

Habilitation à Diriger des Recherches

Contribution à l'utilisation de l'informatique en biologie

LISyC – EA 3883 – UBO/ENIB

Centre Européen de Réalité Virtuelle

Vincent Rodin

lundi 6 décembre 2004

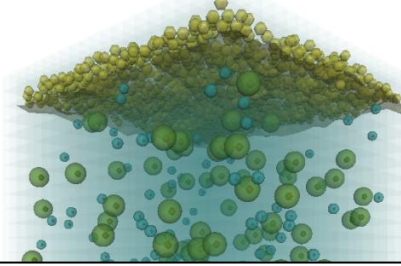
Contribution à l'utilisation de l'informatique en biologie

Modélisation et simulation de systèmes physiologiques humains

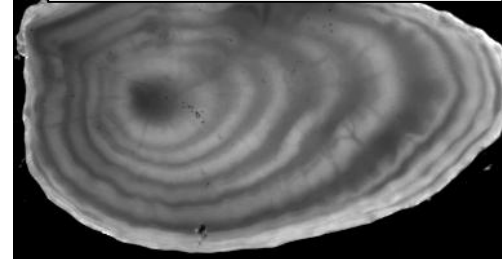


Traitement d'images endoscopiques [Rodin, 1993]

ENIB/LI2
1995



Systèmes multi-agents



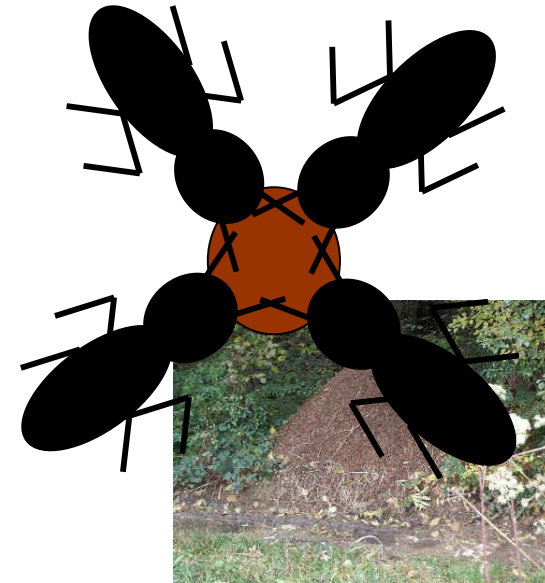
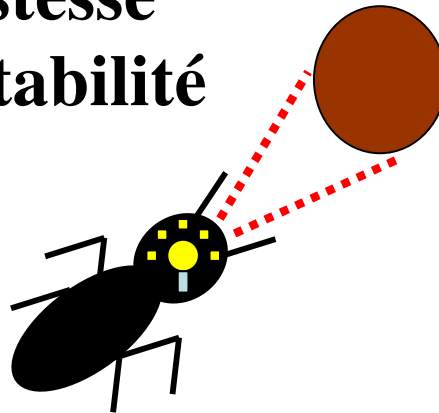
Traitement d'images biologiques

Caractéristiques des systèmes multi-agents

Agent : perception-décision-action

Système multi-agents :

- auto-organisation
- émergence
- robustesse
- adaptabilité



Autonomisation des modèles³



Plan



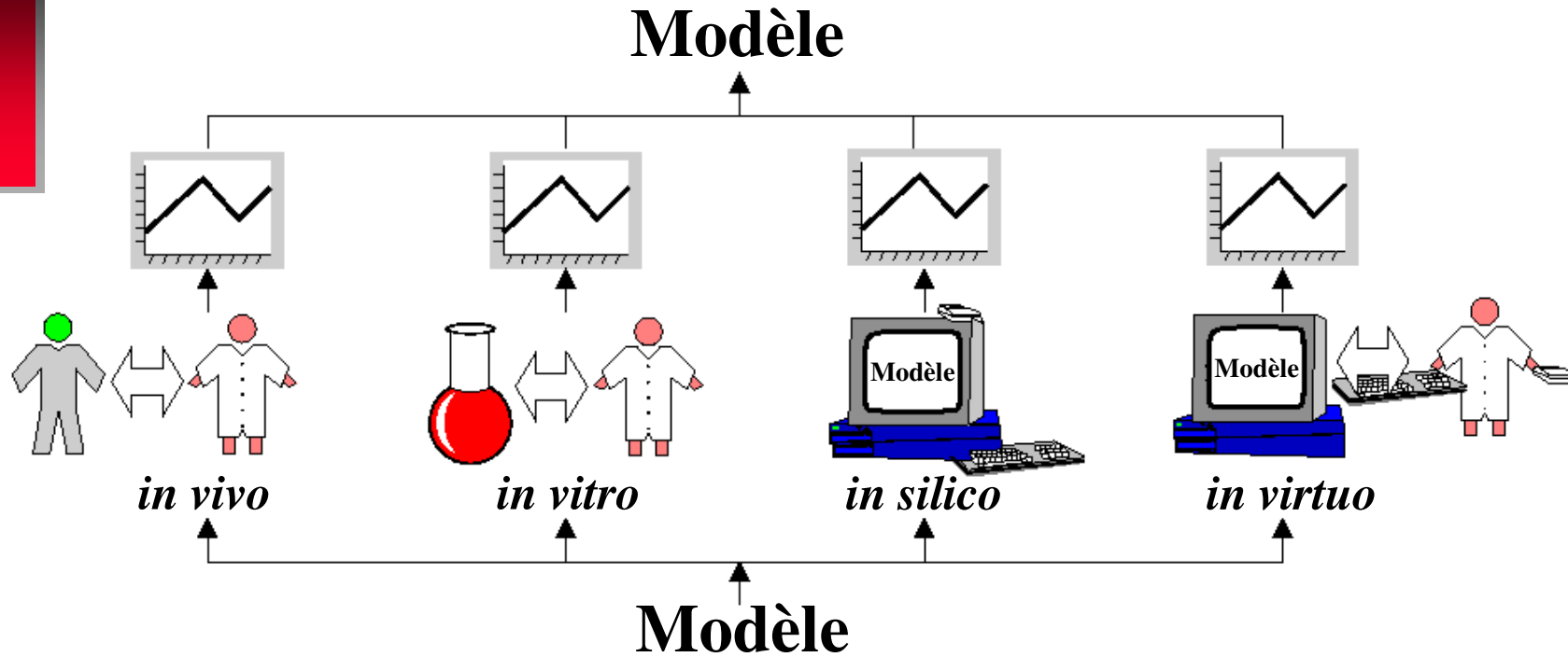
- Contexte**
- Modélisation et simulation de systèmes physiologiques humains**
- Traitement d'images biologiques**
- Régulation de systèmes multi-agents**
- Conclusions et perspectives**

Modélisation et simulation de systèmes physiologiques humains

Histoire de rencontres interdisciplinaires

- **1997 : CHU de Brest, Immunologie**
Pr. Pierre Youinou
- **1998 : CHU de Brest, Hématologie**
Pr. Jean-François Abgrall
- **2001 : INSERM Nantes U 463, Cancérologie**
Pr. François-Régis Bataille
- **2002 : CHU de Brest, Allergologie/Dermatologie**
Pr. Laurent Misery

Expérimentation *in virtuo*



1997 ... → **Responsable du projet *in virtuo*** (2002) → ...



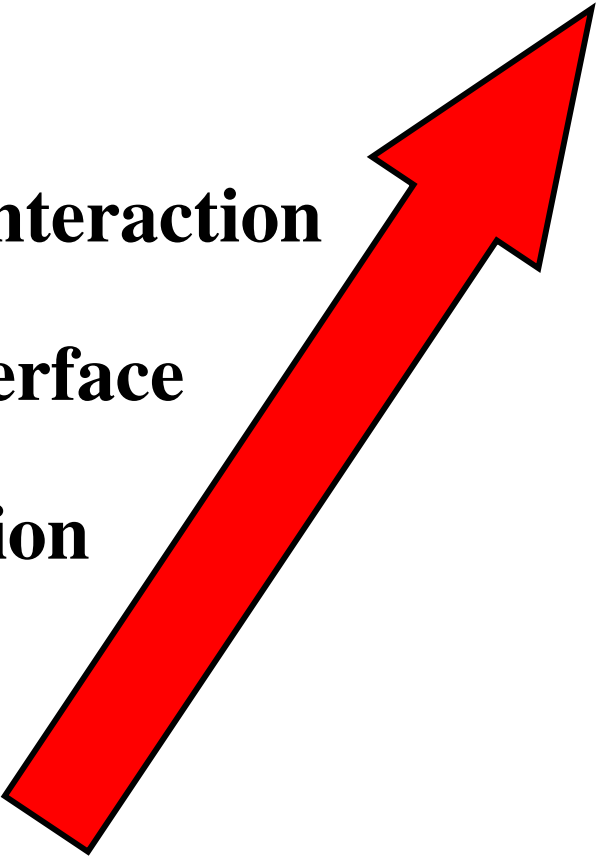
De l'agent-cellule à l'approche systémique

Agent-interaction

Agent-interface

Agent-réaction

Agent-cellule

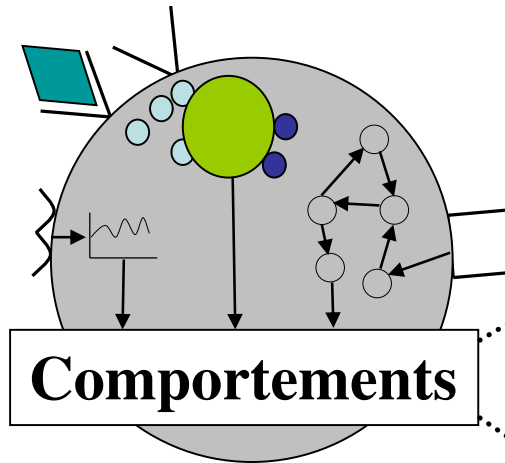


[Ballet, 2000]

[Querrec, 2005]

[Desmeulles, 2006]

Modèle d'agent-cellule



Comportements de base

- Mitose
- Activation
- Internalisation
- Expression de récepteurs
- Apoptose

Modèles d'**agents situés** aux
comportements complexes

Exemple d'application du modèle d'agent-cellule

Simulation de la coagulation:

Cellules

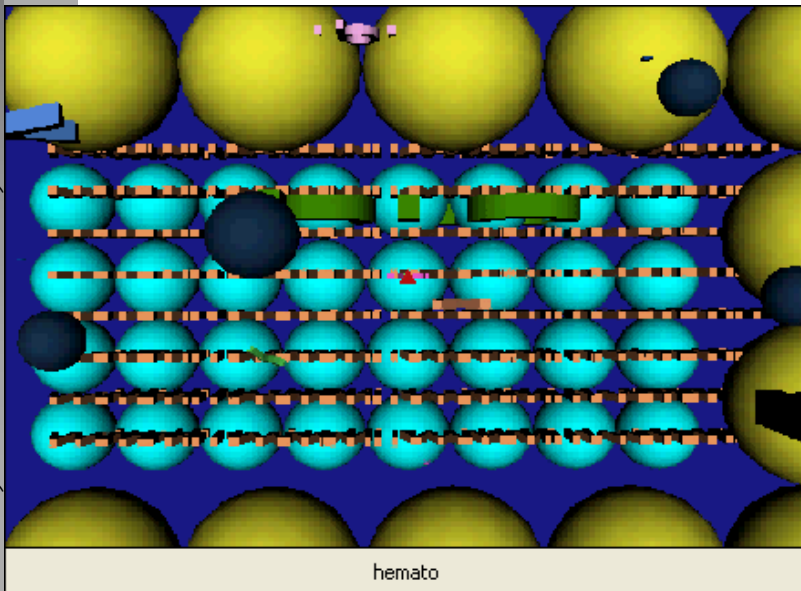
Fibroblastes, endothéliales, plaquettes

Facteurs procoagulants

TF, I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, ...

