

11^{ème} Journées de Gerland

11-12 Décembre 2006

Systemes Complexes et Biologie

Organisées par :

IFR128 BioSciences Lyon-Gerland

Institut Rhône-Alpin des Systemes Complexes

*Amphithéâtre Charles Mérieux
ENS Lyon, 46 allée d'Italie, 69007 Lyon, France*

Bienvenue aux Journées de Gerland 2006

Depuis 1994, les Laboratoires de Biologie de Gerland, regroupés depuis 2003 au sein de l'IFR128, organisent annuellement "Les Journées Scientifiques de Gerland".

Cette année les 11^{ème} Journées de Gerland sont organisées conjointement par l'IFR128 et l'Institut Rhône-Alpin des Systèmes Complexes.

Le thème retenu est « **Systèmes Complexes et Biologie** ».

Objectifs et thèmes de recherche abordés :

Une manière de définir les "systèmes complexes" est de les voir comme des structures formées de nombreuses composantes (pas nécessairement homogènes) en interaction dont le comportement collectif élaboré ne peut être ni inféré ni prédit directement à partir de la connaissance des comportements individuels. En particulier, ces systèmes résistent à l'analyse descendante classique puisque leur comportement ne peut être ni prévu ni contrôlé par une approche hiérarchique. Par ailleurs, la plupart des systèmes complexes possèdent le même type de propriétés génériques, comme la robustesse aux perturbations ou l'adaptivité.

Il est clair que la définition précédente s'applique à de très nombreux systèmes biologiques. L'objet de ces journées est de présenter à un public de chercheurs en biologie les grandes approches développées pour étudier les systèmes complexes, que ce soit dans un contexte général (en présentant les grandes questions et les méthodes les plus classiques) ou en prenant des exemples de recherches qui ont été menées sur des objets biologiques très variés. Elle sera aussi l'occasion pour les participants de découvrir, à travers des exposés didactiques destinés à des non-spécialistes, quelques aspects de cette approche qui consiste à d'abord reconstruire des modèles de systèmes complexes à partir de données incomplètes, manquantes ou inconsistantes pour ensuite essayer de comprendre, prédire et contrôler les systèmes considérés.

Ces journées seront aussi l'occasion de montrer des exemples de collaborations réussies entre biologistes et modélisateurs (informaticiens, mathématiciens ou physiciens) et peut-être aussi de permettre des rencontres fructueuses entre des chercheurs membres de ces communautés.

Comité d'organisation

Vincent Lotteau, INSERM-UCBL U503, IFR128, Lyon

Michel Morvan, Institut des Systèmes Complexes, Lyon

Chantal Rabourdin-Combe, INSERM-UCBL U503, IFR128, Lyon

Comité scientifique :

Jacques Joyard, Rhône-Alpes Genopole, Lyon

Gilbert Deleage, UMR5086 IBCP, IFR128, Lyon

Sylvie Ricard-Blum, UMR5086 IBCP, IFR128, Lyon

Colette Jolivet-Reynaud, UMR2714 CNRS-BioMérieux, IFR128, Lyon

Alain Viari, INRIA Rhône-Alpes, St Ismier

Emmanuel Grenier, ENS Lyon

Comité local :

Christiane Samarut, IFR128

Tatiana Evlachev, IFR128

Céline Messa, IFR128

Thierry Gaude, UMR5667 CNRS-INRA, IFR128, Lyon

Partenaires :

INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)

CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique)

ENS Lyon (Ecole Normale Supérieure de Lyon)

UCBL (Université Claude Bernard Lyon 1)

INRA (Institut National de la Recherche Agronomique)

Institut Pasteur

HCL (Hospices Civils de Lyon)

Région Rhône-Alpes

Sponsors :

Rhône-Alpes Genopole

La Fondation Rhône-Alpes Futur

Sigma Aldrich

Dominique Dutscher

PeptoTech France

Programme :

Lundi 11 décembre 2006

- 09h20 - 10h00** L1 **Introduction aux systèmes complexes.**
Michel MORVAN (Lyon)
- 10h00 - 10h40** L2 **Quelle est la nature de la complexité en biologie? Existe-t-il des lois la régissant?**
Michel MORANGE (Paris)
- 10h40 - 11h10** *PAUSE CAFÉ*
- 11h10 - 11h50** L3 **Modélisation logique des réseaux de régulation génétiques.**
Denis THIEFFRY (Marseille)
- 11h50 - 12h30** L4 **Épigénomique des réseaux de régulation biologique : le cas du modèle solénoïde des chromosomes.**
François KEPES (Evry)
- 12h30 - 14h00** *REPAS*
- 14h00 - 14h40** L5 **Vers une reconstruction des dynamiques multi-échelles dans la morphogenèse animale.**
Nadine PEYRIERAS (Gif sur Yvette)
- 14h40 - 15h20** L6 **Comment faire un bord avec des morphogènes cérébraux : fluctuation et robustesse.**
Alain PROCHIANTZ (Paris)
- 15h20 - 15h50** *PAUSE CAFÉ*
- 15h50 - 16h30** L7 **Les comportements collectifs complexes chez les insectes sociaux : mécanismes et modèles.**
Guy THERAULAZ, (Toulouse)
- 16h30 - 17h10** L8 **Méthodes de réduction de la complexité : Agrégation de variables et applications en Biologie.**
Pierre AUGER (Bondy)
- 17h10 - 17h50** L9 **De l'intérêt des SMAs pour modéliser des structures biologiques et leur évolution dans le temps et l'espace.**
Olivier GANDRILLON (Lyon)

Programme :

Mardi 12 décembre 2006

- 09h00 - 09h40** L10 **Cartographie à large échelle des interactions entre protéines virales et protéines cellulaires: nouvelles approches en double-hybride à haut-débit, validations biochimiques et fonctionnelles.**
Yves JACOB (Paris)
- 09h40 - 10h20** L11 **Projet I-MAP : Infection Mapping Project**
Vincent LOTTEAU (Lyon)
- 10h20 - 10h50** *PAUSE CAFÉ*
- 10h50 - 11h30** L12 **Evolution et Robustesse : un équilibre complexe aux conséquences inattendues.**
Guillaume BESLON (Lyon)
- 11h30 - 12h10** L13 **Qualitative and quantitative models of stroke.**
Emmanuel GRENIER (Lyon)
- 12h10 - 12h20** L14 **Présentation CREALYS, incubateur Rhône-Alpes Ouest**
- 12h20 - 13h40** *REPAS*
- 13h40 - 14h20** L15 **La phyllotaxie comme phénomène d'auto-organisation.**
Yves COUDER (Paris)
- 14h20 - 15h00** L16 **Systèmes complexes et monde ARN.**
Jacques DEMONGEOT (La Tronche)
- 15h00 - 15h30** *PAUSE CAFÉ*
- 15h30 - 16h10** L17 **La modélisation d'un système complexe: vers la fleur virtuelle.**
Jan TRAAS (Lyon)
- 16h10 - 16h50** L18 **Régulation transcriptionnelle: une conjonction multi-échelles et multi-forme des réseaux de gènes et de la fibre de chromatine.**
Annick LESNE (Paris)



Sigma-Aldrich








Solution description

Molecular biology: DNA & RNA oligonucleotide synthesis, dual-labeled DNA probe detection, PCR & qPCR, nucleic acid purification, transfection, cloning & expression.

Functional genomics: shRNA, siRNA.

Proteomics: custom peptide synthesis, polyclonal antibody production, protein extraction/purification/expression, profiling arrays, mass spectrometry, expression profiling, antibody and protein arrays.

Cell biology: antibodies, cell signaling and neuroscience kits & assays.

| Products and custom services | Technical features | Customer benefits | Applications |
|--|---|---|--|
|  Synthetic siRNA | Rosetta design, custom synthesis and validated panels | - Broad range - Expertise: design, R&D, production | RNA interference |
|  TCR Mission shRNA Libraries | - Target sets, individual clones, gene families - Glycerol, plasmid or lentivirus format - 15 000 genes (human, mice) | - Widest choice in the market, - Long term knockdown | Long term RNA interference |
|  WGA (Whole Genome Amplification) | Representative amplification of genomic DNA from trace amounts of sample | - Rapidity - Use as little as 10 ng of tissue | qPCR, cCGH microarray, SNP analysis |
|  Panorama Ab or Protein Arrays | Complete kit for rapid screening of several hundred validated antibodies or functional proteins | - Sensibility and specificity - Easy and fast protocol - Wide range of products targeting key cellular proteins | Multiplexed protein analysis |
|  ProteoPrep 20 | Depletion kit for the elimination of 97% of the most abundant human proteins from serum and plasma by immunoaffinity | Detection of rare proteins | Electrophoresis and mass spectrometry analysis |
|  Sigma Prologo platform | - DNA and RNA oligos synthesis, labeling of nucleic acid - siRNA and LNA analogs production - Development of new protocols and methods for the synthesis and the labeling of nucleic acid | - High expertise: design, production and R&D made in home - HTS platform | PCR, qPCR, arrays... |
|  SAFC Global | Products and services for pharmaceuticals, biopharmaceuticals, IVD diagnostics manufacturers and flavors & fragrances | - Worldwide manufacturing base (including cGMP facilities) - Regulatory expertise | Biochemical production and manufacturing of complex, multi-step organic synthesis of APIs and key intermediates. |

Logomoti : 04 72 73 29 87

Custom services - Molecular biology - Functional genomics - Proteomics - Cell biology & culture

sigma-aldrich.com

Accelerating Customers' success through leadership in Life Science, High Technology, and Service
SIGMA-ALDRICH - 80 RUE DE LUZAIS - BP 701 - 38297 SAINT-QUENTIN FALLAVIER
Phone: +33 (0)800 21 14 08 Fax: +33 (0)800 03 10 52





PEPROTECH FRANCE

Notre savoir faire : les cytokines



→ Un ensemble de chercheurs à travers le monde qui développent et fabriquent **des réactifs de Haute Qualité** et toujours plus de nouveaux produits



- Protéines recombinantes
[Cytokines & Récepteurs cytokines]
- Anticorps monoclonaux & polyclonaux
- Binding protéines & Antagonistes des Cytokines
- Facteurs de croissance
Chémokines
Neurotrophines
Adipokines
- Kits ELISA



→ Une équipe en France qui depuis septembre 2005 vous offre directement :

Un service sur mesure : **performant et adapté à vos besoins**

Des prix **plus bas**

Livraison en **24 H**

Plus de proximité : dès aujourd'hui **communiquez directement avec nous**



Peptide France
24 rue Jacques Ibert - 92533 Levallois Perret
T : 01 47 59 50 83 - F : 01 47 59 50 84
E : info@peprotechfr.com - www.peprotechfr.com

dominique Dutscher

Dominique DUTSCHER SA est un distributeur indépendant français, positionné sur le marché de la recherche, et plus particulièrement des sciences de la vie et des biotechnologies. Ses clients (recherche publique et privée, industrie pharmaceutique) ont en commun une activité touchant aux disciplines de la génétique, la culture cellulaire, la biologie moléculaire, l'immunologie, la génomique et la protéomique.

Tout en s'appuyant sur un réseau commercial très qualifié et un service après-vente performant, la société Dominique DUTSCHER propose des gammes sans cesse enrichies de nouveautés à la pointe de la technologie :

- ✓ Eppendorf
 - ✓ Millipore
 - ✓ ABgene
 - ✓ Multi
 - ✓ BD Falcon
 - ✓ Greiner Bio-One
 - ✓ Nunc
 - ✓ Whatman
 - ✓ Labsystems
 - ✓ Biohit
 - ✓ MBP
 - ✓ Sanyo
 - ✓ Wheaton
 - ✓ Thermo Jouan
 - ✓ Barnstead
 - ✓ Ohaus
 - ✓ Nalgene
 - ✓ Treff
 - ✓ YellowLine
 - ✓ Bellco
 - ✓ Brady
 - ✓ Gilson
 - ✓ Shimadzu
 - ✓ Lancer
 - ✓ JRI
 - ✓ Waring
- et beaucoup d'autres...



