, M. S., Veldhuis, J., Ma, X., Lynch, H. E., Cranston, P. G., and Brodland, G. W. (2009). Combining laser microsurgery and finite element modeling to assess cell-level epithelial mechanics. *Biophysical Journal*, 97(12) :3075–3085.
- [Ingber, 2003] Ingber, D. E. (2003). Tensegrity ii. how structural networks influence cellular information processing networks. *Journal of Cell Science*, 116(8) :1397–1408.
- [Jeannin-Girardon et al., 2013] Jeannin-Girardon, A., Ballet, P., and Rodin, V. (2013). In silico study of mechanical stresses at the cellular level during tissue development. In *Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), 2013 IEEE 13th International Conference on*, pages 1–4.
- [Jensen and Guttman, 2000] Jensen, I. and Guttman, A. J. (2000). Statistics of lattice animals (polyominoes) and polygons. *Journal of Physics A : Mathematical and General*, 33(29) :L257.
- [Jiao and Torquato, 2011] Jiao, Y. and Torquato, S. (2011). Emergent behaviors from a cellular automaton model for invasive tumor growth in heterogeneous microenvironments. *PLoS Comput Biol*, 7(12) :1–14.
- [Kim et al., 2006] Kim, J., Saidel, G., Kirwan, J., et al. (2006). Computational model of glucose homeostasis during exercise. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, pages 311–314.
- [Kondo and Asai, 1995] Kondo, S. and Asai, R. (1995). A reaction-diffusion wave on the skin of the marine angelfish pomacanthus. *Nature*, 376(6543) :765–768.
- [Kooijman, 2008] Kooijman, S. (2008). *Dynamic Energy and Mass Budgets in Biological Systems*. Cambridge University Press.
- [Kucharski et al., 2008] Kucharski, R., Maleszka, J., Foret, S., and Maleszka, R. (2008). Nutritional control of reproductive status in honeybees via dna methylation. *Science*, 319(5871) :1827–1830.
- [Lara et al., 2007] Lara, M. D., Doyen, L., Guilbaud, T., and Rochet, M.-J. (2007). Is a management framework based on spawning-stock biomass indicators sustainable? a viability approach. *ICES Journal of Marine Science*, 64(4) :761–667.
- [Lawson and Park, 2000] Lawson, B. G. and Park, S. (2000). Asynchronous time evolution in an artificial society mode. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*, 3(1) :280–299.
- [Lewis, 1947] Lewis, W. H. (1947). Mechanics of invagination. *The Anatomical Record*, 97(2) :139–156.
- [Lindenmayer, 1968] Lindenmayer, A. (1968). Mathematical models for cellular interactions in development i. filaments with one-sided inputs. *Journal of Theoretical Biology*, 18(3) :280–299.

- [Luciani et al., 2016] Luciani, N., Du, V., Gazeau, F., Richert, A., Letourneur, D., Le Visage, C., and Wilhelm, C. (2016). Chondrogenesis within scaffolds, using magnetic stem cell confinement and bioreactor maturation. *Acta Biomaterialia*, 37 :101–110.
- [Manjón et al., 2007] Manjón, C., Sánchez-Herrero, E., and Suzanne, M. (2007). Sharp boundaries of dpp signalling trigger local cell death required for drosophila leg morphogenesis. *Nat Cell Biol*, 9(1) :57–63.
- [Martinet et al., 2007] Martinet, V., Thébaud, O., and Doyen, L. (2007). Defining viable recovery path toward sustainable fisheries. *Ecological Economics*, 64(2) :411–422.
- [Meinhardt, 2009] Meinhardt, H. (2009). *The Algorithmic Beauty of Sea Shells*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 4 edition.
- [Melani et al., 2007] Melani, C., Peyriéras, N., Mikula, K., Zanella, C., Campana, M., Rizzi, B., Veronesi, F., Sarti, A., Lombardot, B., and Bourguine, P. (2007). Cells tracking in the live zebrafish embryo. In *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, volume 1, pages 1631–1634.
- [Merks et al., 2008] Merks, R. M. H., Perryn, E. D., Shirinifard, A., and Glazier, J. A. (2008). Contact-inhibited chemotaxis in de novo and sprouting blood-vessel growth. *PLoS Comput Biol*, 4(9) :1–16.
- [Müller and Newman, 2003] Müller, G. and Newman, S. (2003). *Origination of organismal form : beyond the gene in developmental and evolutionary biology*. MIT Press.
- [Nagata, 1997] Nagata, S. (1997). Apoptosis by death factor. *Cell*, 88(3) :355–365.
- [Ng and Bischof, 1992] Ng, S. L. and Bischof, W. F. (1992). Automated detection and classification of breast tumors. *Computers and Biomedical Research*, 25(3) :218 – 237.
- [Nichele and Tufte, 2014] Nichele, S. and Tufte, G. (2014). Evolutionary growth of genomes for the development and replication of multicellular organisms with indirect encoding. In *Evolvable Systems (ICES), 2014 IEEE International Conference on Evolvable Systems*, pages 141–148.
- [Nijhout, 1990] Nijhout, H. F. (1990). A comprehensive model for colour pattern formation in butterflies. *Proceedings of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 239(1294) :81–113.
- [Olivier et al., 2010] Olivier, N., Luengo-Oroz, M. A., Duloquin, L., Faure, E., Savy, T., Veilleux, I., Solinas, X., Débarre, D., Bourguine, P., Santos, A., Peyriéras, N., and Beaufort, E. (2010). Cell lineage reconstruction of early zebrafish embryos using label-free nonlinear microscopy. *Science*, 329(5994) :967–971.
- [Pedersen et al., 1986] Pedersen, R. A., Wu, K., and BaĽakier, H. (1986). Origin of the inner cell mass in mouse embryos : Cell lineage analysis by microinjection. *Developmental Biology*, 117(2) :581–595.