Facteurs inhibiteurs

TFPI, AT3, α 2M, PC, PS, PZ, ...

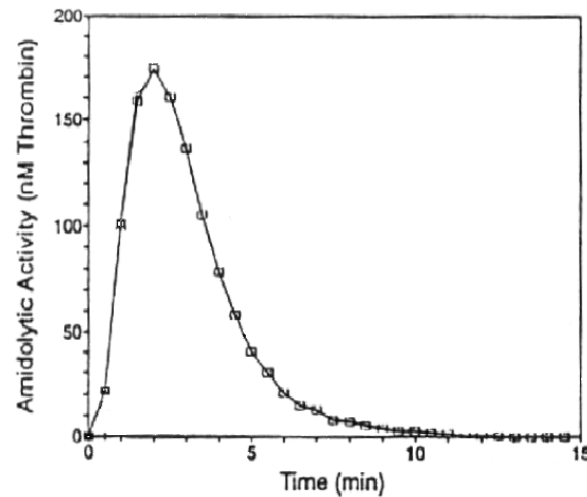


Cascade de la coagulation

Exemple d'application du modèle d'agent-cellule

Eléments de validation du modèle multi-agents de la coagulation :

- Comparaison expérience biologique



**Courbe de génération
de thrombine
[Hemker, 1995]**

- Cohérence vis à vis de pathologies

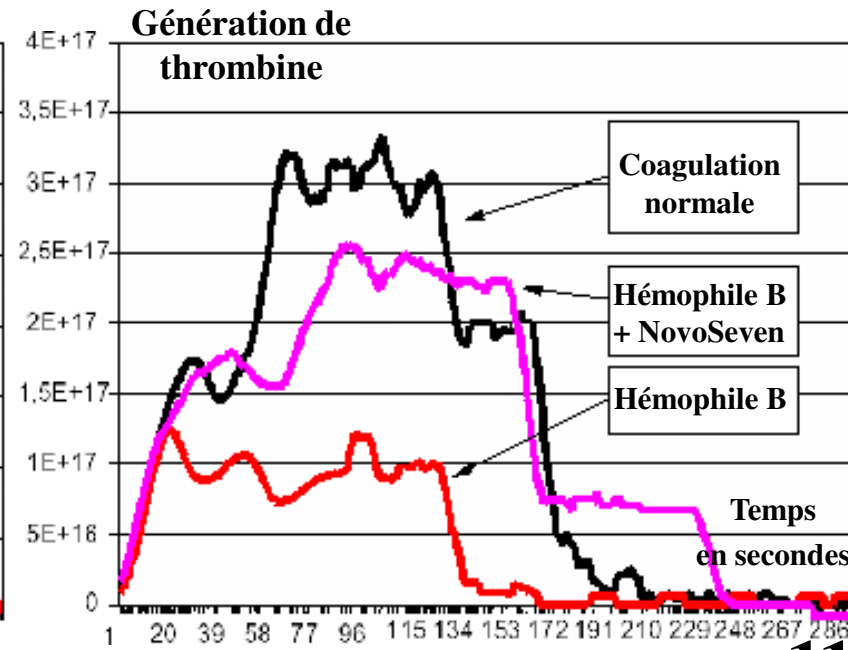
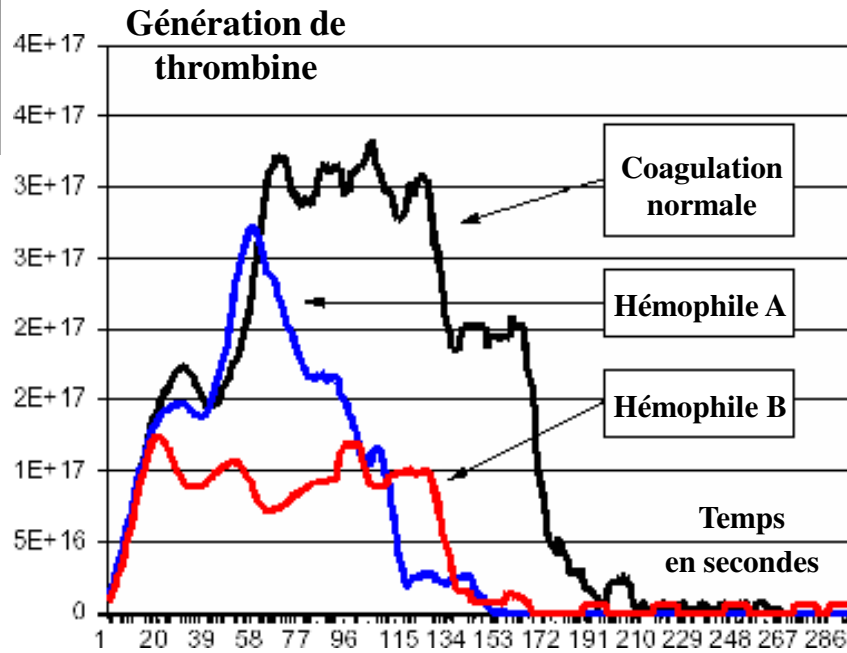
Exemple d'application du modèle d'agent-cellule

Simulation de la coagulation:

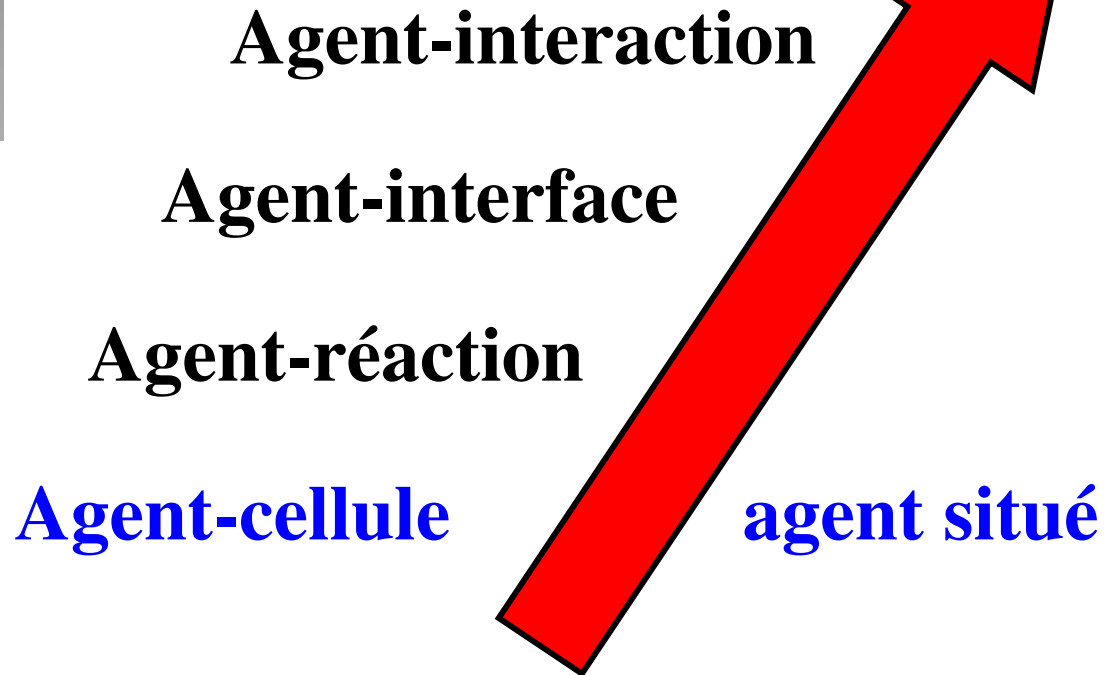
patient sain, hémophile,
hémophile avec traitement

CERV

LI2/ENIB



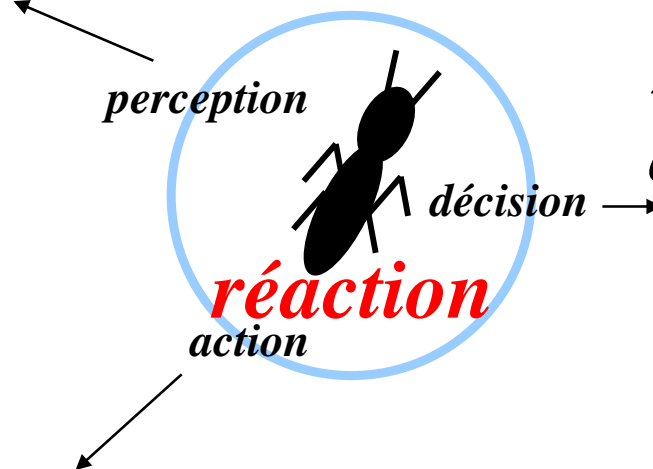
De l'agent-cellule à l'approche systémique



Modèle d'agent-réaction

- ❑ au niveau « microscopique » : *agent = cellule/molécule*
- ❑ au niveau « macroscopique » : *agent = réaction*