Notre catalogue sur Internet : www.dutscher.com

Recherche simple et rapide des produits, devis et commande en ligne !

Dominique DUTSCHER
30, rue de l'Industrie - BP 62
67172 Brumath Cedex

Tél. : 03 88 59 33 90
Fax : 03 88 59 33 99
info@dutscher.com



DEMANDE DE CATALOGUE

Merci de me faire parvenir le Catalogue 2006 à l'adresse indiquée ci-dessous :

Nom : Laboratoire :

Entreprise / Etablissement :

Adresse :

Tél. : Fax : E-mail :

Introduction aux systèmes complexes.

Michel MORVAN

Institut des Systèmes Complexes, 5 rue du Vercors, 69007 Lyon

Dans cet exposé, nous proposerons une définition générale possible de ce que peuvent être les systèmes dits complexes et nous essaierons, sur la base d'exemples, de montrer quelques unes des questions qui se posent quand on s'intéresse à ces systèmes. Nous commencerons par différencier les systèmes complexes des systèmes compliqués et montrerons quels types de comportements se retrouvent dans les systèmes complexes et pas dans les systèmes compliqués. Nous montrerons aussi que beaucoup de recherches sur les systèmes complexes sont intrinsèquement interdisciplinaires et de quel type d'interdisciplinarité il s'agit. Nous tenterons ensuite de mettre en évidence les questions fondamentales que l'on retrouve dès que l'on étudie de tels systèmes et présenterons quelques unes des méthodes pour les aborder.

Quelle est la nature de la complexité en biologie? Existe-t-il des lois la régissant?

Michel MORANGE

ENS, Paris

L'étude des systèmes complexes est aujourd'hui « à la mode » en biologie. Il y a un contraste fort entre ce succès et 1. l'ancienneté des études menées tant sur les systèmes que sur la complexité ; 2. la difficulté à définir ce qu'est la complexité ; et 3. la diversité des approches proposées pour en rendre compte, et prévoir le fonctionnement des systèmes complexes.

1. La théorie des systèmes a plus de cinquante ans, et la conviction que le monde vivant et les organismes sont complexes est encore plus ancienne. La vraie question est de savoir pourquoi ce qui était évident et non-problématique est devenu problématique ; pourquoi l'analyse progressive de cette complexité a cédé le pas à une attaque frontale et à la valorisation de nouvelles approches. La réponse est sans doute à chercher dans la succession des événements : l'accumulation (trop) rapide des données moléculaires, les tensions nées du développement des relations inter-disciplinaires au sein de la biologie, et les besoins propres à la nouvelle biologie synthétique.
2. Si l'on reprend la définition des systèmes complexes donnée pour ces journées, il est nécessaire pour que l'on puisse parler de tels systèmes qu'ils rassemblent de nombreux composants possédant de multiples interactions entre eux, générant ainsi des comportements globaux qui ne peuvent être ni inférés, ni prédits. Il faudrait y ajouter deux éléments fréquemment associés aux systèmes complexes : une hiérarchie d'organisation et de structures, et une hétérogénéité spatiale organisée. Chacun de ces cinq éléments constitutifs soulève de nombreuses questions. Les composants et les interactions doivent-ils être de natures diverses pour que l'on puisse parler de système complexe ? Ne voit-on pas des comportements complexes apparaître avec un nombre très limité de composants ? La non-prédictibilité et la non-inférence sont-elles objectives, ou le simple fruit des limites de nos capacités cognitives ? L'existence d'une hiérarchie est-elle requise pour l'émergence de phénomènes complexes ? Existe-t-il une hiérarchisation naturelle au sein du monde vivant ? Et quelle est la relation entre la complexité spatiale, et la complexité structurale et fonctionnelle ?
3. Les méthodes utilisées pour rendre compte du fonctionnement des systèmes complexes sont aujourd'hui très diverses. Certains s'appuient sur une connaissance précise des composants du système ; d'autres tentent de simplifier les systèmes avant de les modéliser. Les deux approches convergeront-elles ?

La biologie des systèmes vise à limiter l'espace des possibles ouvert aux organismes, afin de pouvoir rendre compte en particulier de leur « robustesse ». En même temps cette limitation ne doit pas empêcher les systèmes d'évoluer. Ces deux exigences sont-elles compatibles ? Rien ne permet non plus de savoir si les efforts actuels convergeront vers la découverte de « lois de la complexité », et une unification des principes explicatifs opérant à tous les niveaux d'organisation du vivant.

Modélisation logique des réseaux de régulation génétiques. / Logical modelling of genetic regulatory networks.**Denis Thieffry**

INSERM ERM206 - TAGC, Marseille, France

To understand the behaviour of the complex regulatory network controlling the mammalian cell cycle, a proper integration of molecular data into a full-fledge formal dynamical model is ultimately required. As most available data on regulatory interactions are qualitative, logical (discrete) modelling offers an interesting framework to delineate the main dynamical properties of the underlying networks.

Combining graph theoretic concepts and a specific discrete mathematical formalism, we have developed a software suite, *GINsim*, which facilitates the delineation, the simulation and the analysis of complex regulatory networks [1]. More recently, still on the basis of our generic discrete formal framework, we have implemented a method to assess the dynamical roles of specific regulatory circuits, embedded in complex regulatory networks (demonstrations about the requirement of specific feedback circuits for specific dynamical properties in the discrete framework can be found in [2]).

This qualitative modelling approach has already been applied to various biological systems, in particular to the modelling of genetic modules controlling cell differentiation and pattern formation in the course of early *Drosophila* development [3]. We are currently applying it to the modelling of the molecular networks controlling the eukaryotic cell cycle [4] and T-lymphocyte differentiation [5]. An overview of recent results will be provided to stimulate a discussion on the assets as well as on the limits of the logical approach.

The logical modelling software *GINsim*, as well as a model library are available in a dedicated XML format (GINML) at the url <http://gin.univ-mrs.fr/GINsim>.

References :

1. Gonzalez AG, Naldi A, Sanchez L, Thieffry D, Chaouiya C (2006). *GINsim*: a software suite for the qualitative modelling, simulation and analysis of regulatory networks. *Biosystems* **84**: 91-100.
2. Remy E, Ruet P, Thieffry D (2006). Positive or negative regulatory circuit inference from multilevel dynamics. *Lecture Notes in Control and Information Sciences* **341**: 263-70.
3. Sánchez L, Thieffry D (2003). Segmenting the fly embryo: a logical analysis of the pair-rule cross-regulatory module. *Journal of theoretical Biology* **224**: 517-37.
4. Fauré A, Naldi A, Chaouiya C, Thieffry D (2006). Dynamical analysis of a generic Boolean model for the control of the mammalian cell cycle. *Bioinformatics* **22**: e124-31.
5. Chaouiya R, Remy E, Thieffry D (2006). Qualitative Petri Net modelling of genetic networks. *Transactions on Computational Systems Biology* **6**: 95-112.

Épigénomique des réseaux de régulation biologique : le cas du modèle solénoïde des chromosomes.

François Képès, Christophe Pakleza & Joan Hérisson

Programme d'Épigénomique, Genopole®, CNRS & UEVE

Les réarrangements à longue portée de la structure tridimensionnelle du chromosome sont susceptibles d'influencer l'expression génique de manière héritable¹. Deux types de structures seront considérés, en quasi-équilibre et en non-équilibre. Cette dernière catégorie est définie par le fait que les structures chromosomiques dépendent totalement de la continuité des activités ayant l'ADN pour substrat, telles la transcription. Les structures en quasi-équilibre ne dépendent en revanche pas du fonctionnement continu d'une activité liée à l'ADN et de la consommation continue d'énergie. Voici un exemple pour chacun de ces types de structure.

L'archétype d'une structure chromosomique en quasi-équilibre est l'anneau extrêmement compact et latéralement ordonné. Les morphologies annulaires sont en général l'apanage de chromosomes situés dans des formes dormantes de vie telles que les spores, où elles représentent des états de quasi-équilibre du chromosome et peuvent subsister longtemps sans consommer d'énergie [1]. Cependant, la bactérie *Deinococcus radiodurans* montre ce chromosome annulaire également durant sa croissance, et cet arrangement particulier est responsable de son exceptionnelle radiorésistance [2].

L'héritabilité d'une structure chromosomique en non-équilibre est une hypothèse récente étayée par diverses observations. Pour satisfaire le critère d'héritabilité, il est nécessaire que l'activité structurante se poursuive durant la mitose ou la méiose eucaryote, ou la division bactérienne. C'est le cas notamment de l'activité transcriptionnelle, qui se poursuit durant tout le cycle cellulaire chez de nombreux micro-organismes. Cependant, cette héritabilité concerne aussi les cellules mammifères, où l'on a démontré que les chromosomes préservent leur position nucléaire globale de génération en génération, même si les mécanismes de cette préservation sont mal compris [3].

L'importance structurante de la transcription a été mise en évidence par un faisceau d'observations morphologiques et d'analyses des transcriptomes. D'une part, la morphologie indique que, chez la bactérie comme les mammifères, l'activité transcriptionnelle n'opère pas de manière diffuse, mais se regroupe en points focaux [4, 5]. Chez la bactérie, l'activité redevient diffuse lorsque l'intensité transcriptionnelle baisse, suggérant l'origine dynamique du phénomène [4]. D'autre part, des données récemment obtenues par l'étude des transcriptomes suggèrent qu'un tel point focal correspondrait à des gènes régulés par le même facteur de transcription : en effet, ces gènes cibles « corégulés » tendent à être régulièrement espacés le long des chromosomes chez l'entérobactérie *Escherichia coli* comme chez la levure de bière *Saccharomyces cerevisiae* [6-8]. Si l'on observe les cibles de tout autre facteur de transcription, la même période est observée pour un chromosome donné. L'origine dynamique de ces surprenantes régularités transparait dans le fait que cette période, constante pour un chromosome donné, diffère d'un chromosome à l'autre, fût-ce au sein d'un même organisme.

Ce fait et quelques autres suggèrent donc que ces régularités reflètent la dynamique transcriptionnelle collective. À défaut, il faudrait admettre l'existence de molécules structurant le chromosome de manière périodique et figée mais, bizarrement, selon une période qui dépendrait du chromosome considéré. En somme, les périodicités observées sont compatibles avec une épi-organisation solénoïdale du chromosome, qui regrouperait dynamiquement en des points focaux les deux partenaires transcriptionnels, les facteurs de transcription et leurs sites de liaison sur l'ADN. Ce regroupement optimiserait les régulations transcriptionnelles en augmentant les concentrations locales des deux partenaires, selon un processus bien démontré dans le cas intragénique (où les sites se trouvent dans la région régulatrice du même gène) [9, 10], qui serait maintenant extrapolé à la situation intergénique.

Ici, la dynamique transcriptionnelle apparaît comme étant à la fois une force de structuration et une conséquence de la structure.

¹ il ne s'agit donc pas des remaniements monodimensionnels de la séquence apportés par les recombinaisons.