- [Peyri eras, 2006] Peyri eras, N. (2006). *Morphogen ese animale*, pages 179–201. Belin.
- [Pujal and Saint-Pierre, 2004] Pujal, D. and Saint-Pierre, P. (2004). The capture basin algorithm applied for evaluating options. *Finance*, 25(1) :75–106.
- [Rangayyan et al., 1997] Rangayyan, R. et al. (1997). Measures of acutance and shape for classification of breast tumors. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 16(6) :799–810.
- [Raychaudhuri et al., 2008] Raychaudhuri, S., Willgohs, E., Nguyen, T., et al. (2008). Monte carlo simulation of cell death signaling predicts large cell-to-cell stochastic fluctuations through the type 2 pathway of apoptosis. *Biophysical Journal*, 95(8) :3559–3562.
- [Redelmeijer, 1981] Redelmeijer, D. H. (1981). Counting polyominoes : Yet another attack. *Discrete Mathematics*, 36(3) :191 – 203.
- [Roose et al., 2007] Roose, T., Chapman, S. J., and Maini, P. K. (2007). Mathematical models of avascular tumor growth. *SIAM Review*, 49(2) :179–208.
- [Saffman and Taylor, 1958] Saffman, P. G. and Taylor, G. (1958). The penetration of a fluid into a porous medium or hele-shaw cell containing a more viscous liquid. *Proceedings of the Royal Society of London A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 245(1242) :312–329.
- [Saint-Pierre, 1994] Saint-Pierre, P. (1994). Approximation of the viability kernel. *Applied Mathematics and Optimization*, 29(2) :187–209.
- [Sarr et al., 2016a] Sarr, A., D esilles, A., Fronville, A., and Rodin, V. (2016a). A viability approach for robustness measurement, organizational autopoiesis, and cell turnover in a multicellular system. *Journal of Computational Biology*, 23(4) :256–269.
- [Sarr et al., 2014a] Sarr, A., Fronville, A., Ballet, P., and Rodin, V. (2014a). French flag tracking by morphogenetic simulation under developmental constraints. In *Computational Intelligence Methods for Bioinformatics and Biostatistics. Nice*, Lecture Notes in Computer Science, pages 90–106. Springer International Publishing.
- [Sarr et al., 2014b] Sarr, A., Fronville, A., and Rodin, V. (2014b). Morphogenesis model for systematic simulation of forms’ co-evolution with constraints : Application to mitosis. In Dediu, A.-H., Lozano, M., and Mart ın-Vide, C., editors, *Theory and Practice of Natural Computing : Third International Conference, TPNC 2014, Granada, Spain, December 9-11, 2014. Proceedings*, pages 231–242, Cham. Springer International Publishing.
- [Sarr et al., 2016b] Sarr, A., Fronville, A., and Rodin, V. (2016b). *Emerging Trends in Applications and Infrastructures for Computational Biology*,