*1: lecture des concentrations
en réactifs*



*2: calcul de la vitesse
de réaction puis de la
quantité de réactifs
à réagir*

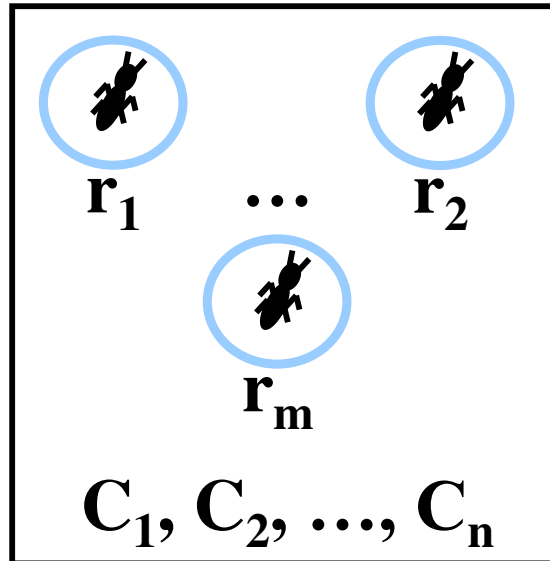
*3: modification des concentrations
en réactifs et produits en conséquence*



Modèle d'agent-réaction

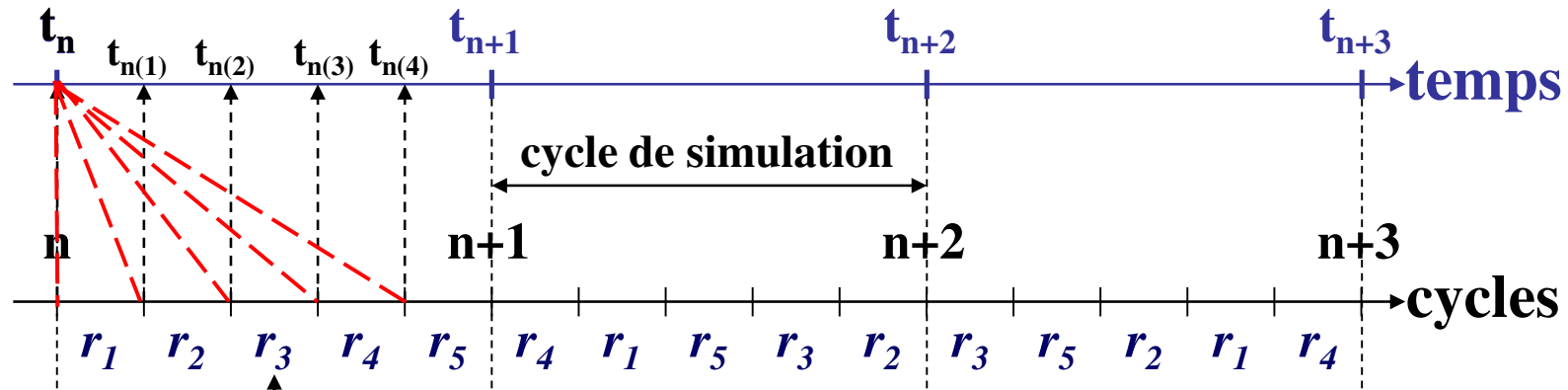
Indiscernabilité
spatiale

Agents non situés



Réacteur chimique

Modèle d'agent-réaction



*asynchronisme
des SMA* → *permutations aléatoires*

Approches classiques
Itérations asynchrones et chaotiques

Modèle d'agent-réaction

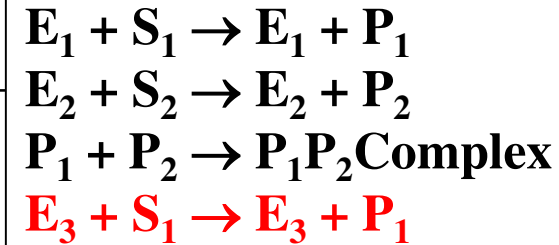
$$d[S_1]/dt = - kcat_1[E_1][S_1]/(Km_1+[S_1]) \\ - kcat_3[E_1][S_1]/(Km_3+[S_1])$$

$$d[S_2]/dt = + kcat_2[E_2][S_2]/(Km_2+[S_2])$$

$$d[P_1]/dt = - kcat_1[E_1][S_1]/(Km_1+[S_1]) \\ - kon_3[P_1][P_2] \\ + kcat_3[E_1][S_1]/(Km_3+[S_1])$$

$$d[P_2]/dt = + kcat_2[E_2][S_2]/(Km_2+[S_2]) \\ - kon_3[P_1][P_2]$$

$$d[P_1P_2\text{Complex}]/dt = kon_3[P_1][P_2]$$

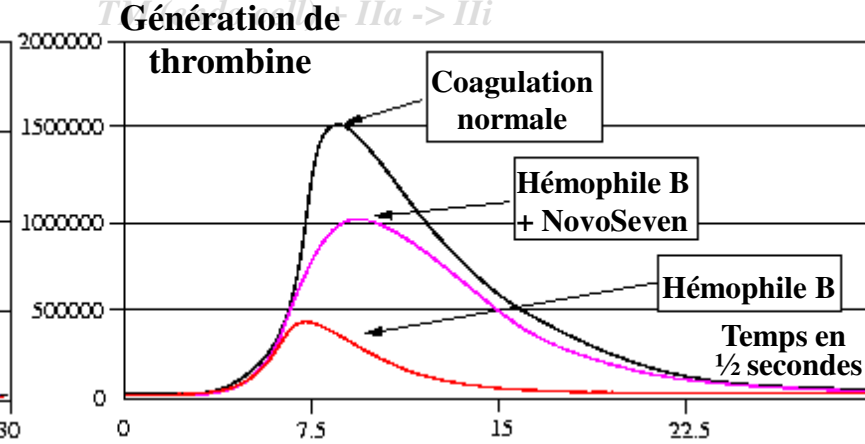
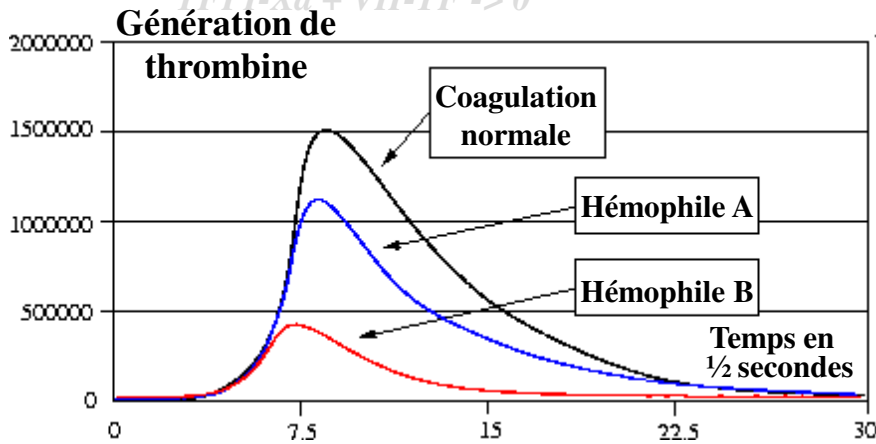
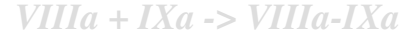


new EnzymaticReaction(plasma, E₁, S₁, P₁, kcat₁, Km₁);
 new EnzymaticReaction(plasma, E₂, S₂, P₂, kcat₂, Km₂);
 new ComplexFormationReaction(plasma, P₁, P₂, P₁ P₂Complex, kon₃);
 new EnzymaticReaction(plasma, E₃, S₁, P₁, kcat₃, Km₃);

Exemple d'application du modèle d'agent-réaction

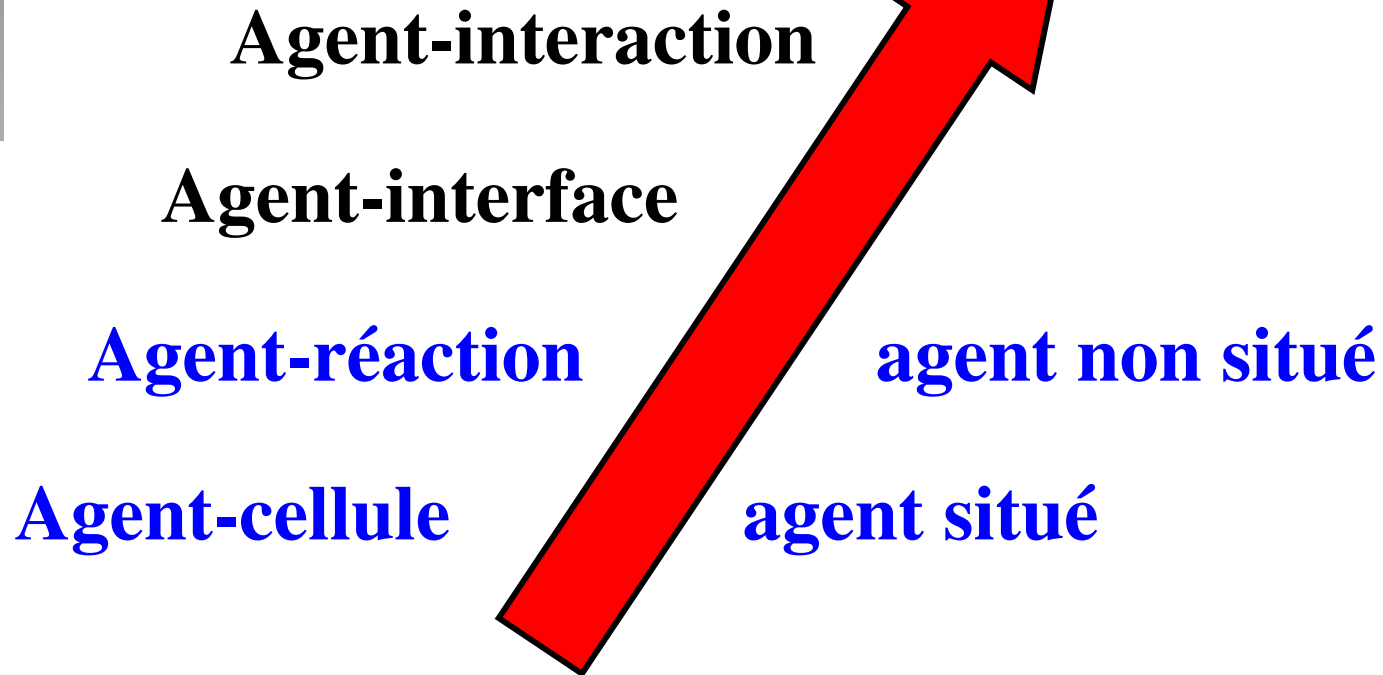
Simulation de la coagulation:

patient sain, hémophile,
hémophile avec traitement

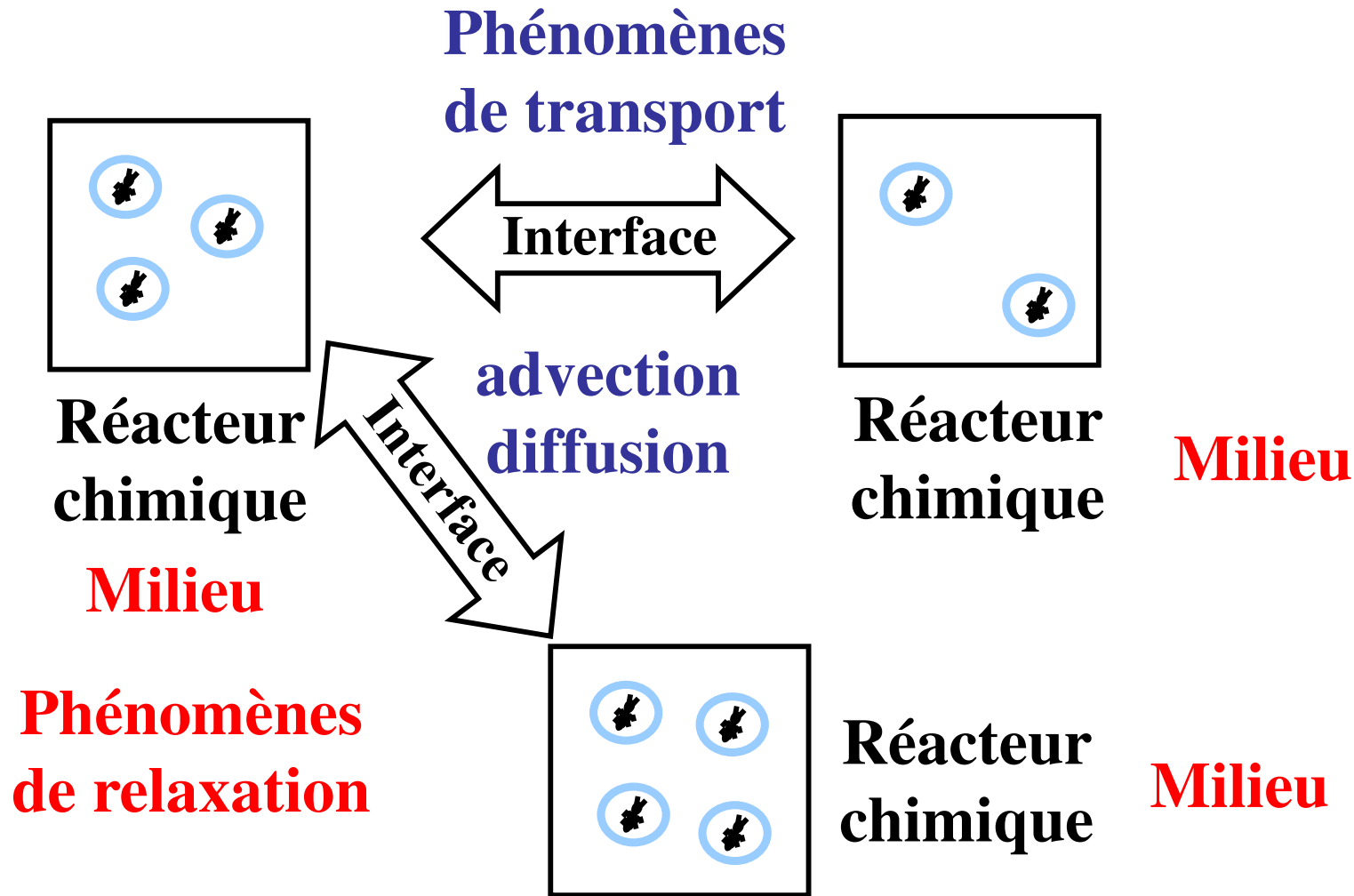


42 réactions

De l'agent-cellule à l'approche systémique

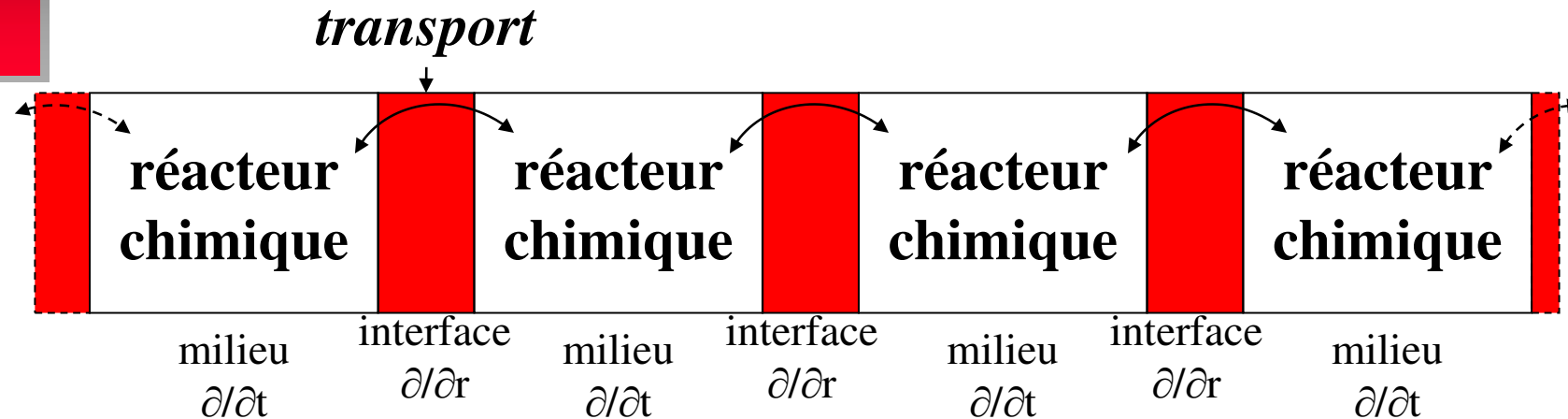


Modèle d'agent-interface



Modèle d'agent-interface

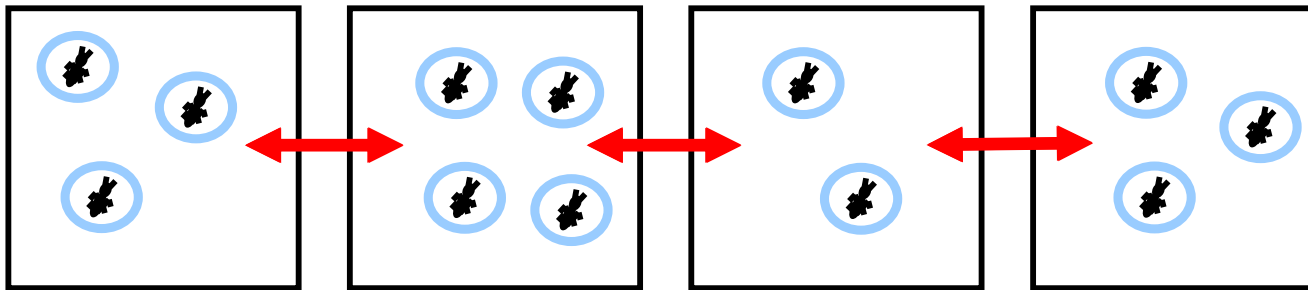
Point de vue « classique » :



- Variables = concentrations des réactifs dans chaque maille du milieu
- Tous les phénomènes sont supposés simultanés
- Résolution d'équations aux dérivées partielles

Modèle d'agent-interface


Point de vue « agent » :

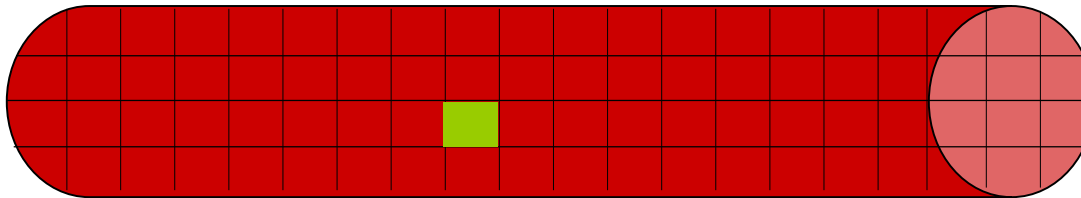


- Agents-interface
➔ interaction entre les mailles du milieu
- Phénomènes asynchrones et ordre chaotique
- Pas d'équations aux dérivées partielles

Exemple d'application du modèle d'agent-interface

Coagulation :