Références :

1. Minsky A, Shimoni E, Frenkiel-Krispin D. Stress, order and survival. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002 ; 3 : 50–60.
2. Levin-Zaidman S, Englander J, Shimoni E, et al. Ringlike structure of the *Deinococcus radiodurans* genome: a key to radioresistance? *Science* 2003 ; 299 : 254–6.
3. Gerlich D, Beaudouin J, Kalbfuss B, et al. Global chromosome positions are transmitted through mitosis in mammalian cells *Cell* 2003 ; 112 : 751-64.
4. Lewis PJ, Thaker SD, Errington, J. Compartmentalization of transcription and translation in *Bacillus subtilis*. *EMBO J* 2000 ; 19 : 710-8.
5. Cook PR. Predicting three-dimensional genome structure from transcriptional activity. *Nature Genet* 2002 ; 32 : 347-52.
6. Képès F. Periodic epi-organization of the yeast genome revealed by the distribution of promoter sites. *J Mol Biol* 2003 ; 329 : 859-65.
7. Képès F. Periodic transcriptional organization of the *E. coli* genome. *J Mol Biol* 2004 ; 340 : 957-64.
8. Képès F, Vaillant C. Transcription-based solenoidal model of chromosomes. *ComPlexUs* 2003 ; 1 : 171-80.
9. Müller-Hill B. The function of auxiliary operators. *Molec Microbiol* 1998 ; 29 : 13-8.
10. Vilar JM, Leibler S. DNA looping and physical constraints on transcription regulation. *J Mol Biol* 2003 ; 331 : 981-9.

Vers une reconstruction des dynamiques multi-échelles dans la morphogenèse animale.**Nadine Peyrieras**

CNRS-DEPSN, Avenue de la Terrasse, 91198 Gif sur Yvette

La morphogenèse animale recouvre les processus sous-jacents à l'individuation des formes observées à différentes échelles d'organisation tout au long du cycle de vie réitéré au fil des générations. Une telle description nous conduit à prendre en compte dans une approche expérimentale et théorique des processus de la morphogenèse, différentes échelles spatiales et temporelles, et à toutes ces échelles, les dynamiques d'un grand nombre de constituants hétérogènes en interaction. De manière ultime, nous voudrions comprendre la morphogenèse animale à toutes les échelles d'observations: moléculaire, cellulaire, tissulaire... et intégrer ces différents niveaux d'organisation dans un modèle cohérent et explicatif qui prendrait aussi en compte les interactions de l'organisme avec son environnement¹. Dans cette présentation très large des questions liées à la morphogenèse animale se pose le problème de la particularité des événements qui conduisent de l'œuf à l'organisme.

La métaphore du développement² n'est de fait pas la mieux choisie pour désigner l'ontogenèse et les processus morphogénétiques qui sous-tendent la formation de l'organisme. En effet, la morphogenèse de l'embryon n'est pas le simple déploiement d'une forme mais plutôt une succession de bouleversements qui révèlent de nouvelles frontières et compartimentations dans les populations de cellules qui se déforment et se transforment. Cette description, ainsi que des arguments au plan physiologique et phylogénétique conduisent à désigner la cellule comme niveau d'intégration obligé des processus de la morphogenèse et même plus largement du vivant. Cette perspective, pertinente tant au plan conceptuel qu'au plan expérimental, nous conduit à concevoir une reconstruction de la morphogenèse à partir de l'observation *in vivo* des comportements cellulaires. La morphodynamique cellulaire recouvre des phénomènes à différentes échelles spatiales et temporelles qu'il convient de caractériser pour qualifier les données à recueillir. Cette perspective nous place dans le défi de la biologie contemporaine qui tente d'intercepter d'une manière systématique les dynamiques spatio-temporelles *in vivo* des processus biologiques. Il s'agit de mettre en œuvre les stratégies d'imagerie adéquates et les méthodes et outils de traitement d'images à même d'extraire les paramètres pertinents. Pour la morphodynamique cellulaire, il s'agit d'appréhender les déformations, déplacements, interactions, divisions et mort des cellules et de définir les indicateurs minimaux permettant d'explorer, de modéliser et d'expliquer, les aspects cellulaires de la morphogenèse³. Le déploiement spatio-temporel de l'arbre du lignage cellulaire, l'émergence de comportements collectifs de populations cellulaires et la compartimentation de sous-arbres du lignage cellulaire, l'individuation de motifs et leur interprétation en termes de contraintes biomécaniques dans l'embryon et de rétro-contrôle de la forme globale sur les comportements locaux, sont autant d'aspects pertinents au plan d'une compréhension de la morphogenèse qu'il devient possible d'appréhender d'une manière systématique.

La question suivante est celle du couplage des processus génétiques, moléculaires et cellulaires. Nous envisagerons ici la possibilité de caractériser la dynamique spatio-temporelle d'un réseau d'interactions génétiques et moléculaires à l'œuvre dans un champ morphogénétique au cours de l'embryogenèse précoce du *Danio rerio*.

Notre défi est aussi celui d'une nouvelle interdisciplinarité qui suppose une interaction entre théoriciens et expérimentateurs, depuis la conception des protocoles expérimentaux jusqu'à l'élaboration des outils théoriques et l'interprétation des données et de leur reconstruction.

¹ « Morphogenèses » Editeurs Paul Bourguin et Annick Lesne, Belin Septembre 2006.

² « La Triple Hélice » Richard Lewontin Harvard University Press (2001). Richard Lewontin voit dans la métaphore du développement une réminiscence insidieuse de la thèse du préformationnisme qui prévalait jusqu'au XIX^{ème} siècle.

³ Megason, S. G. and Fraser, S. E. (2003). Digitizing life at the level of the cell: high performance laser-scanning microscopy and image analysis for *in toto* imaging of development. *Mech. Dev.* **120**, 1407-1420.

Comment faire un bord avec des morphogènes cérébraux : fluctuation et robustesse / Making borders

Alain Prochiantz and David Holcman

Ecole normale supérieure and CNRS

Alain.Prochiantz@ens.fr

In pluricellular organisms, positional information is necessary to all developmental processes. In the neuroepithelium, for example, positional information regulates the fate of territories, the place of borders between these territories, axonal guidance and synapse formation. One does not yet fully understand how positional information is generated and how cells respond to this information by the expression of developmental programs. These questions have been explored by many theoreticians and experimentalists with a clear distinction between syncytial (i.e. fly embryos or muscle fibers) and pluricellular systems. In the latter case, all models require the presence, in addition to transcription factors, of secreted classical morphogens and cell surface receptors.

The mathematical and biological originality of our model takes its origin in the messenger protein concept whereby distinct transcription factors, primarily homeoproteins, can traffic from one cell to the next one, with limited diffusion. We speculate that internalized homeoproteins induce their own synthesis, thus “infecting” or “labeling” the receiving cell. The iterative nature of the process (1 infects 2, that infects 3, that infects 4, and so on) generates a group of cells that defines a morphogenetic domain. In addition, efficiency of infection can decrease or increase with time, leading, under some conditions, to the formation of steady state gradients.

In brain development, a genetically labeled area defines a functional part of the cortex, say a domain of the visual or of the somato-sensory cortex. It is thus of primary importance to precisely delimit such areas. Creating a boundary between two areas can be achieved when two messengers that propagate in opposite directions compete for cell labeling. One of the consequences of the model is that boundaries form where two different messenger proteins meet. This indeed requires that the two messengers have auto-activating and reciprocal-inhibiting activities, properties that have been proposed and established for several pairs of homeoproteins.

Based on our results, it appears that the dynamics leading to border definition opens some space for inter-individual variability. Variability can be within the limits of normality or at the origin of developmental malformation leading to mild or severe psychiatric and neurological diseases. If hereditary and of positive selective value, modifications in border position could also be at the origin of brain evolution.

Recent references related to the topic

1. Prochiantz and A. Joliot (2003). Can transcription factors function as cell-cell signaling molecules? *Nature reviews, Molecular Cell Biology*, **4**, 814-818.
2. Joliot & A. Prochiantz (2004). Transduction peptides, from technology to physiology. *Nature Cell Biology*, **6**, 189-196
3. Brunet, C. Weinl, M. Piper, A. Trembleau, M. Volovitch, B. Harris, A. Prochiantz*, & C. Holt*. (2005). Engrailed-2 guides retinal axons. *Nature*, **438**, 94-98. (Top of Neurosciences in Faculty of 1000; highlighted in *SciSTKE*; highlighted in *Cell*, **123**, 717, 2005; highlighted in *Nature Reviews Neuroscience*, **7**, 7, 2006)
4. D. Holcman, V. Kasatkin & A. Prochiantz. Formation of morphogenetic gradients during early development. Submitted.
5. V. Kasatkin, A. Prochiantz & D. Holcman. Morphogenetic gradients and the stability of boundaries between neighbouring morphogenetic regions. Submitted.

Les comportements collectifs complexes chez les insectes sociaux : mécanismes et modèles.**Guy Theraulaz**

CNRS UMR 5169, Centre de Recherches sur la Cognition Animale, Université Paul Sabatier,
118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cédex 4, France

theraula@cict.fr

Depuis l'Antiquité, l'observation des sociétés de fourmis, d'abeilles, de guêpes ou de termites suscite à la fois étonnement et admiration. Si les sociétés d'insectes retiennent l'attention, c'est tout autant par la taille et la complexité des architectures qu'elles construisent que par leur capacité à résoudre collectivement certains problèmes comme le choix d'une source de nourriture ou d'un site de nidification. Pourtant la simple observation d'une fourmilière nous révèle des comportements individuels aléatoires, souvent conflictuels. Comment des comportements individuels en apparence si désordonnés, des interactions multiples entre insectes peuvent-ils aller de pair avec de telles performances collectives ? Au cours des vingt dernières années, des avancées considérables ont été réalisées dans la compréhension de ces phénomènes. De nouveaux outils conceptuels ont permis de comprendre certains des mécanismes utilisés par les insectes sociaux pour coordonner leurs activités. Parmi ceux-ci, les processus d'auto-organisation ont fait l'objet d'une attention toute particulière car ils sont impliqués dans un grand nombre de comportements collectifs. Ces processus permettent aux insectes de réaliser collectivement de très nombreuses structures spatiales comme les nids et les réseaux de pistes ou de prendre efficacement des décisions comme le choix du plus court chemin permettant d'accéder à une source de nourriture. Ces structures et décisions émergent au niveau collectif, à partir de la multitude des interactions entre individus, sans être codées explicitement au niveau individuel. Aucune règle locale de comportement ne dépend d'une information globale. Les règles qui spécifient les interactions entre individus sont exécutées sur la base d'une information purement locale. La complexité des structures et des comportements collectifs réalisés par ces sociétés n'implique donc pas nécessairement l'existence de procédures comportementales complexes ou de capacités cognitives élaborées au niveau individuel. Grâce aux processus d'auto-organisation, les insectes sociaux ont développé une forme d'intelligence collective construite à partir de comportements individuels très simples. En nous appuyant sur certains exemples de comportements collectifs chez les fourmis (recrutement alimentaire, formation de cimetières) et chez les guêpes (construction du nid, division du travail) nous montrerons comment il est possible aujourd'hui de mieux appréhender et comprendre l'émergence de la complexité dans les sociétés d'insectes.

Bibliographie :Ouvrages

- Camazine, S., Deneubourg, J.L., Franks, N., Sneyd, J., Theraulaz, G. & Bonabeau, E. 2001. *Self-Organization in Biological Systems*. Princeton University Press.
- Bonabeau, E., Dorigo, M. & Theraulaz, G. 1999. *Swarm Intelligence: From Natural to Artificial Systems*. Oxford University Press.
- Theraulaz, G. & Spitz, F. 1997. *Auto-organisation et comportement*. Hermès, Paris.
- Hölldobler, B. & Wilson, E.O. 1996. *Voyage chez les fourmis*. Editions du Seuil, Paris.
- Bonabeau, E. & Theraulaz, G. 1994. *Intelligence Collective*. Hermès, Paris.