- Bioinformatics, and Systems Biology*, chapter 2 - A directional cellular dynamic under the control of a diffusing energy for tissue morphogenesis : phenotype and genotype., pages 17–35. Elsevier.
- [Sarr et al., 2016c] Sarr, A., Miglierini, P., Fronville, A., and Rodin, V. (2016c). Directional cellular dynamics for tissue morphogenesis and tumour characterization by aggressive cancer cells identification. In *Proceedings of the 9th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies. Rome*, pages 290–295.
- [Sausedo et al., 1997] Sausedo, R. A., Smith, J. L., and Schoenwolf, G. C. (1997). Role of nonrandomly oriented cell division in shaping and bending of the neural plate. *The Journal of Comparative Neurology*, 381(4) :473–488.
- [Schleich and Lavrik, 2013] Schleich, K. and Lavrik, I. (2013). Mathematical modeling of apoptosis. *Cell Communication and Signaling*, 11(1) :44.
- [Schwann et al., 1847] Schwann, T., Schleiden, M. J., and Smith, H. (1847). *Microscopical researches into the accordance in the structure and growth of animals and plants. Translated from the German of Theodor Schwann, by Henry Smith*. London Sydenham Society.
- [Smith et al., 2013] Smith, D., Rubenson, J., Lloyd, D., et al. (2013). A conceptual framework for computational models of achilles tendon homeostasis. *Wiley Interdisciplinary Reviews : Systems Biology and Medicine*, 5(5) :523–538.
- [Spalding et al., 2005] Spalding, K., Bhardwaj, R., Buchholz, B., et al. (2005). Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell*, 122(1) :133–143.
- [Spiteri et al., 2000] Spiteri, R. J., Pai, D. K., and Ascher, U. M. (2000). Programming and control of robots by means of differential algebraic inequalities. *IEEE Transactions on Robotics and Automation*, 16(2) :135–145.
- [Stoma et al., 2007] Stoma, S., Chopard, J., Godin, C., and Traas, J. (2007). Using mechanics in the modelling of meristem morphogenesis. In *5th International Workshop on Functional-Structural Plant Models*, pages 52,1–4, Napier, New Zealand.
- [Suh and Lee, 2015] Suh, Y. and Lee, S.-J. (2015). Radiation treatment and cancer stem cells. *Archives of Pharmacal Research*, 38(3) :408–413.
- [Suzanne and Steller, 2013] Suzanne, M. and Steller, H. (2013). Shaping organisms with apoptosis. *Cell Death Differ*, 20(5) :269–675.
- [Thom, 1972] Thom, R. (1972). *Stabilité structurelle et morphogénèse. Essai d'une théorie générale des modèles*. W.A. Benjamin Inc.
- [Thompson, 1945] Thompson, D. W. (1945). *On growth and form*. Cambridge :University Press.

- 
- [Tisseau, 2001] Tisseau, J. (2001). *Réalité Virtuelle – autonomie in virtuo*. Habilitation à diriger des recherches en informatique, Université de Rennes I.
- [Tripodi, 2011] Tripodi, S. (2011). *Étude de l'auto-organisation des cellules basées sur le Modèle de Potts Cellulaire*. PhD thesis, Université de Bretagne Occidentale.
- [Tripodi et al., 2010] Tripodi, S., Ballet, P., and Rodin, V. (2010). *Advances in Computational Biology*, chapter Computational Energetic Model of Morphogenesis Based on Multi-agent Cellular Potts Model, pages 685–692. Springer New York, New York, NY.
- [Turing, 1952] Turing, A. (1952). The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 237(641) :37–72.
- [van Leeuwen et al., 2003] van Leeuwen, I. M. M., Zonneveld, C., and Kooijman, S. (2003). The embedded tumour : host physiology is important for the evaluation of tumour growth. *British Journal of Cancer*, 89(12) :2254–2263.
- [Varela, 1979] Varela, F. (1979). *Principles of biological autonomy*.
- [Varela et al., 1974] Varela, F., Maturana, H., and Uribe, R. (1974). Autopoiesis : The organization of living systems, its characterization and a model. *Biosystems*, 5(4) :187–196.
- [Waddington, 1942] Waddington, C. H. (1942). Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, 150(3811) :563–565.
- [Weliky et al., 1991] Weliky, M., Minsuk, S., Keller, R., and Oster, G. (1991). Notochord morphogenesis in xenopus laevis : simulation of cell behavior underlying tissue convergence and extension. *Development*, 113(4) :1231–1244.
- [Wolpert, 1969] Wolpert, L. (1969). Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation. *Journal of Theoretical Biology*, 25(1) :1–47.
- [Young, 1984] Young, D. A. (1984). A local activator-inhibitor model of vertebrate skin patterns. *Mathematical Biosciences*, 72(1) :51–58.
- [Zhang et al., 2013] Zhang, Y.-T., Alber, M. S., and Newman, S. A. (2013). Mathematical modeling of vertebrate limb development. *Mathematical Biosciences*, 243(1) :1–17.