 **Flux**

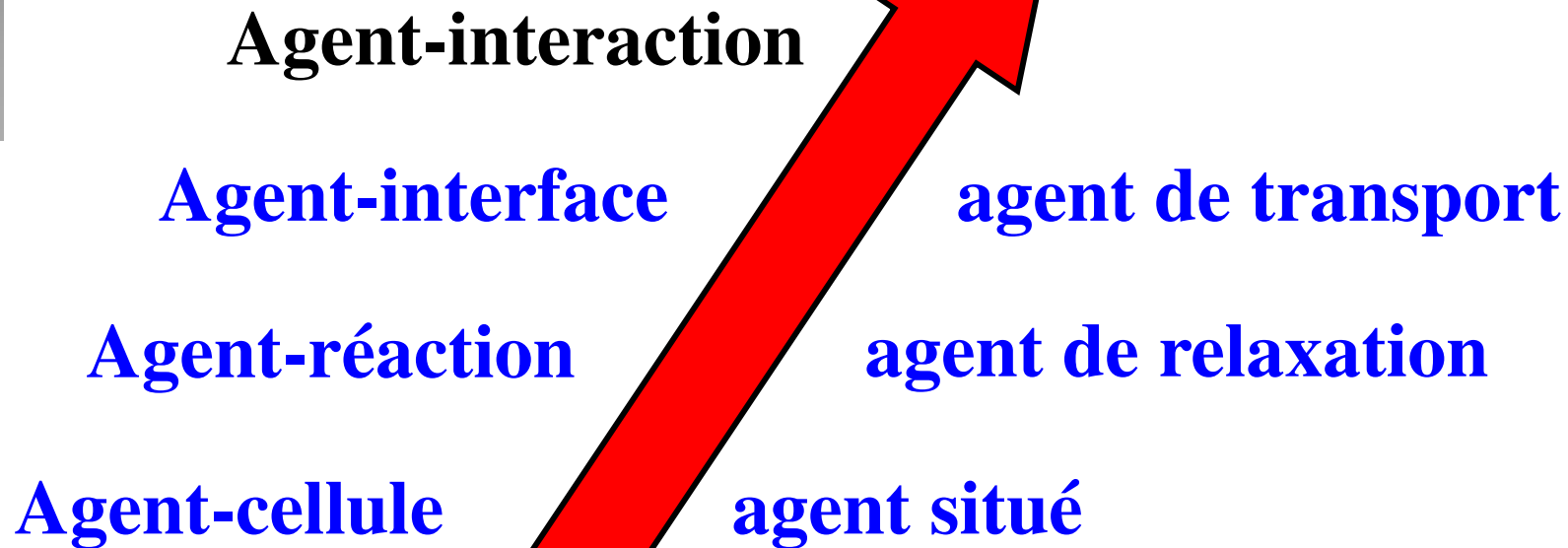


Veine 3D

Réacteur chimique de coagulation : 42 réactions



De l'agent-cellule à l'approche systémique



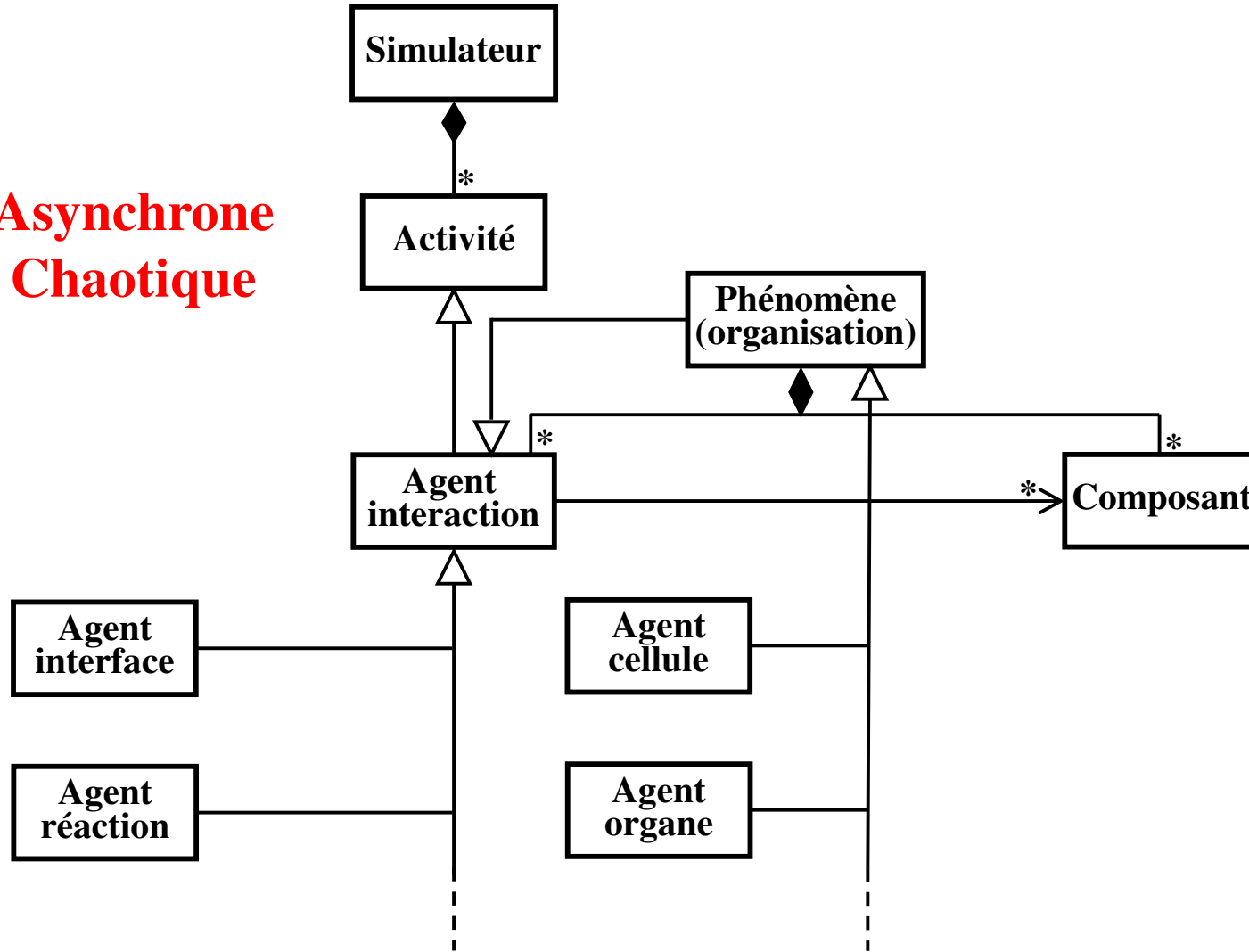
Modèle générique d'agent-interaction

Principe d'autonomie des modèles

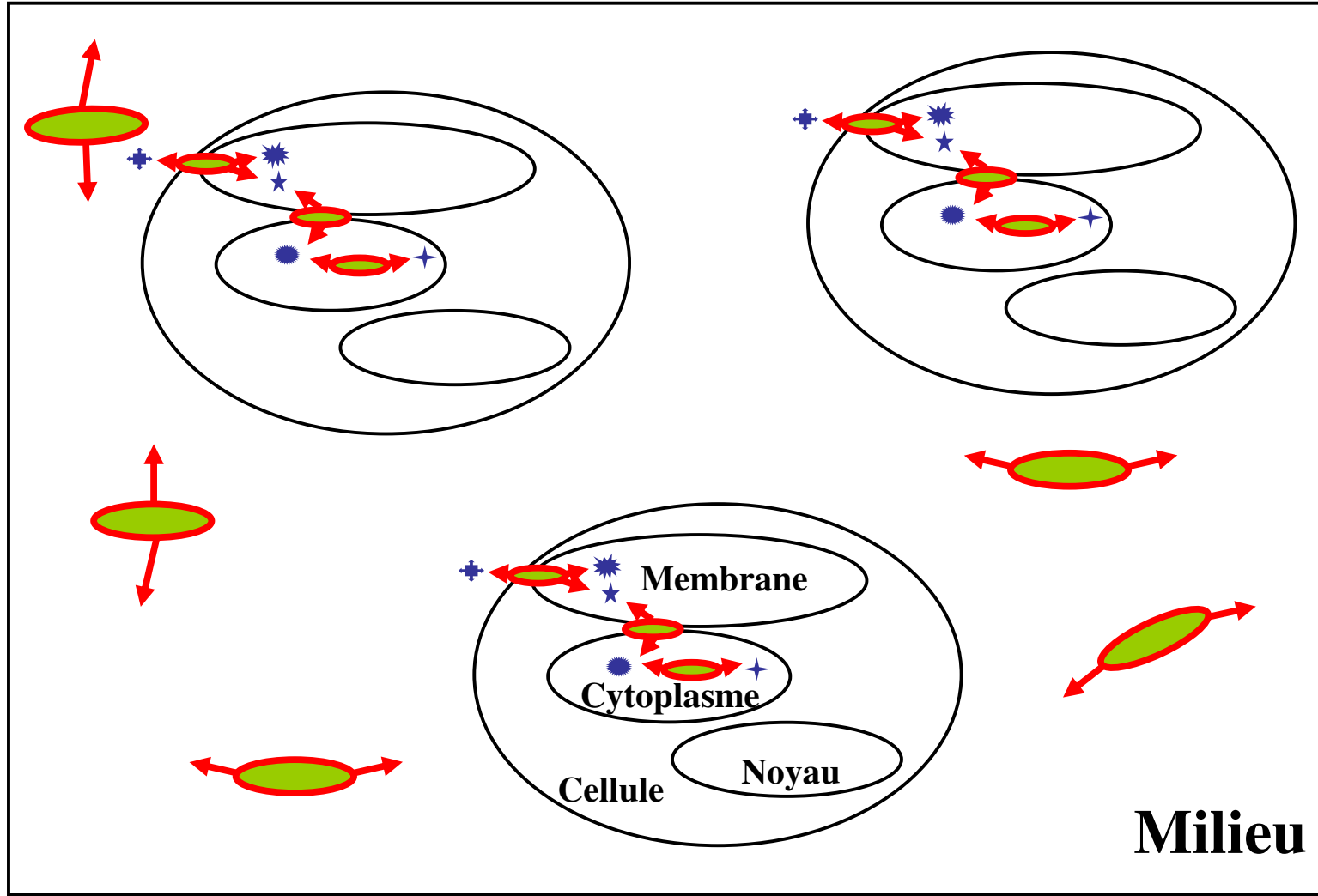
- ↳ Interaction entre modèles
de natures différentes
- ↳ Simulation multi-modèles
- ↳ Paradigme systémique
- ↳ Echange d'informatière
entre organisations