Articles originaux

1. Theraulaz, G. & Bonabeau, E. 1995. Coordination in Distributed Building. *Science*, 269: 686-688.
2. Bonabeau, E., Theraulaz, G., Deneubourg, J.L., Aron, S. & Camazine, S. 1997. Self-organization in social insects. *Trends in Ecology and Evolution*, 12: 188-193.
3. Theraulaz, G., Bonabeau, E. & Deneubourg, J.L. 1998. Response thresholds reinforcement and division of labor in insect societies. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 265: 327-332.
4. Theraulaz, G., Bonabeau, E. & Deneubourg, J.L. 1998. The origin of nest complexity in social insects. *Complexity*, 3: 15-25.
5. Bonabeau, E., Dorigo, M. & Theraulaz, G. 2000. The social insect paradigm for optimization and control. *Nature*, 406: 39-42.

6. Gautrais, J., Theraulaz, G., Deneubourg, J.L. & Anderson, C. 2002. Emergent polyethism as a consequence of increased colony size in insect societies. *Journal of Theoretical Biology*, 215: 363–373.
7. Theraulaz, G., Bonabeau, E., Nicolis, S., Sole, R.V., Fourcassie, V., Blanco, S., Fournier, R., Joly, J.L., Fernandez, P., Grimal, A., Dalle, P., & Deneubourg, J.L. 2002. Spatial Patterns in Ant Colonies. *Proceedings of The National Academy of Sciences USA*, 99: 9645–9649.
8. Theraulaz, G., Gautrais, J., Camazine, S. & Deneubourg, J.L. 2003. The formation of spatial patterns in social insects: from simple behaviours to complex structures. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Serie A*, 361: 1263-1282.
9. Buhl, J., Gautrais, J., Sole, R.V., Kuntz, P., Valverde, S., Deneubourg, J.L. & Theraulaz, G. 2004. Efficiency and robustness in ant networks of galleries. *The European Physical Journal B - Condensed Matter*, 42: 123-129.
10. Buhl, J., Deneubourg, J.L., Grimal, A. & Theraulaz, G. 2005. Self-organized digging activity in ant colonies. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 58: 9–17.
11. Garnier, S., Jost, C., Jeanson, R., Gautrais, J., Asadpour, M., Caprari, G. & Theraulaz, G. 2005. Aggregation Behaviour as a Source of Collective Decision in a Group of Cockroach-Like-Robots, *Lectures Notes in Computer Science*, 3630 : 169-178.
12. Valverde, S., Theraulaz, G., Gautrais, J., Fourcassié, V., & Sole, R.V. 2006. Self-Organization patterns in wasp and open source communities, *IEEE intelligent systems*, 21: 36-40.

Articles de vulgarisation

1. Theraulaz, G., Gautrais, J., Blanco, S., Fournier, R. & Deneubourg, J.L. 2003. Le comportement collectif des insectes, *Pour La Science*, 314, pp. 116-121.
2. Bonabeau, E. & Theraulaz, G. 2000. L'Intelligence en essaim, *Pour La Science*, N°271, pp. 66-73.
3. Theraulaz, G., Bonabeau, E. & Deneubourg, J.L. 1998. Les insectes architectes ont-ils leur nid dans la tête ?, *La Recherche*, 313, pp. 84-90.
4. Deneubourg, J.L. & Theraulaz, G. 1995. L'Intelligence Collective, *Sciences & Avenir*, 103, pp. 70-75.

Méthodes de réduction de la complexité : Agrégation de variables et applications en Biologie.

Pierre Auger

Centre IRD de l'île de France, Bondy, France
 pierre.auger@bondy.ird.fr

Une approche classique de la modélisation en biologie consiste à construire et à étudier un système dynamique non linéaire comme par exemple, un système d'équations différentielles ordinaires, un ensemble d'équations aux différences, ou encore un système d'équations aux dérivées partielles. Les modèles mathématiques utilisés dans le domaine des systèmes biologiques comportent en général un grand nombre de variables couplés. Il s'agit de systèmes dynamiques non linéaires qui sont en général difficiles à étudier analytiquement. Les « méthodes d'agrégation de variables » ont pour but de construire à partir d'un modèle détaillé, un modèle réduit ne gouvernant que quelques variables globales à long terme. Cette méthode est basée sur la constatation que les systèmes biologiques présentent une organisation « hiérarchique » (i.e. en niveaux d'organisation emboîtés, du plus macroscopique au plus microscopique, un peu à la façon des poupées russes), avec des échelles de temps caractéristiques de chacun de ces niveaux assez différentes.

Je présenterai quelques applications dans le domaine de la dynamique des populations. Les premiers modèles de dynamique des populations et des communautés faisaient l'hypothèse que tous les individus d'une population donnée étaient identiques. Tel était le cas, par exemple, pour le célèbre modèle prédateur/proie de Lotka-Volterra. Cependant, il est clair que les proies ne se comportent pas de la même manière selon leur âge, leur état physiologique ou leur taille, et de même pour les prédateurs. Il est donc important de prendre en compte la structure interne des populations pour développer un modèle mathématique réaliste, mais avec la difficulté évidente que plus on veut avoir une description réaliste, plus on augmente le nombre de variables et de paramètres du modèle descriptif de cette réalité, et plus on aboutit à des modèles difficiles à analyser et à étudier mathématiquement. La méthode d'agrégation des variables, en permettant de remplacer un modèle complet, trop compliqué, par un modèle réduit beaucoup plus simple qui peut parfois être étudié analytiquement, permet d'aborder et de résoudre toute une série de problèmes dans les domaines de l'écologie et de la dynamique des populations et des communautés.

Je présenterai des modèles de dynamique d'une population et d'un système proie-prédateur dans lesquels les comportements individuels sont pris en compte, par exemple lorsque les individus d'une population disputent, à des congénères ou des individus d'autres espèces, l'accès à une ressource, surtout lorsqu'il s'agit d'une ressource limitée. Dans ce cas, la plus ou moins grande agressivité manifestée dans ces conflits peut retentir de façon non négligeable sur la croissance des populations concernées et la stabilité des communautés. Je présenterai pour finir quelques exemples de modèles de dynamique de populations dans un milieu constitué par un ensemble de sites discrets connectés par des migrations rapides.

Quelques références

1. Auger P. & Poggiale J.C.. Aggregation and Emergence in Systems of Ordinary Differential Equations. *Math. Computer Modelling*. Special issue "Aggregation and Emergence in Population Dynamics". P. Antonelli & P. Auger guest-Editors. 27(4), pp. 1-21, 1998.
2. Auger P. et Bravo de la Parra R. Methods of aggregation of variables in population dynamics. *Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences, Sciences de la Vie*, 323, 665-674, 2000.
3. Auger P., Bravo de la Parra R., Morand S. & Sanchez E. A predator-prey model with predators using hawk and dove tactics, *Mathematical Biosciences*, 177 & 178, pp. 185-200, 2002.
4. Auger P., Kooi B., Bravo de la Parra R. and Poggiale J.-C. Bifurcation Analysis of a Predator-prey Model with Predators using Hawk and Dove Tactics. *Journal of Theoretical Biology*. 238 : pp. 597-607, 2006.

5. Caswell H., 2001, Matrix population models: construction, analysis, and interpretation, 2nd Ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts.
6. Cressman R., 1992. The stability concept of evolutionary game theory. Lecture Notes in Biomathematics, vol. 94, Springer, Berlin.
7. Hassell, M. P., Comins, H. N. & May, R. M. Spatial structure and chaos in insect population dynamics. *Nature* **353**, 255–258 (1991).
8. Hofbauer J., Sigmund K., 1988. The theory of evolution and dynamical systems. Cambridge University Press. Cambridge.
9. Iwasa Y., Andreasen V., Levin S.A., 1987. Aggregation in model ecosystems I. Perfect aggregation. *Ecol Model.* 37: 287-302.
10. Iwasa Y., Levin S.A., Andreasen V., 1989. Aggregation in model ecosystems II. Approximate aggregation. *IMA. J. Math. Appl. Med. Bio.* 6 : 1-23.
11. Lett C., Auger P. et Bravo de la Parra R. Migration frequency and the persistence of host-parasitoid interactions. *Journal of Theoretical Biology.* 221(4): pp. 639-654, 2003.
12. Maynard Smith J., 1982. Evolution and the theory of games. Cambridge University Press, Cambridge.

De l'intérêt des SMAs pour modéliser des structures biologiques et leur évolution dans le temps et l'espace.

Olivier GANDRILLON

Centre de Génétique Moléculaire et Cellulaire, Lyon

De la biologie des systèmes

La notion de biologie des systèmes a émergé à la fin des années 90 ([5], [6]) alors que les outils d'acquisition de données à haut-débit fournissaient des résultats dont l'interprétation était manifestement impossible dans le cadre réductionniste. Le paradigme cybernétique de premier ordre (correspondant aux travaux princeps sur l'opéron Lactose) s'est alors peu à peu retrouvé contesté et remplacé par un paradigme de régulation "en réseau". Dans ce dernier, les mécanismes biologiques sont considérés comme totalement intégrés au sens où il n'est pas possible, dans le cas général, d'isoler les éléments de leur contexte. Ce changement de paradigme accompagne la découverte (ou la redécouverte) d'un certain nombre de propriétés des *systèmes* biologiques. Ces propriétés étaient largement ignorées dans les approches réductionnistes, non par négligence mais plutôt parce qu'elles ne s'expriment qu'à des niveaux globaux qui ne sont pas accessibles par ces approches.

Les systèmes biologiques sont des systèmes complexes, au sens où ils sont composés d'un grand nombre d'éléments en interaction et où ces interactions sont non-linéaires. De ce fait, le fonctionnement global de ces systèmes ne peut être prédit par une décomposition raisonnée en sous-parties. C'est cette caractéristique qui justifie à elle seule la démarche de la biologie des systèmes.

Ce sont néanmoins des systèmes modulaires. La complexité de ces systèmes n'interdit pas une certaine organisation. Ainsi, les réseaux biologiques sont organisés en modules au sein desquels la connectivité est sensiblement plus élevée que dans le reste du réseau ([12], [2]). De plus, l'analyse des nœuds appartenant à un même module révèle souvent des fonctions biologiques communes ([10]).

Ils sont basés sur des phénomènes stochastiques. La plupart des mécanismes biologiques présentent, aux échelles microscopiques, un caractère fortement probabiliste. C'est par exemple le cas de la transcription ([8], [3]). La disparition de ce caractère probabiliste aux échelles macroscopiques est une question ouverte pour la biologie contemporaine ([7]).

Ce sont des systèmes dégénérés. Des structures différentes peuvent remplir une même fonction et, inversement, une même structure peut contribuer à des fonctions différentes ([11], [1]). Il est fort probable que l'apparente spécificité des voies métaboliques et/ou de signalisation soit plus révélatrice d'une démarche méthodologique que d'une réalité biologique.

Ce sont, pour finir, des systèmes multi-échelles. Les systèmes biologiques sont par essence des systèmes qui varient dans le temps et l'espace. Les échelles de temps et d'espace « caractéristiques » des systèmes biologiques se répartissent sur plusieurs ordres de grandeurs selon que l'on considère par exemple le temps de la réaction biochimique (de l'ordre de la milli-seconde) ou de l'évolution (de l'ordre du millions d'années). Et pourtant tous ces ordres de grandeurs sont pertinents et reliés: l'évolution agit sur des organismes dont la fitness dépend au moins en partie de la bonne réalisation de réactions biochimiques.

De la modélisation des systèmes biologiques

La démarche systémique consiste à :

1. A partir d'un choix paradigmatique (ici rechercher les conditions d'émergence d'une structure, dont les caractéristiques sont définies plus haut : complexe, modulaire, etc...)
2. Décliné sur un objet particulier (ici l'organisation tridimensionnelle et les variations dans le temps de structures multi protéiques, appelées corps nucléaires)
3. A définir un cadre de modélisation adapté.

Pour cela nous proposons une approche de modélisation à l'échelle cellulaire basée sur l'utilisation de systèmes multi-agents.