## Abstract

*Development of a viability software on multi-core CPU for morphogenesis simulation.*

This work presents a theoretical model of animal morphogenesis, as a complex system from which emerge cellular behaviors, internal processes, interactions and expressions. Its implementation is based on a cellular automaton oriented multi-agent system with an energico-genetic coupling between the cellular dynamics and resources. Our main purpose is to provide tools for the numerical study of tissue development through a hybrid approach (discrete/continuous and qualitative/quantitative) that models genetic, behavioral and energetic aspects of cells. The modeling of these aspects is based on the principles of viability theory and on experimental data on the early stages of the zebrafish embryo division. The viability theory applied to the morphogenesis, however, raises new challenges in computer science to implement algorithms dedicated to morphological dynamics. The choice of relevant biological data to be considered in the model to propose, the design of a model based on a new theory, the implementation of suitable algorithms based on powerful processors and the choice of experiments to test our proposals are fundamental issues of this work. The assumptions we offer are discussed using *in silico* experiments that focused on the reachability and catchability of tissue forms ; on the viability of the evolution of a tissue for a time horizon ; on the discovery of new tissue properties and simulation of tissue mechanisms that are fundamental for their controllability face to disruptions ; on new pathological tissue characterization methods, etc. Such proposals must come extra to support experiments *in vitro* and *in vivo* and eventually allow a better understanding of the mechanisms governing the development of tissues. In particular, we have highlighted through the computing of viability kernels the bottom causal relationship between the maintenance of cells according to available energy resources and the viability of the tissue in growth. The model is set through an interface that takes into account the number of cores to solicit for simulation in order to exploit the computing power offered by multicore hardware.

**Keywords** : multicellular system, morphogenesis, viability theory, computational biology, cellular automata, multi-agent system, multicore processor, tumors

## Résumé

*Développement d'un logiciel viabiliste sur processeur multicoeurs pour la simulation de la morphogenèse.*

Ce travail présente un modèle théorique de morphogenèse animale, sous la forme d'un système complexe émergent de nombreux comportements, processus internes, expressions et interactions cellulaires. Son implémentation repose sur un automate cellulaire orienté système multi-agents avec un couplage énergico-génétique entre les dynamiques cellulaires et les ressources. Notre objectif est de proposer des outils permettant l'étude numérique du développement de tissus cellulaires à travers une approche hybride (discrète/continue et qualitative/quantitative) pour modéliser les aspects génétiques, énergétiques et comportementaux des cellules. La modélisation de ces aspects s'inspire des principes de la théorie de la viabilité et des données expérimentales sur les premiers stades de division de l'embryon du poisson-zèbre. La théorie de la viabilité appliquée à la morphogenèse pose cependant de nouveaux défis en informatique pour pouvoir implémenter des algorithmes dédiés aux dynamiques morphologiques. Le choix de données biologiques pertinentes à considérer dans le modèle à proposer, la conception d'un modèle basé sur une théorie nouvelle, l'implémentation d'algorithmes adaptés reposant sur des processeurs puissants et le choix d'expérimentations pour éprouver nos propositions sont les enjeux fondamentaux de ces travaux. Les hypothèses que nous proposons sont discutées au moyen d'expérimentations *in silico* qui ont porté principalement sur l'atteignabilité et la capturabilité de formes de tissus ; sur la viabilité de l'évolution d'un tissu pour un horizon de temps ; sur la mise en évidence de nouvelles propriétés de tissus et la simulation de mécanismes tissulaires essentiels pour leur contrôlabilité face à des perturbations ; sur de nouvelles méthodes de caractérisation de tissus pathologiques, etc. De telles propositions doivent venir en appoint aux expérimentations *in vitro* et *in vivo* et permettre à terme de mieux comprendre les mécanismes régissant le développement de tissus. Plus particulièrement, nous avons mis en évidence lors du calcul de noyaux de viabilité les relations de causalité ascendante reliant la maintenance des cellules en fonction des ressources énergétiques disponibles et la viabilité du tissu en croissance. La dynamique de chaque cellule est associée à sa constitution énergétique et génétique. Le modèle est paramétré à travers une interface permettant de prendre en compte le nombre de coeurs à solliciter pour la simulation afin d'exploiter la puissance de calcul offerte par les matériels multi-coeurs.

**Mots-clés** : système multicellulaire, morphogenèse, théorie de la viabilité, biologie computationnelle, automate cellulaire, système multi-agents, multicoeurs, tumeurs