Modèle générique d'agent-interaction

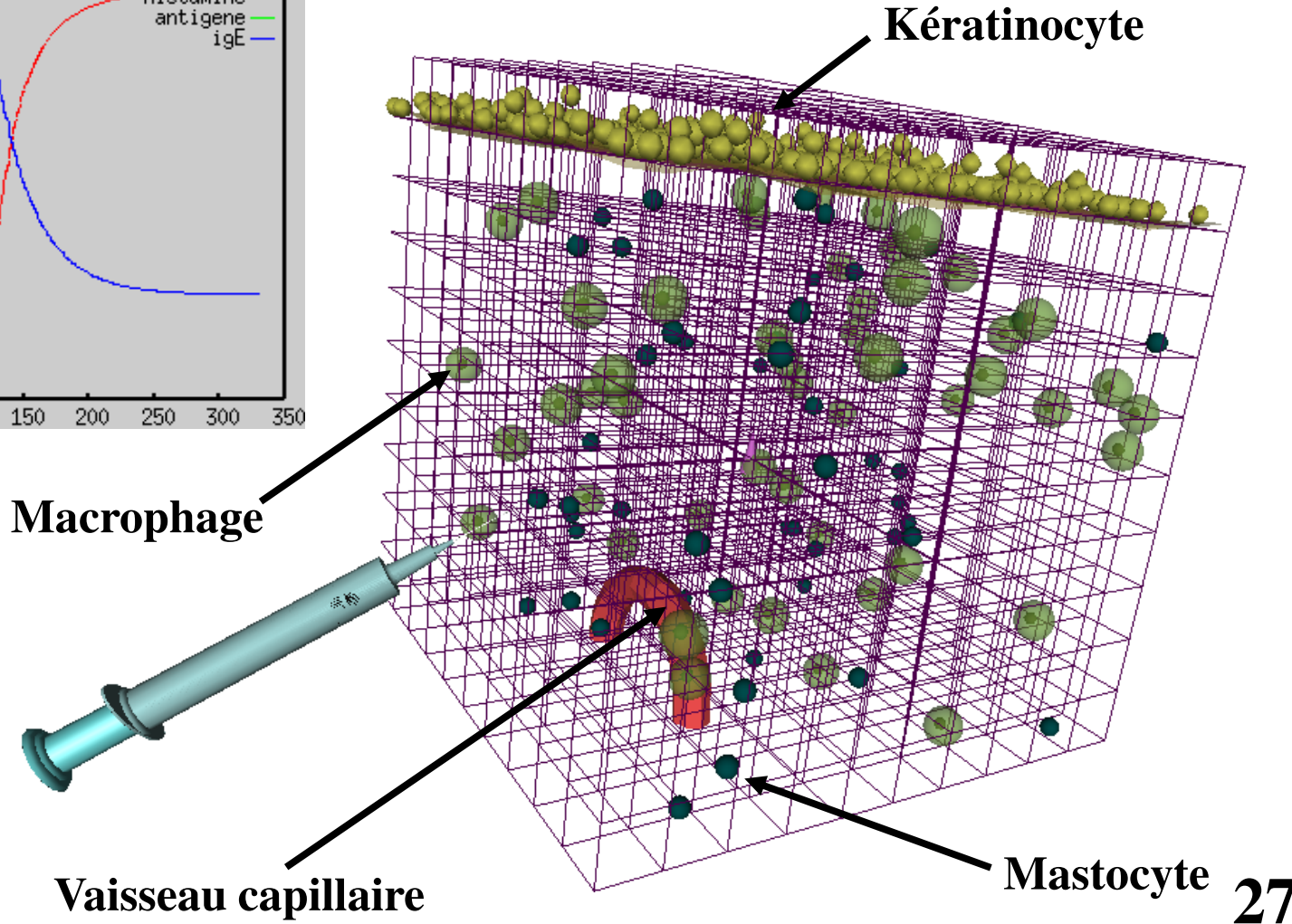
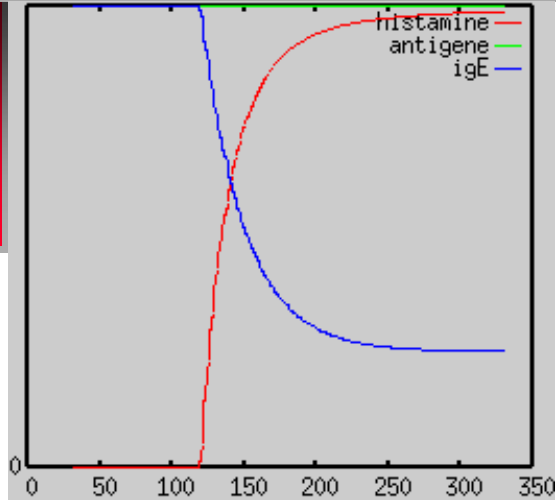
**Asynchrone
Chaotique**



Exemples de modèle générique d'agent-interaction



Exemple d'application du modèle d'agent-interaction



De l'agent-cellule à l'approche systémique

Approche systémique

Agent-interaction

multi-modèles

Agent-interface

agent de transport

Agent-réaction

agent de relaxation

Agent-cellule

agent situé



Plan



- Contexte**
- Modélisation et simulation de systèmes physiologiques humains**
- Traitement d'images biologiques**
- Régulation de systèmes multi-agents**
- Conclusions et perspectives**

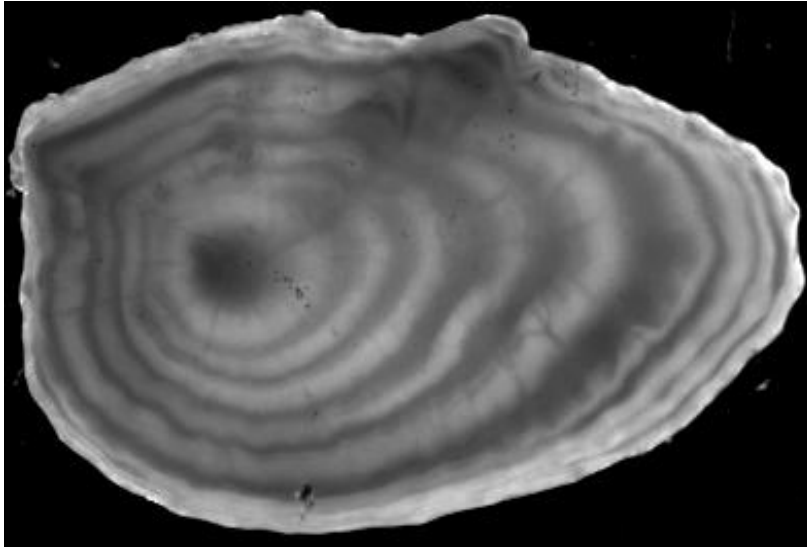
Traitement d'images biologiques

Collaboration : IFREMER Brest
ENIB : RESO, LI2

CERV

LI2/ENIB

HDR, Vincent Rodin, 6/12/2004



Otolithe

[Benzinou, 2000]

[Guillaud, 2000]

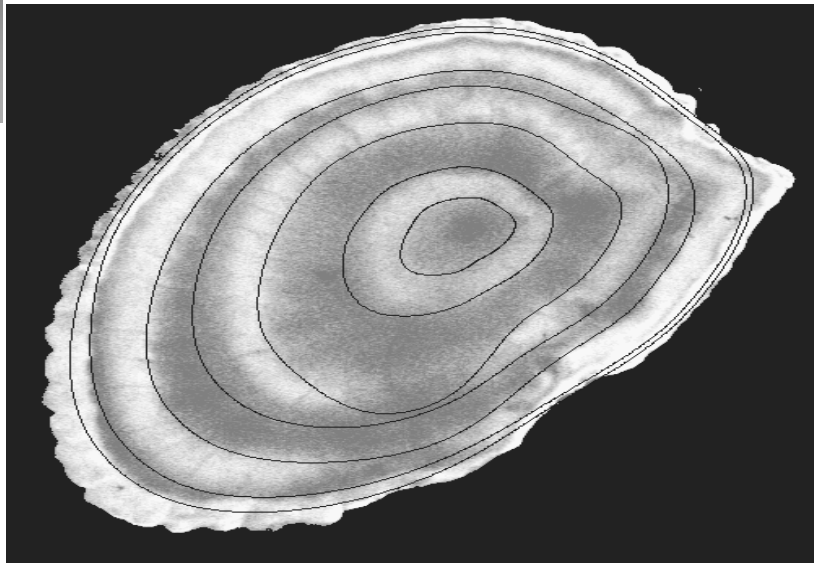


Statolithe

Projet européen
FAIR CT 96 1520 30

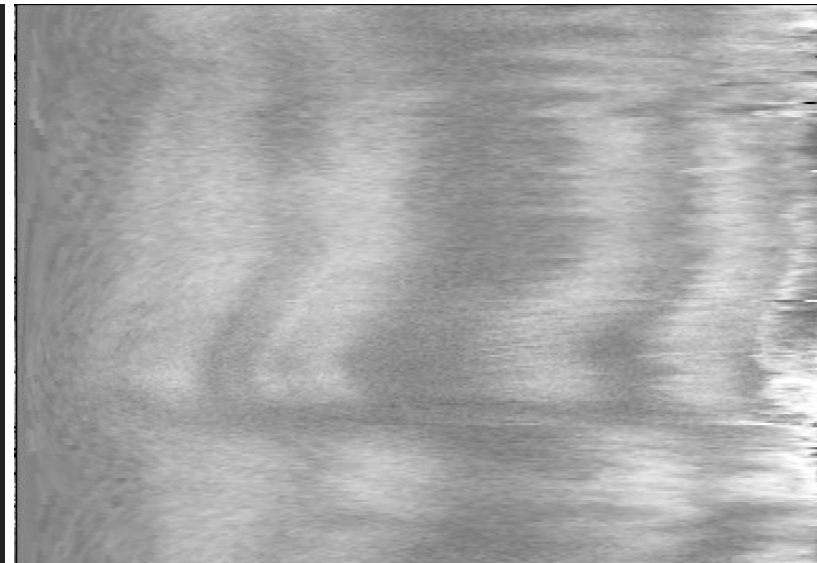
Traitement d'images biologiques: le cas des otolithes

Approches « classiques » :



Contours actifs

- Pointage du nucleus
- Grande variabilité de l'information image

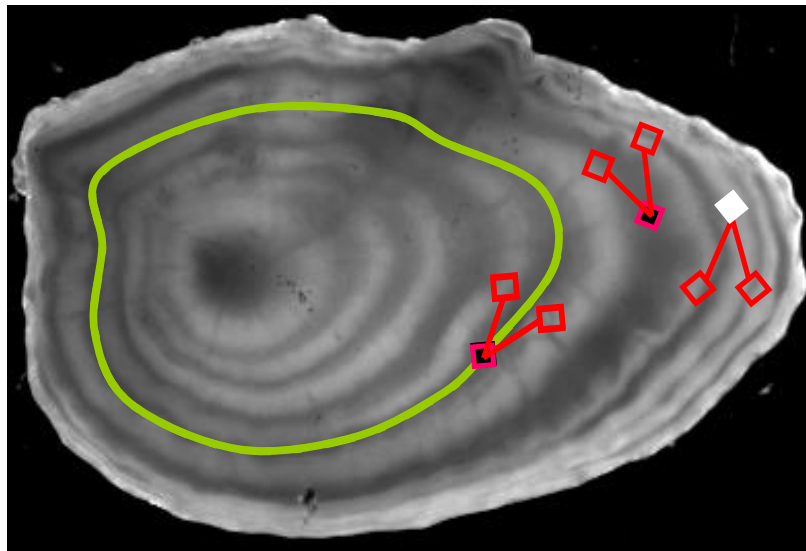


**Morphologie
mathématique**

Approche locale

Traitement d'images biologiques: le cas des otolithes

Approche « agent » :