Un système multi-agents est un **programme informatique**, dans lequel des **agents** sont dotés d'un certain nombre de **propriétés** (perception et action) puis sont ensemencés dans un environnement donné. On laisse ensuite les agents « se débrouiller » et on observe le résultat final. On peut alors modifier les paramètres (agents et/ou environnement) et estimer l'impact de ces changements sur le résultat final. C'est un système essentiellement itératif qui permet de

tester l'impact de changement microscopique sur la structure macroscopique résultant de ces choix.

Lors de mon exposé, je présenterais deux versions de notre modèle :

Dans la première version, nous établirons tout d'abord la « preuve du concept » ([9]). Cette analyse montrera tout l'intérêt des SMAS pour comprendre comment un système biologique (ici la formation de corps nucléaires dans un noyau eucaryote) peut résulter d'un phénomène d'auto-organisation, générant des structures dynamiques, via des interactions probabilistes et des déplacements aléatoires.

Afin d'étendre le domaine de validité du modèle, je décrirais ensuite brièvement une deuxième version ([4]) visant à rendre le modèle physiquement réaliste. Je terminerais par quelques résultats d'intérêt pour les biologistes.

Remerciements

Je tiens à remercier Céline Becquet, Céline Charavay, Audrey Herr, Tiphaine Martin pour avoir réalisé la version 2D du modèle, Antoine Coulon, Hédi Soula et Guillaume Beslon sans lesquels ce travail n'aurait tout simplement pas existé, Jean-Jacques Diaz et Annick Lesne, ainsi que tous les membres du groupe de Biologie des Systèmes et Modélisation Cellulaire (BSMC, INSA-UCBL ; <http://prisma.insa-lyon.fr/bsmc/>), les membres du groupe SMABio, et les membres de mon équipe (<http://www.cgmc.univ-lyon1.fr/Gandrillon/>) pour les discussions sur ce modèle. Ce projet est soutenu financièrement par l'INSA de Lyon, la région Rhône-Alpes et le programme ACI IMPBio (projet MOCEME).

Références

1. Atamas, S.P., Biosystems, 1996. **39**(2): p. 143-151.
2. Barabasi AL, Z.N. Oltvai, Nat Rev Genet, 2004. **5**(2): p. 101-13.
3. Blake, W.J., et al., Nature, 2003. **422**(6932): p. 633-637.
4. Coulon, A., et al., TSI, 2006. (in the press).
5. Ideker, T., T. Galitski, and L. Hood, Annu. Rev. Genomics Hum. Genet., 2001. **2**: p. 343-372.
6. Kitano, H., Science, 2002. **295**(5560): p. 1662-1664.
7. Kupiec, J.J., Mol Gen Genet, 1997. **255**(2): p. 201-8.
8. Levsky J.M., R.H. Singer, Trends Cell Biol., 2003. **13**(1): p. 4-6.
9. Soula, H., et al., BMC Bioinformatics, 2005. **6**(1): p. 228.
10. Stuart, J.M., et al., Science, 2003. **302**(5643): p. 249-255.
11. Tononi, G., O. Sporns, and G.M. Edelman, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 1999. **96**(6): p. 3257-3262.
12. Vespignani, A., Nat. Genet., 2003. **35**(2): p. 118-119.

Cartographie à large échelle des interactions entre protéines virales et protéines cellulaires: nouvelles approches en double-hybride à haut-débit, validations biochimiques et fonctionnelles.**Yves Jacob**

Unité Génétique, Papillomavirus et Cancer Humain, Institut Pasteur Paris

I-MAP (IFR-128 BioSciences, Lyon ; G2V Institut Pasteur Paris)

Afin d'appréhender les systèmes complexes que représentent les interactions virus-cellules au niveau moléculaire, nous avons entrepris avec nos collaborateurs de l'IFR-128 BioSciences (Lyon) le projet I-MAP (Infectious Mapping Project). Ce projet vise à cartographier les interactions entre protéines virales et cellulaires (Interactome virus-hôte) par une approche intégrée combinant différentes techniques validées de clonage et criblage à haut-débit en double-hybride (Y2H) chez *S. cerevisiae*. Dans un premier temps, une collection de gènes viraux (ORFéome viral) ont été sous-clonés grâce à un système polyvalent de clonage par recombinaison (Gateway). Cette ressource permet, lors d'une simple réaction de recombinaison *in vitro*, le transfert dans différents vecteurs d'expression dédiés à l'analyse fonctionnelle des protéines virales par l'utilisation de tests standardisés. Un protocole de criblage Y2H à haut-débit par croisement a été mis au point et des banques d'ADNc humains établies. De plus, une interface de Blast multiparallèle a été développée afin d'automatiser l'identification des proies cellulaires capturées (L.M Jones, IP). Après intégration des données collectées, les cartes d'interactions protéiques virus-hôte seront comparées afin d'identifier les protéines cellulaires, les complexes, les voies de signalisation ou les modules fonctionnels qui sont les cibles cellulaires communes ou spécifiques d'un virus. Sur la base des cartes établies, des données statistiques obtenues, les interacteurs les plus pertinents sont sélectionnés pour leurs validations biologiques. Des outils ont été développés et seront discutés dans le cadre des résultats préliminaires obtenus avec l'oncoprotéine E6 de onze papillomavirus humains sélectionnés sur la base de leur pathogénicité et tissu spécificité. En conclusion, cette approche doit nous permettre d'établir un lien entre les propriétés fonctionnelles d'une protéine virale et un/des traits pathologiques, d'isoler des facteurs de virulence, d'identifier des cibles thérapeutiques à l'échelle moléculaire et d'une manière plus générale lorsque l'interactome de l'ensemble des protéines d'un virus sera obtenue d'avoir une vue globale du processus d'infection virale.

Projet I-MAP : Infection Mapping Project

Vincent LOTTEAU

INSERM U503, I-MAP consortium

Les macromolécules (protéines, ARN, ADN) sont des composants cellulaires simples et leur organisation en réseaux complexes d'interactions conduit à l'émergence de fonctions qui permettent aux cellules d'effectuer des tâches élaborées. Ces propriétés émergentes des réseaux macromoléculaires sont analysées par la biologie des systèmes, une branche nouvelle de la biologie qui utilise des outils mathématiques empruntés à l'étude des systèmes complexes et à la théorie des graphes pour modéliser les fonctions cellulaires. Pour utiliser ces méthodes d'analyse dans le cadre des infections virales, nous avons démarré un programme de cartographie exhaustive des interactions entre protéines virales et cellulaires. L'objectif final de ce programme est de visualiser une cellule comme un réseau d'interaction protéique et l'infection virale comme un ensemble de contraintes imposées à ce réseau.

L'utilisation d'un système de clonage versatile nous permet de constituer une collection de référence regroupant un très grand nombre de séquences virales codant pour des protéines. Des protocoles de criblage par double-hybride à haut-débit et des tests fonctionnels permettent de cartographier à large échelle les interactions entre protéines des virus et de l'hôte. L'ensemble des cartes d'interactions protéiques virus-hôte permettra d'identifier les protéines cellulaires, les complexes, les voies de signalisation ou les modules fonctionnels qui sont des cibles cellulaires communes à un grand nombre de virus ou spécifiques d'un virus donné. Ainsi nous pourrons (i) obtenir une vue globale du processus d'infection virale, (ii) établir des liens entre modules fonctionnels cellulaires, protéines virales et traits pathologiques, (iii) mesurer la compatibilité d'un virus avec une cellule, (iv) mesurer et prédire la virulence et simuler l'évolution virale (v) identifier des cibles thérapeutiques à large spectre.

Le consortium I-MAP est constitué de l'unité d'immunologie fondamentale et clinique (INSERM), de l'unité de génomique virale et vaccination (Institut Pasteur) et de l'unité de génétique des papilloma virus et cancers humains (Institut Pasteur).

Evolution et Robustesse : un équilibre complexe aux conséquences inattendues.**Guillaume Beslon**

LIRIS-Turing, INSA Dept. Informatique, Lyon

Un organisme en évolution doit faire face à des contraintes diverses et, souvent, contradictoires. Bien sûr, il affronte la compétition avec les organismes dont il partage l'écosystème et qu'il « doit » pour cela maximiser sa vitesse d'évolution (effet « red-queen »). Parallèlement, il doit disposer d'une robustesse minimale face aux mutations afin de garantir la stabilité de sa lignée (rien ne sert de se reproduire si les descendants souffrent tous de mutations délétères). Si la première de ces contraintes peut se résumer par « qui n'avance pas recule », il n'empêche pas que « qui recule ... recule » ! Pour que sa lignée se maintienne, un organisme doit donc respecter un équilibre délicat entre variation – dangereuse mais nécessaire – et robustesse – nécessaire mais handicapante.

En utilisant un modèle d'évolution artificielle – aevol – nous avons étudié les implications que peut avoir, pour un organisme, le maintien d'un tel équilibre. Nous avons ainsi pu montrer que, toutes choses étant égales par ailleurs, sa structure lui offre des degrés de liberté qui lui permettent de maintenir un compromis robustesse/variabilité. Or, ces degrés de liberté peuvent se situer à des niveaux inattendus. Nous avons ainsi pu montrer que la structure des génomes – et en particulier la proportion de séquences non-codantes – constitue un puissant levier d'ajustement : en modifiant, dans le modèle, les taux de mutation des différents organismes, nous avons ainsi eu la surprise de voir émerger des structures génétiques qualitativement et quantitativement très différentes, allant de génomes très compacts à des génomes beaucoup plus « aérés », reproduisant ainsi, *in silico*, et de façon inattendue, les résultats obtenus par John Drake (1991). Une analyse des structures obtenues montre qu'elles réalisent toutes le même compromis global entre robustesse et variabilité, malgré les fortes variations interindividuelles du taux de mutation. Au-delà de ce résultat, cette étude illustre combien les contraintes évolutives lient entre elles les différents niveaux d'organisation d'un organismes en évolution, créant un réseau de contraintes complexes aux conséquences inattendues.

Qualitative and quantitative models of stroke.

Emmanuel GRENIER

ENS Lyon

Présentation CREALYS, incubateur Rhône-Alpes Ouest

Nadia KAMAL

Directrice,

Domaine Scientifique de la Doua, 62 boulevard Niels Bohr, BP 2132, 69603 Villeurbanne cedex, Tel : 04.37.47.83.83

nk@crealys.com, web : www.crealys.com

CREALYS est l'incubateur public d'entreprises innovantes de la région Rhône Alpes Ouest (Ain, Loire, Rhône). Sa vocation est d'inciter et d'aider à la création d'entreprises menées en collaboration avec un laboratoire de recherche public.

CREALYS est une association type loi 1901, financée par le Ministère de la Recherche, le Fonds Social Européen, (FSE), le Conseil Régional Rhône Alpes, le Grand Lyon et l'INPI. Sa mission est :

- de sensibiliser à la création d'entreprise ;
- de détecter et d'évaluer les projets de création d'entreprise (en relation avec les laboratoires publics), portés par professionnels, des étudiants, des chercheurs ou enseignants d'établissements supérieurs ou d'organismes de recherche ;
- d'héberger et d'apporter un soutien logistique à ces porteurs de projets d'entreprise et aux entreprises nouvellement créées ;
- d'accompagner les créateurs dans l'élaboration de leur projet d'entreprise, notamment dans les domaines organisationnels, juridiques, industriels, commerciaux et pour le recrutement de l'équipe de direction ;
- d'informer et de mettre en relation avec des industriels, gestionnaires, financiers et scientifiques pour la création et le financement d'entreprise ;
- de former les créateurs d'entreprises.

CREALYS propose des aides financières. Ces dernières sont de 3 ordres :

- aides au porteur de projet (bourse - formation) ;
- aides au laboratoire qui accompagne le projet (bourse au laboratoire) ;
- aides au montage du projet (avance remboursable permettant de financer des prestations externes).

CREALYS a déjà aidé à la création de 82 entreprises

La phyllotaxie comme phénomène d'auto-organisation.