Etat *marqueur*

puis

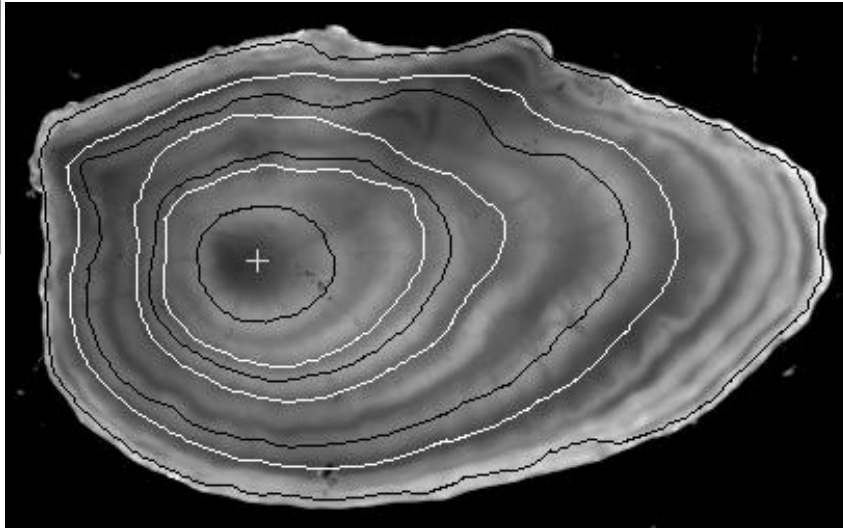
Etat *enregistreur*



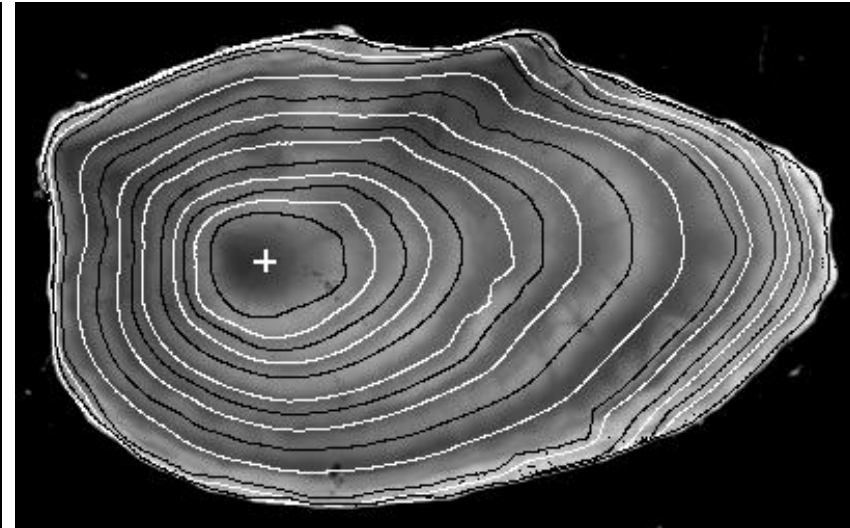
- Capteurs : perception locale des contours
- Déplacement : perception de la continuité

Traitement d'images biologiques: le cas des otolithes

Résultats



Agents simples



Agents de haut niveau

Bonne estimation de l'âge



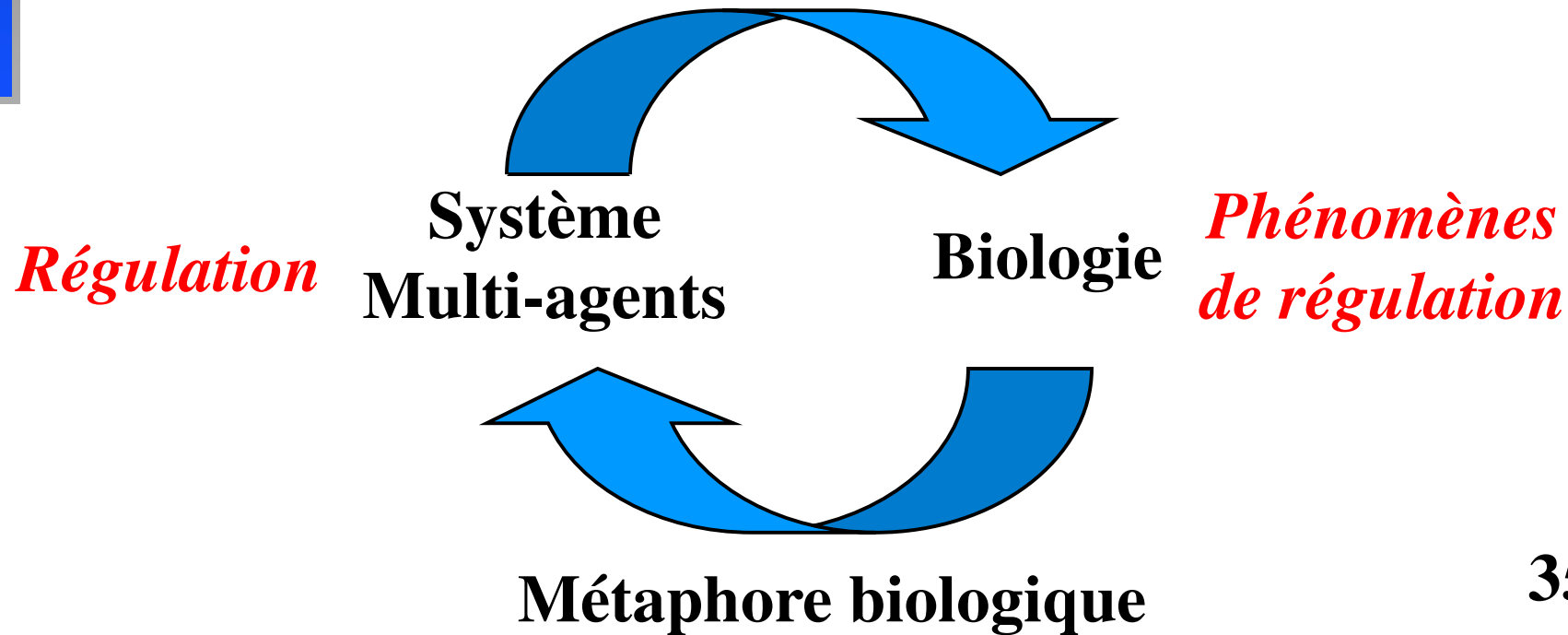
Plan



- Contexte**
- Modélisation et simulation de systèmes physiologiques humains**
- Traitement d'images biologiques**
- Régulation de systèmes multi-agents**
- Conclusions et perspectives**