Yves COUDER

Laboratoire de Physique Statistique, Paris

Un des faits les plus remarquable de l'organisation phyllotaxique, est que la plupart des fleurs de tournesol ont des spirales apparentes dont le nombre est lié à la suite de Fibonacci. Les rares exceptions sont également organisées soit selon une suite d'un type analogue (la suite de Lucas), soit en ordre bijugué (nombres doubles de ceux de la série de Fibonacci).

L'examen de la position des feuilles des tiges de ces tournesols révèlent que c'est lors de la formation des premières feuilles que la transition vers un mode spiralé ou un autre se produit. La transition se produit donc tôt dans la croissance, et dans une région qui apparaît au premier abord comme désordonnée. On montrera que cette région correspond à un régime transitoire organisé qui peut être modélisé par le même modèle d'auto-organisation qui permet de comprendre les régimes stationnaires. La compréhension de ces transitoires permet une prédiction sur la fréquence observée des différentes organisations.

Systèmes complexes et monde ARN.**Jacques DEMONGEOT***Institut d'ingénierie de l'information de la Santé, La Tronche*

Le monde des ARN actuels contient deux types de molécules cruciales pour le fonctionnement cellulaire :

- les ARN de transfert, qui assurent le transfert des amino-acides à la chaîne protéique en élongation dans le ribosome (étape de traduction)
- les "petits" ARN (siARN et miARN), qui interfèrent avec la maturation de l'ARN messenger (transcription) et avec la lecture de cet ARNm au niveau du ribosome (traduction).

Ces ARN ont des séquences statistiquement proches et sont peu variants parmi les différentes espèces bactériennes, animales et végétales. Leur caractère universel conduit à s'interroger sur leur origine : sont-ils les "fossiles" de structures primordiales ? Ces dernières avaient-elles une fonction ancestrale du même type que les fonctions actuelles ?

On exhibe les solutions d'un problème variationnel candidates à être de telles structures primordiales et on pose le problème de leur évolution dans le contexte des réseaux de régulation, dont on rappelle les propriétés en terme de robustesse quant à leurs comportements asymptotiques.

1. **O. Cinquin & J. Demongeot**, High-dimensional switches and the modeling of cellular differentiation. *J. Theor. Biol.*, **233**, 391-411 (2005).
2. **M. Thellier, J. Demongeot, J. Guespin, C. Ripoll, V. Norris & R. Thomas**. A logical (discrete) formulation model for the storage and recall of environmental signals in plants. *Plant Biol.*, **10**, 1055-1075 (2004).
3. **J. Aracena, J. Demongeot & E. Goles**. On limit cycles of monotone functions with symmetric connection graphs. *Theoret. Comp. Sci.*, **322**, 237-244 (2004).
4. **G. Weil, K. Heus, T. Faraut & J. Demongeot**. An archetypal basic code for the primitive genome. *Theoret. Comp. Sc.*, **322**, 313-334 (2004).
5. **J. Aracena & J. Demongeot**. Mathematical Methods for Inferring Regulatory Networks Interactions: Application to Genetic Regulation. *Acta Biotheoretica*, **52**, 391-400 (2004).
6. **J. Aracena, S. Ben Lamine, M.A. Mermet, O. Cohen & J. Demongeot**. Mathematical modelling in genetic networks : relationships between the genetic expression and both chromosomic breakage and positive circuits. *IEEE Trans. Systems Man Cyber.*, **33**, 825-834 (2003).

**La modélisation d'un système complexe: vers la fleur virtuelle. /
The virtual flower: towards a model of meristem function in higher plants**

J. Traas^{1,2}, P. Barbier de Reuille³, I. Courseau², S. Stoma², J. Chopard², C. Godin²

¹ Laboratoire de Reproduction et Développement des Plantes, ENS-Lyon 46 Allée d'Italie, 69364 Lyon cedex 07.

² INRA, Laboratoire de Biologie Cellulaire, Route de Saint Cyr, 78026 Versailles cedex

³ AMAP, Botanique et Bio-informatique de l'Architecture des Plantes, Boulevard de la Lironde, 34398 Montpellier Cedex 5

The shoot apical meristem is a population of stem cells in plants, which continuously generates organs. During the last decade an impressive body of knowledge concerning this structure has been generated. This concerns information on the genes involved, their expression patterns, cell differentiation, cell division patterns, etc. The complexity of these data is such, that an integrated view of our current knowledge on meristem function is no longer possible. Therefore, adapted mathematical and informatics approaches are now required to integrate the knowledge and to advance the level of understanding in the field.

To formulate and test hypotheses on spatial aspects such as flows of signalling molecules between cells, strain within tissues, and the role of gene products in the spatial control of cell proliferation, we are creating a virtual meristem, that will integrate as much spatial, dynamic and quantitative information as possible.

Here we will present recent progress on the mathematical modelling of the meristem using different tools. We will focus on our attempts to model auxin fluxes in the meristem. Auxin is a plant hormone that is actively transported from cell to cell. Polar localised membrane proteins of the PIN1 family facilitate this transport and recent hypotheses suggest that auxin maxima created by these proteins are at the basis of organ initiation. To further test this concept, we have analysed the patterns of PIN1 distribution at the shoot apex using specially designed modelling tools. The results not only confirm that this distribution is compatible with existing hypotheses, but, in addition, they reveal novel properties of the PIN1 network.

Régulation transcriptionnelle: une conjonction multi-échelles et multi-forme des réseaux de gènes et de la fibre de chromatine.

Annick LESNE

Institut des Hautes Études Scientifiques, 35 route de Chartres, 91440, Bures-sur-Yvette, (adresse permanente : Laboratoire de Physique Théorique de la Matière Condensée, Université Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu, 75252 Paris cedex 05)

lesne@ihes.fr

Parmi les nombreux systèmes complexes rencontrés en biologie, la régulation de l'expression génétique est exemplaire à plusieurs titres:

- elle implique des mécanismes spécifiques, comme la reconnaissance par un facteur de transcription donné d'une séquence d'ADN à laquelle il peut se lier. Mais elle implique aussi l'organisme dans son ensemble, que ce soit lors de son développement et des différenciations cellulaires concertées qui l'accompagnent, ou lors de ses interactions avec l'environnement relayées par des signaux jusqu'aux cellules appropriées;
- l'accès expérimental passe par le traitement de masses énormes de données d'origines et de natures différentes (connaissances moléculaires in vitro ou in vivo à l'échelle de l'ADN, transcriptomes issus de bio-puces à l'échelle du génome, CHIP-on-chip sondant la chromatine, imagerie fonctionnelle à l'échelle de la cellule ...);
- l'architecture des schémas de régulation implique de nombreux réseaux (de gènes, de protéines, métaboliques ...) qu'il faut reconstruire et analyser; il est souvent difficile d'aller au-delà de réseaux de corrélations, et délicat de définir les notions pertinentes à étudier, comme celles encore débattues de motifs et de modules fonctionnels [1] [2].

Une approche intégrative, multi-échelle et ancrée dans les données est ainsi nécessaire, et c'est ce que nous développons autour d'un objet central dans la régulation transcriptionnelle: la fibre de chromatine. Je présenterai comment elle peut orchestrer la transcription et sa régulation grâce à sa structure [3,4], ses propriétés élastiques [4] et topologiques [3], sa dynamique [5,6] et ses mouvements [7], lui permettant d'articuler les différents niveaux d'organisation fonctionnelle du génome et de servir de soubassement actif aux réseaux de gènes. Parmi les mécanismes suivant lesquels la chromatine coordonne les différentes échelles impliquées dans la régulation transcriptionnelle, je détaillerai tout d'abord celui fondé sur le fait que l'ADN intégré dans un fibre de chromatine compacte se comporte différemment d'une molécule d'ADN nu; il peut par exemple acquérir des potentialités allostériques, et son affinité pour les différents facteurs protéiques susceptibles de se lier à lui est fortement modifiée par les contraintes mécaniques imposée par la fibre [4]. Un autre rôle crucial dans les potentialités régulatrices de la fibre de chromatine est joué par les modifications post-traductionnelles des protéines (les histones) qu'elle contient, amenant à l'idée d'un <<code chromatine>> contrôlant le profil d'expression génétique d'une cellule [6] [8].

Références:

- [1] A. Lesne (2007) **Complex networks: from graph theory to biology**. *Lett. Math. Phys.* in press.
- [2] F.X. Pelay, X.Maniere, A. Lesne, A. Benecke (2006) **Contextual analysis of Applied Biosystems AB1700 transcriptome data using integrated signaling pathway graphs**. *BMC Genomics* – (soumis).
- [3] J. Mozziconacci, C. Lavelle, M. Barbi, A. Lesne, J.M. Victor (2006) **A physical model for the condensation and decondensation of eukaryotic chromosomes**. *FEBS Letters*, 580:368–372.
- [4] A. Lesne, J.M. Victor (2006) **Chromatin fiber functional organization: some plausible models**, *Eur. Phys. J. E*, Focus Point on "Structure and Dynamics of DNA", 19:279-90.
- [5] A.Benecke (2003) **Genomic plasticity in information processing by transcription coregulators**, *Complexus*, 1:65-76.
- [6] A. Benecke (2006) **Chromatin code, local non-equilibrium dynamics, and the emergence of transcription regulatory programs**. *Eur. Phys. J. E*, 19:379-84.
- [7] G.G. Cabal, A. Genevesio, S. Rodriguez-Navarro, C. Zimmer, O. Gadal, A. Lesne, H. Buc, F. Feuerbach-Fournier, J.C. Olivo-Marin, E.C. Hurt, Ulf Nehrass (2006) **Molecular analysis of SAGA mediated nuclear pore gene gating activation in yeast**, *Nature* 441:770-3.
- [8] A. Lesne (2006) **The chromatin regulatory code: beyond an histone code**. *Eur. Phys. J. E*, 19:375-7.

Liste de participants

| Nom, Prénom | Ville | e-mail |
|--------------------------|-----------------|--|
| ABALLÉA Antoine | Bron | aballea@isc.cnrs.fr |
| ABDULLAH Siraj | Lyon | siraj3mi@maktoob.com |
| AL FARESS Shaker | Lyon | alfaressh@yahoo.fr |
| AMÉLI-MORADI Mahnaz | Lyon | mahnaz.ameli-moradi@univ-lyon1.fr |
| ATROUZ Djamila | Constantine | atrouzj@yahoo.fr |
| AUBERT Denise | Lyon | deaubert@ens-lyon.fr |
| AUBLIN Anne | Lyon | aublin@cervi-lyon.inserm.fr |
| AUGER Pierre | Bondy | pierre.auger@bondy.ird.fr |
| AZOCAR Olga | Lyon | azocar@cervi-lyon.inserm.fr |
| BAAS Dominique | Lyon | dbaas@ens-lyon.fr |
| BADER Hannah | Lyon | hbader@ibcp.fr |
| BAGUET Joel | Lyon | baguet@cervi-lyon.inserm.fr |
| BALLUT Lionel | Lyon | lionel.ballut@ibcp.fr |
| BARBOT Patricia | Lyon | barbot@cervi-lyon.inserm.fr |
| BARLOVATZ MEIMON Georgia | Lyon | georgia.barlovatz@ibisc.fr |
| BEAVOGUI Abdoul Habib | Lyon | beavoguia_h@yahoo.com |
| BECQUART Laurence | Lyon | becquart@cervi-lyon.inserm.fr |
| BEN MILED Slimane | Tunis Belvedere | slimane@ipeit.rnu.tn |
| BEN SIMON Elsa | Lyon | ebensimo@ens-lyon.fr |
| BENDAHMANE Mohammed | Lyon | mbendahm@ens-lyon.fr |
| BERAUD Mickael | Lyon | m.beraud@ibcp.fr |
| BERGER Adeline | Lyon | adeline.berger@ens-lyon.fr |
| BERLAND Jean-Luc | Lyon | berland@cervi-lyon.inserm.fr |
| BERNARD Laure | Lyon | laure.bernard@ens-lyon.fr |
| BESLON Guillaume | Villeurbanne | Guillaume.Beslon@gmail.com |
| BIEMONT Marie-Claude | Lyon | biemont@cervi-lyon.inserm.fr |
| BILLET Olivier | Lyon | billet@cervi-lyon.inserm.fr |
| BILLY Frédérique | Lyon | frederique.billy@tele2.fr |
| BIROT Anne-Marie | Lyon | anne-marie.birot@ens-lyon.fr |
| BLANCHET Christophe | Lyon | Christophe.Blanchet@ibcp.fr |
| BLANQUIER Bariza | Lyon | blanquier@cervi-lyon.inserm.fr |
| BLEICHER Françoise | Lyon | bleicher@sante.univ-lyon1.fr |
| BODIN Justine | Lyon | jbo@upcl.univ-lyon1.fr |
| BOEHMANN Yannik | Lyon | boehmann@cervi-lyon.inserm.fr |
| BOIX Eric | Lyon | eric.boix@ens-lyon.fr |
| BONNEFOY Emilie | Lyon | bonnefoy@cgm.univ-lyon1.fr |
| BOULICAUT Jean-Francois | Villeurbanne | jean-francois.boulicaud@insa-lyon.fr |
| BOZON Dominique | Bron | bozon@chu-lyon.fr |
| BRIEN Gaëlle | Lyon | brien@cervi-lyon.inserm.fr |
| BRIOUDES Florian | Lyon | florian.brioudes@ens-lyon.fr |
| BRUNET Frederic | Lyon | Frederic.Brunet@ens-lyon.fr |
| BUBLLOT Michel | Lyon | michel.bublot@merial.com |
| BUCKLAND Robin | Lyon | buckland@cervi-lyon.inserm.fr |
| CALEVRO Federica | Villeurbanne | federica.calevro@insa-lyon.fr |
| CALVIGNAC Sébastien | Lyon | sebastien.calvignac@ens-lyon.fr |
| CASTELLAZZI Marc | Lyon | marc.castellazzi@ens-lyon.fr |
| CATON David | Toulouse | caton.david@gmail.com |
| CATTARELLI Martine | Lyon | martine.cattarelli@sante-univ-lyon1.fr |
| CERUTTI Catherine | Lyon | cerutti@univ-lyon1.fr |
| CHABOUD Annie | Lyon | a.chaboud@ibcp.fr |
| CHANTIER Thibault | Lyon | chantier@cervi-lyon.inserm.fr |
| CHARLES Hubert | Villeurbanne | hubert.charles@insa-lyon.fr |
| CHARLES Sandrine | Villeurbanne | scharles@biomserv.univ-lyon1.fr |
| CHATELAIN Gilles | Lyon | gchateli@ens-lyon.fr |
| CHEMIN Isabelle | Lyon | chemin@lyon.inserm.fr |
| COCHET Maud | Lyon | cochet@cervi-lyon.inserm.fr |
| COLAS Pierre | Lyon | pierre.colas@aptanomics.com |
| COLLOMB-CLERC Emilie | Lyon | collomb@cervi-lyon.inserm.fr |
| COMBET Christophe | Lyon | c.combet@ibcp.fr |
| CORBO Laura | Lyon | corbo@lyon.fnlcc.fr |
| COUDER Yves | Paris | yves.couder@lps.ens.fr |
| COULON Antoine | Villeurbanne | antoine.coulon@liris.cnrs.fr |
| COZZONE Alain J | Lyon | aj.cozzone@ibcp.fr |
| CRAUSTE Fabien | Villeurbanne | crauste@math.univ-lyon1.fr |
| CURIEN Gilles | Grenoble | gcurien@cea.fr |
| DACQUIN Romain | Lyon | rdacquin@ens-lyon.fr |
| DAVOUST-NATAF Nathalie | Lyon | davoust-nataf@cervi-lyon.inserm.fr |
| DE CHASSEY Benoît | Lyon | dechassey@cervi-lyon.inserm.fr |
| DEBAUD Anne-Laure | Lyon | debaud@cervi-lyon.inserm.fr |
| DEDIEU Annick | Lyon | annick.dedieu@ens-lyon.fr |

| Nom, Prénom | Ville | e-mail |
|-------------------------------|----------------------|---|
| DEHNE GARCIA Alexandre | Villeurbanne | dehneg@prabi.fr |
| DELAPLACE Franck | Evry | Franck.Delaplace@ibisc.fr |
| DELPRAT Christine | Lyon | cdelprat@free.fr |
| DEMIDEM Aicha | Clermont-Ferrand | demidem@inserm484.u-clermont1.fr |
| DEMONGEOT Jacques | La Tronche | Jacques.Demongeot@imag.fr |
| DESPARS Geneviève | Lyon | genevieve.despars@ens-lyon.fr |
| DIAZ Olivier | Lyon | diaz@cervi-lyon.inserm.fr |
| DOLLET Sandra | Lyon | dollet@cervi-lyon.inserm.fr |
| DOMENGET Chantal | Lyon | chantal.domenget@ens-lyon.fr |
| DRUELLE Johan | Lyon | druelle@cervi-lyon.inserm.fr |
| DUMAS Christian | Lyon | christian.dumas@ens-lyon.fr |
| DURAND Stéphanie | Lyon | f-durand@sante.univ-lyon1.fr |
| ECOCHARD René | Lyon | rene.ecochard@chu-lyon.fr |
| EL HENTATI Fatima-Zahra | Saint-Étienne | elhentati@emse.fr |
| EVLACHEV Tatiana | Lyon | belkina@cervi-lyon.inserm.fr |
| FANCHON Eric | Grenoble | eric.fanchon@ibs.fr |
| FARIA Bruna-Filipa | Lyon | faria@cervi-lyon.inserm.fr |
| FAURE Mathias | Lyon | faure@cervi-lyon.inserm.fr |
| FIERS-DIDELOT Marie-Madeleine | Lyon | fiers@cervi-lyon.inserm.fr |
| FIORUCCI Marc | Lyon | mfiorucc@ens-lyon.fr |
| FLAMANT Frederic | Lyon | Frederic.Flamant@ens-lyon.fr |
| FLEISCHMANN Audrey | St-Quentin Fallavier | audrey.fleischmann@sial.com |
| FOLLIGAN Koué | | folliganfrederic@yahoo.fr |
| FOREST Loïc | Lyon | loic.forest@imag.fr |
| FOURCAUD-TROCMÉ Nicolas | Lyon | Nicolas.Fourcaud-Trocme@olfac.univ-lyon1.fr |
| FRANÇOIS Olivier | La Tronche | Olivier.Francois@imag.fr |
| FREYRIA Anne-Marie | Lyon | am.freyria@ibcp.fr |
| GALLOIS Anne | Lyon | agallos@ens-lyon.fr |
| GANDRILLON Olivier | Villeurbanne | Gandrillon@cgmc.univ-lyon1.fr |
| GARCIA Florence | St-Genès Champanelle | fgarcia@clermont.inra.fr |
| GARNIER Nicolas | Lyon | n.garnier@ibcp.fr |
| GAUDE Thierry | Lyon | thierry.gaude@ens-lyon.fr |
| GENIEYS Stephane | Villeurbanne | genieys@math.univ-lyon1.fr |
| GENTY Catherine | Lyon | cge@upcl.univ-lyon1.fr |
| GEORGES Alain Jean | Lyon | ajgeorges@cervi-lyon.inserm.fr |
| GEORGES-COURBOT Marie Claude | Lyon | mgeorges@cervi-lyon.inserm.fr |
| GEOURJON Christophe | Lyon | christophe.geourjon@ibcp.fr |
| GERLIER Denis | Lyon | denis.gerlier@univ-lyon1.fr |
| GHANNAM Arije | Lyon | arije.ghannam@recherche.univ-lyon1.fr |
| GLADE Nicolas | La Tronche | nicolas.glade@imag.fr |
| GOBERT Michael | Lyon | gobert@lyon.fnclcc.fr |
| GODET Murielle | Lyon | godet@lyon.inserm.fr |
| GOILLOT Evelyne | Lyon | Evelyne.Goillot@ens-lyon.fr |
| GOUNEL Sébastien | Lyon | sebastien.gounel@ens-lyon.fr |
| GRECO Anna | Villeurbanne | greco@cgmc.univ-lyon1.fr |
| GRENIER Emmanuel | Lyon | Emmanuel.grenier@ens-lyon.fr |
| HASER Richard | Lyon | r.haser@ibcp.fr |
| HENRY Jessica | Lyon | jessica.henry@sante.univ-lyon1.fr |
| HERBAGE Daniel | Lyon | d.herbage@ibcp.fr |
| HIET Marie-Sophie | Lyon | hiet@cervi-lyon.inserm.fr |
| HORVAT Branka | Lyon | horvat@cervi-lyon.inserm.fr |
| HULMES David | Lyon | d.hulmes@ibcp.fr |
| ICARD Vinca | Lyon | icard@cervi-lyon.inserm.fr |
| INCHAUSPE Genevieve | Lyon | inchauspe@transgene.fr |
| JACOB Yves | Paris | yjacob@pasteur.fr |
| JALLADES Laurent | Lyon | laurent.jallades@chu-lyon.fr |
| JOLIVET-REYNAUD Colette | Lyon | jolivet@cervi-lyon.inserm.fr |
| JOLLY Sarah | Lyon | sarah.jolly@ens-lyon.fr |
| JOYARD Jacques | Grenoble | jjoyard@cea.fr |
| JURDIC Pierre | Lyon | pjurdic@ens-lyon.fr |
| KAMAL Nadia | Villeurbanne | crealys@crealys.com |
| KEPES François | Évry | Francois.Kepes@epigenomique.genopole.fr |
| KHERBEK Nader | Lyon | nader.kherbek@laposte.net |
| LAMARTINE Jérôme | Villeurbanne | jerome.lamartine@univ-lyon1.fr |
| LAMBERT Claude | Saint-Étienne | claudelambert@chu-st-etienne.fr |
| LAMONERIE Thomas | Lyon | tlamoner@ens-lyon.fr |
| LANG Jean | Marcy l'Etoile | jean.lang@sanofipasteur.com |
| LANGLADE Nicolas | Lyon | n.langlade@orange.fr |
| LARGE Valérie | Lyon | large@laennec.univ-lyon1.fr |
| LARZUL Daniel | Paris | dlarzul@pasteur.fr |
| LAURENCON Anne | Villeurbanne | laurencon@cgmc.univ-lyon1.fr |
| LAVILLETTE Dimitri | Lyon | Dimitri.Lavillette@ens-lyon.fr |
| LE BRETON Marc | Lyon | lebreton@cervi-lyon.inserm.fr |