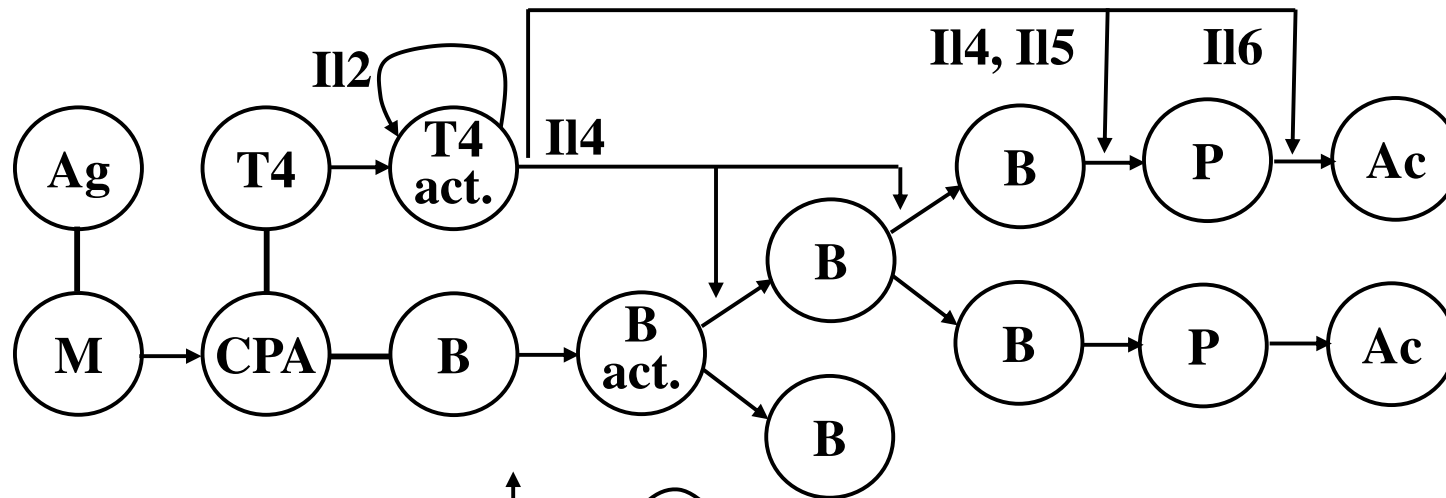
Régulation de systèmes multi-agents

**La biologie : source d'inspiration
pour la communauté SMA ?**



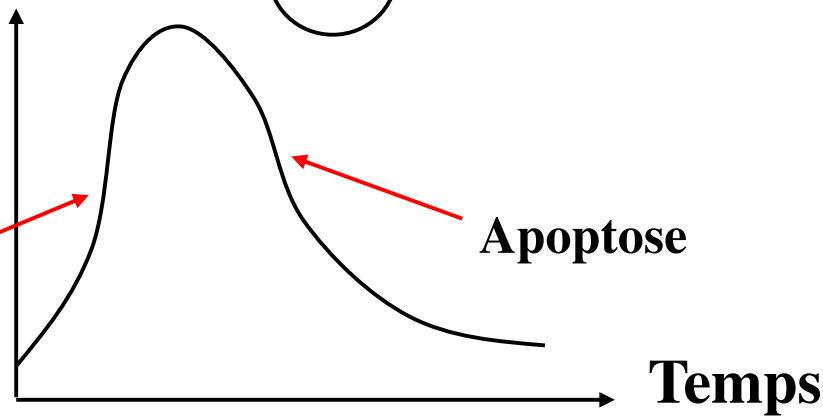
Exemple de régulation biologique

Travaux en immunologie : réponse humorale



Population de
lymphocytes B

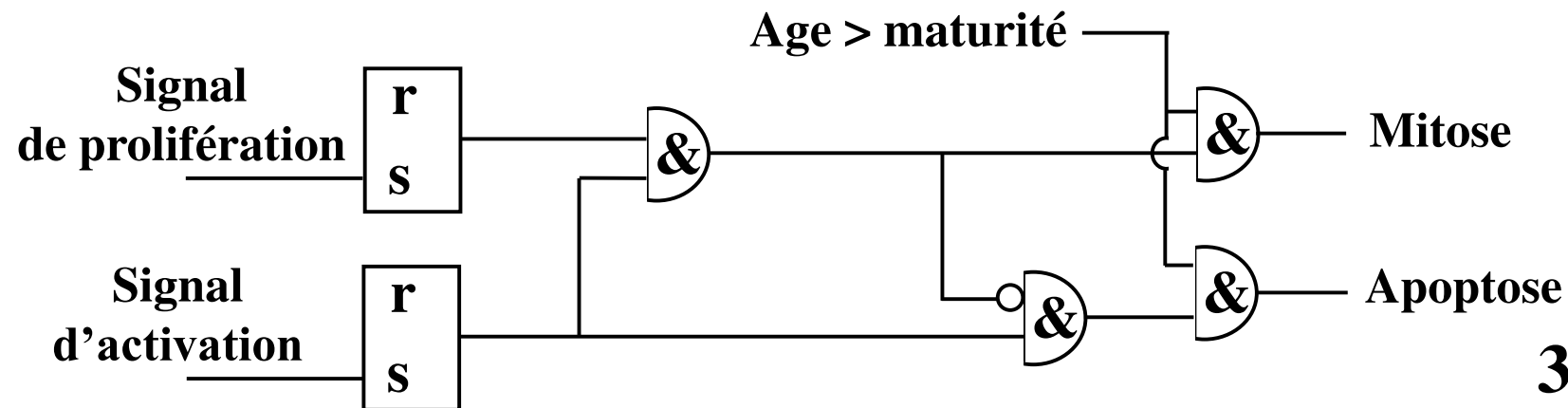
Prolifération



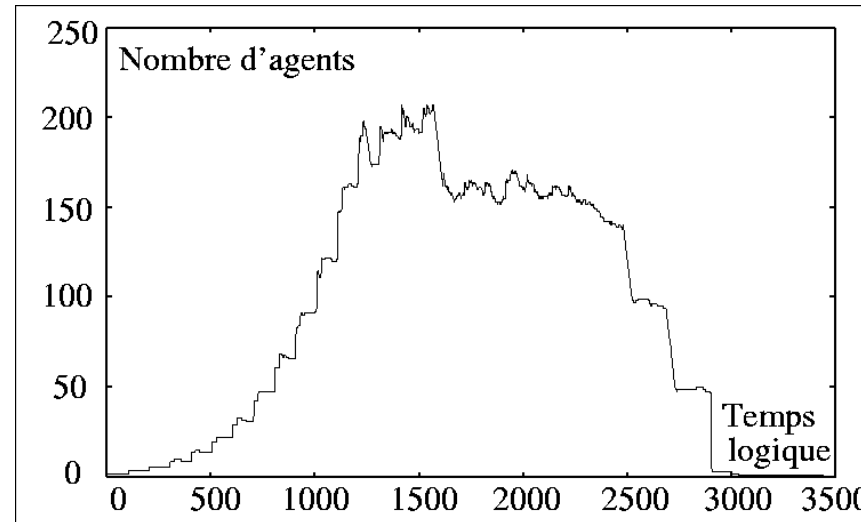
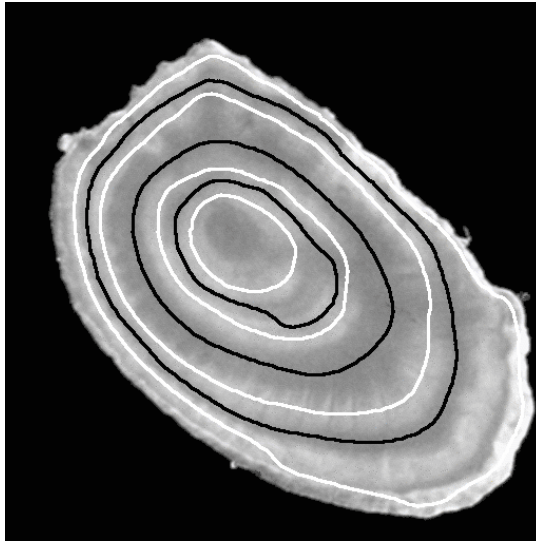
Exemple de métaphore biologique

AIS de régulation

Lymphocyte B	Agent
Il4	Stimulant
Ag	Travail à effectuer
Ac	Travail effectué



Exemple de métaphore biologique



Intérêts de la régulation immunitaire :

- Auto-adaptation du système
- Temps de traitement quasi constant
- Meilleure stabilité des résultats



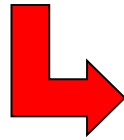
Plan



- Contexte**
- Modélisation et simulation de systèmes physiologiques humains**
- Traitement d'images biologiques**
- Régulation de systèmes multi-agents**
- Conclusions et perspectives**

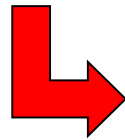
Conclusions

Systemes multi-agents



**Modélisation et simulation
de phénomènes biologiques**

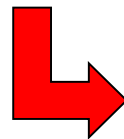
Modélisation individu-centrée → interactions



Traitement d'images biologiques

Programmation par essaim

Régulation biologique



**Métaphore pour la régulation
d'une population d'agents**

AIS de régulation



Activités liées à la recherche -- encadrements --



5 DEA : [Gaudillat, 1996], [Olier, 1998],
[Gardie, 2001], [Desmeulles, 2003],
[Bourhis, 2005] (Master recherche)

6 Thèses co-encadrées :

soutenues : [Ballet, 2000], [Benzinou, 2000],
[Guillaud, 2000], [Raulet, 2003]

en cours : [Querrec, 2005], [Desmeulles, 2006]

Activités liées à la recherche -- responsabilités --

Depuis 1998,

membre élu à commission de spécialistes
de l'Ecole Nationale d'Ingénieurs de Brest

Depuis 2002,

responsable du projet *in virtuo* du CERV:

2 PU, 2 MCU, 5 thésards, 1 ingénieur



GIS, 2004 : Biologie intégrée et modélisation des
systèmes complexes en oncologie



Laboratoire d'hémostase virtuelle, 2005

42



Perspectives



➤ **Paradigme systémique :**

Modélisation de systèmes biologiques complexes

Interaction, organisation

Itérations chaotiques et asynchrones

Structuration de la modélisation

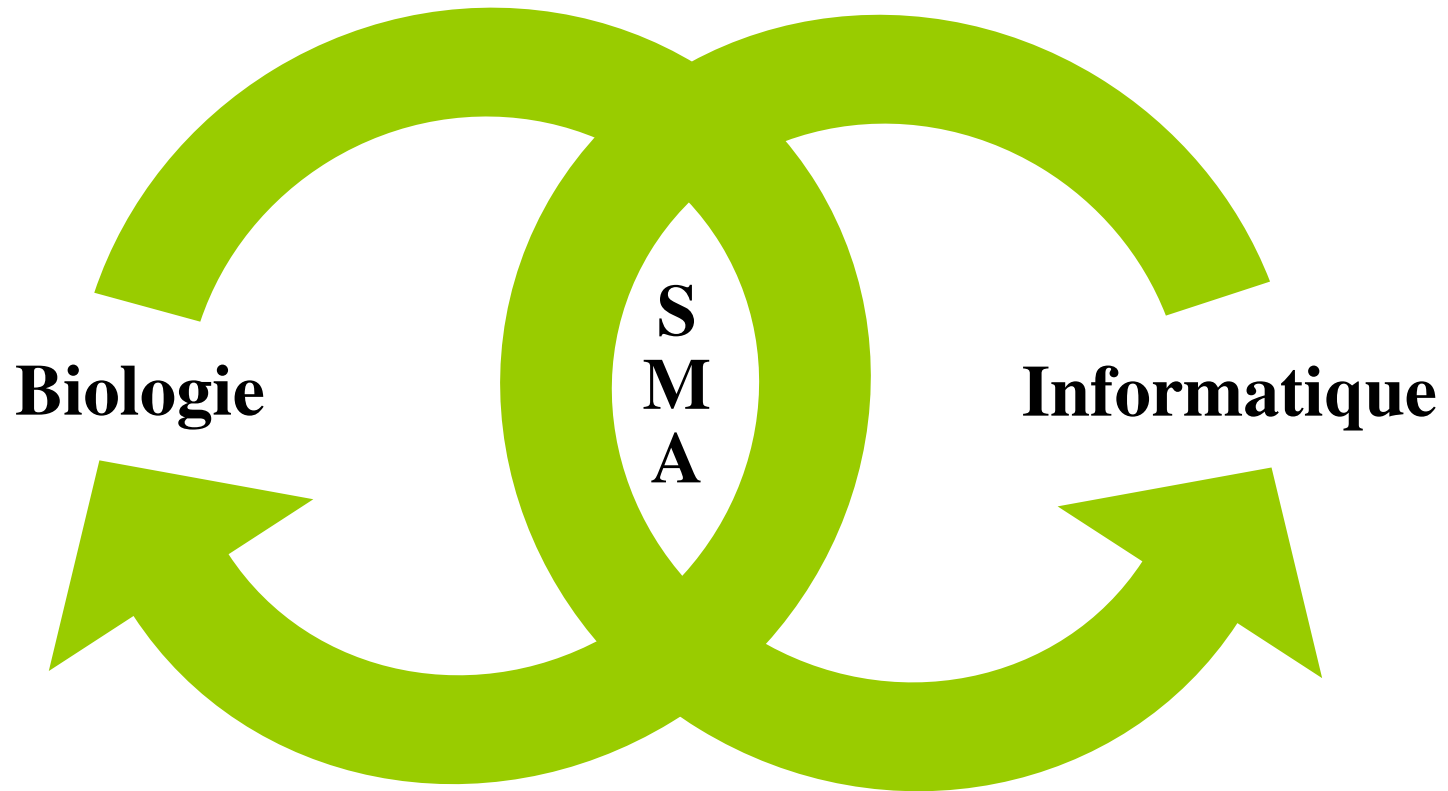
➤ **Répartition :**

[Raulet, 2003]

Interaction, organisation

Computing on the Grid (agent based cluster) **43**

Perspectives





Habilitation à Diriger des Recherches

Contribution à l'utilisation de l'informatique en biologie

LISyC – EA 3883 – UBO/ENIB

Centre Européen de Réalité Virtuelle

Vincent Rodin

lundi 6 décembre 2004



**Merci ... Claudine, David, Mickaël,
Hélène**

Et... Jacques + CERV/LI2

Jean + RESO

Jean-François + CHU

Laurent + CHU

Pierre + CHU

Régis + INSERM Nantes

Et les autres !