| Nom, Prénom | Ville | e-mail |
|--------------------------|----------------|-----------------------------------|
| LE GUELLEC Dominique | Lyon | d.leguellec@ibcp.fr |
| LE JAN Christian | Lyon | lejan@univ-lyon1.fr |
| LE ROUX Caroline | Lyon | caroline.leroux@univ-lyon1.fr |
| LESCANNE Pierre | Lyon | pierre.lescanne@enslyon.fr |
| LESNE Annick | Paris | annick.lesne@upmc.fr |
| LOMONTE Patrick | Villeurbanne | lomonte@cgmc.univ-lyon1.fr |
| LOPEZ Julien | Lyon | j.lopez@ibcp.fr |
| LOPPIN Benjamin | Villeurbanne | loppin@cgmc.univ-lyon1.fr |
| LOTTEAU Vincent | Lyon | lotteau@cervi-lyon.inserm.fr |
| LUCAS Mikaël | Montpellier | mikael.lucas@univ-montp2.fr |
| MACHUCA-GAYET Irma | Lyon | imachuca@ens-lyon.fr |
| MAENE Marion | Lyon | marion.maene@ens-lyon.fr |
| MALBOUYRES Marilyne | Lyon | m.malbouyres@ibcp.fr |
| MALLEIN-GERIN Frédéric | Lyon | f.mallein-gerin@ibcp.fr |
| MALLET François | Lyon | francois.mallet@ens-lyon.fr |
| MALO Michel | Lyon | michel.malo@ibisc.fr |
| MANCENY Matthieu | Evry | matthieu.manceney@ibisc.fr |
| MANDRAND Bernard | Lyon | bernard.mandrand@lyonbiopole.com |
| MANET Evelyne | Lyon | emanet@ens-lyon.fr |
| MARCANDIER Sylvie | Lyon | s.marcandier@ibcp.fr |
| MARCEL Virginie | Lyon | marcel@iarc.fr |
| MARTIN Arnaud | Lyon | arnaud.martin@ens-lyon.fr |
| MARTINEZ Jerome | Lyon | jerome.martinez@eu.biomerieux.com |
| MAUCORT-BOULCH Delphine | Pierre Bénite | delphine.boulch@chu-lyon.fr |
| MAZZORANA Marlène | Lyon | marlene.mazzorana@ens-lyon.fr |
| MECHAKRA Aicha | Constantine | amaza@caramail.com |
| MEJIA Camila | Villeurbanne | Camila.Mejia@cgmc.univ-lyon1.fr |
| MERCIER Catherine | Pierre Bénite | catherine.mercier@chu-lyon.fr |
| MESLIN Benoit | Lyon | benoit.meslin@ens-lyon.fr |
| MESSA Céline | Lyon | messa@cervi-lyon.inserm.fr |
| MEY Anne | Lyon | Anne.Mey@ens-lyon.fr |
| MICHEL Philippe | Ecully | Philippe.Michel@ec-lyon.fr |
| MICHEL-BUSSERET Sandrine | Lyon | busseret@cervi-lyon.inserm.fr |
| MITHIEUX Gilles | Lyon | mithieux@sante.univ-lyon1.fr |
| MOALI Catherine | Lyon | c.moali@ibcp.fr |
| MOLLEREAU Bertrand | Lyon | Bertrand.Mollereau@ens-lyon.fr |
| MONEGER Françoise | Lyon | francoise.moneger@ens-lyon.fr |
| MONGELARD Fabien | Lyon | fabien.mongelard@ens-lyon.fr |
| MONTSERRET Roland | Lyon | r.montserret@ibcp.fr |
| MORANGE Michel | Paris | morange@biologie.ens.fr |
| MOREAU Karen | Lyon | karen.moreau@iuta.univ-lyon1.fr |
| MOREL Patrice | Lyon | Patrice.Morel@ens-lyon.fr |
| MORET Frederic | Villeurbanne | moret@cgmc.univ-lyon1.fr |
| MORLE François | Villeurbanne | morle@univ-lyon1.fr |
| MORVAN Michel | Lyon | Michel.Morvan@ens-lyon.fr |
| MOUCHIROUD Guy | Villeurbanne | gmouchir@biomserv.univ-lyon1.fr |
| MOUNIER Nicole | Villeurbanne | mounier@univ-lyon1.fr |
| NAVRATIL Vincent | Lyon | navratil@biomserv.univ-lyon1.fr |
| OGER Christine | Villeurbanne | oger@biomserv.univ-lyon1.fr |
| ORSI Guillaume | Lyon | orsi@cgmc.univ-lyon1.fr |
| OTT Catherine | Lyon | ott@cervi-lyon.inserm.fr |
| OTTMANN Michèle | Lyon | ottmann@cervi-lyon.inserm.fr |
| PAGE Audrey | Lyon | page@cervi-lyon.inserm.fr |
| PAGES Marie | Lyon | marie.pages@ens-lyon.fr |
| PANTALACCI Sophie | Lyon | sophie.pantalacci@ens-lyon.fr |
| PAULE Ines | Oullins | ines.paule@bvra.etu.univ-lyon1.fr |
| PELLET Johann | Lyon | jpellet@prabi.fr |
| PENHOAT Armelle | Lyon | penhoat@lyon.inserm.fr |
| PENIN François | Lyon | f.penin@ibcp.fr |
| PERNA Andrea | Toulouse | perna@cict.fr |
| PERONNET Estelle | Lyon | peronnet@cervi-lyon.inserm.fr |
| PERRIN Anne | La Tronche | aperrin@crssa.net |
| PERRIN-COCON Laure | Lyon | perrin@cervi-lyon.inserm.fr |
| PERRU Olivier | Villeurbanne | olivier.perru@univ-lyon1.fr |
| PETIT Marie-Anne | Lyon | petit@lyon.inserm.fr |
| PEYRIÉRAS Nadine | Gif sur Yvette | nadine.peyrieras@iaf.cnrs-gif.fr |
| PIERRE Marlène | Lyon | pierre@cervi-lyon.inserm.fr |
| PILOT Fanny | Lyon | Fanny.Pilot@ens-lyon.fr |
| PINON Hubert | Villeurbanne | hubert.pinon@adm.univ-lyon1.fr |
| POCHEVILLE Arnaud | Paris | arnaud.pocheville@pocket-mail.net |
| PONCET Maryline | | Tecnopm@aol.com |
| POPA Iuliana | Lyon | popa@lyon.inserm.fr |
| PORTIER Natacha | Lyon | natacha.portier@ens-lyon.fr |

| Nom, Prénom | Ville | e-mail |
|-------------------------|--------------|--|
| POURCHET Aldo | Lyon | aldo.pourchet@cgmcc.univ-lyon1.fr |
| PRADEZYNSKI Fabrine | Lyon | pradezynski@cervi-lyon.inserm.fr |
| PROCHIANZ Alain | Paris | prochian@biologie.ens.fr |
| PROST Gaëlle | Lyon | gaelle.prost@sante.univ-lyon1.fr |
| PUJO-MENJOUET Laurent | Villeurbanne | pujo@math.univ-lyon1.fr |
| QIAN Yu | Villeurbanne | emma.qian@cgmcc.univ-lyon1.fr |
| QUIGNODON Laure | Lyon | Laure.Quignodon@ens-lyon.fr |
| RABOURDIN-COMBE Chantal | Lyon | rabourdin@cervi-lyon.inserm.fr |
| RAJAS Fabienne | Lyon | rajas@laennec.univ-lyon1.fr |
| RAMADAN Mona | Lyon | mona.ramadan@univ-lyon2.fr |
| RAMOND Francis | Lyon | francis.ramond@ens-lyon.fr |
| RAYMOND Olivier | Lyon | olivier.raymond@ens-lyon.fr |
| REYMOND Mathieu | Lyon | mathieu.reymond@ens-lyon.fr |
| REYNAUD Caroline | Lyon | c.reynaud@ibcp.fr |
| RIBBA Benjamin | Lyon | Benjamin.Ribba@recherche.univ-lyon1.fr |
| RICARD-BLUM Sylvie | Lyon | s.ricard-blum@ibcp.fr |
| RIEUMAILHOL Mélanie | Lyon | rieumailholm@cervi-lyon.inserm.fr |
| RIMOKH Ruth | Lyon | rimokh@lyon.fnclcc.fr |
| RISSE Valérie | Lyon | vrisse@ens-lyon.fr |
| ROBY Claude | Grenoble | croby@cea.fr |
| ROGOWSKY Peter | Lyon | peter.rogowsky@ens-lyon.fr |
| RONFORT Corinne | Lyon | ronfort@univ-lyon1.fr |
| RONOT Xavier | La Tronche | xavier.ronot@ephe.sorbonne.fr |
| RONZIERE Marie-Claire | Lyon | mc.ronziere@ibcp.fr |
| ROSSI Mauricette | Lyon | mauricette.rossi@free.fr |
| ROUGERIE Pablo | Lyon | pablo.rougerie@ens-lyon.fr |
| ROUQUIER Jean-Baptiste | Lyon | jean-baptiste.rouquier@ens-lyon.fr |
| RUDKIN Brian B. | Lyon | bbrudkin@ens-lyon.fr |
| RUGGIERO Florence | Lyon | f.ruggiero@ibcp.fr |
| SAKKA Emna | Lyon | emna.sakka@sante.univ-lyon1.fr |
| SALIN Paul | Lyon | paul.salin@sommeil.univ-lyon1.fr |
| SAMARUT Jacques | Lyon | jacques.samarut@ens-lyon.fr |
| SAMARUT Christiane | Lyon | samarut@cervi-lyon.inserm.fr |
| SCHAEFFER Laurent | Lyon | Laurent.Schaeffer@ens-lyon.fr |
| SCHOLTES Caroline | Lyon | scholtes@cervi-lyon.inserm.fr |
| SCHOTT Sonia | Lyon | sschott@ens-lyon.fr |
| SCUTT Charlie | Lyon | Charlie.Scutt@ens-lyon.fr |
| SEGALAT Laurent | Villeurbanne | segalat@cgmcc.univ-lyon1.fr |
| SILLION François | | Montbonnot Francois.Sillion@imag.fr |
| SIMIAN-LERME Fabienne | Lyon | fsimian@ens-lyon.fr |
| SIMONET Thomas | Lyon | tsimonet@ens-lyon.fr |
| STARCK Joelle | Villeurbanne | starck@biomserv.univ-lyon1.fr |
| SYLVÈRE Raoul | Abidjian | sieraoul@yahoo.fr |
| TABONY James | Grenoble | james.tabony@cea.fr |
| TAFFOREAU Lionel | Lyon | tafforeau@cervi-lyon.inserm.fr |
| TAPPAZ Marcel | Lyon | tappaz@lyon.inserm.fr |
| TERZIAN Christophe | Lyon | cterzian@univ-lyon1.fr |
| THERAULAZ Guy | Toulouse | theraula@cict.fr |
| THIEFFRY Denis | Marseille | thieffry@ibdm.univ-mrs.fr |
| THOMAS Randy | Evry | randy.thomas@ibisc.univ-evry.fr |
| THOMAS-VASLIN Véronique | Paris | thomas@chups.jussieu.fr |
| TOHME Marie | Lyon | marie.tohme@ens-lyon.fr |
| TOLEDANO Elie | Lyon | elie.toledano@ens-lyon.fr |
| TOMKOWIAK Martine | Lyon | tomkowiak@cervi-lyon.inserm.fr |
| TRAAS Jan | Lyon | jan.traas@ens-lyon.fr |
| TRILLING Laurent | Grenoble | Laurent.Trilling@imag.fr |
| TRIQUENEAUX Gérard | Lyon | gtriquen@ens-lyon.fr |
| VAGANAY Elisabeth | Lyon | e.vaganay@ibcp.fr |
| VALENTIN Helene | Lyon | valentin@cervi-lyon.inserm.fr |
| VARAUD Emilie | Lyon | emilie.varaud@ens-lyon.fr |
| VERGNE Philippe | Lyon | philippe.vergne@ens-lyon.fr |
| VERNOUX Teva | Lyon | teva.vernoux@ens-lyon.fr |
| VERON Maia | Lyon | Maia.Veron@ens-lyon.fr |
| VIÑUELAS José | Villeurbanne | jose.vinuelas@insa-lyon.fr |
| VIRET Jacques | La Tronche | fviret@imag.fr |
| VOLPERT Vitaly | Lyon | volpert@math.univ-lyon1.fr |
| WITTMANN Sandrine | Lyon | wittmann@lyon.fnclcc.fr |
| YVERT Gaël | Lyon | Gael.Yvert@ens-lyon.fr |
| ZAGHLOUL Lamia | Lyon | lamia.zaghloul@ens-lyon.fr |