

V. Rodin, J.F. Abgrall, G. Desmeulles, S. Kerdélo,
F. Le Corre, G. Querrec, P. Redou et J. Tisseau.
Expérimentation *in virtuo* en biologie.
Journée "Le calcul et la simulation pour le médicament" (CINES),
pages 1-2, Montpellier (France), 12 mai 2005.

Expérimentation *in virtuo* en biologie

V. Rodin, J-F. Abgrall, G. Desmeulles, S. Kerdélo,
F. Le Corre, G. Querrec, P.Redou et J. Tisseau.

La recherche en biologie utilise depuis fort longtemps l'expérimentation *in vivo* et *in vitro*. Plus récemment, l'expérimentation *in silico* a fait son apparition. Il est ainsi possible de modéliser et de simuler sur ordinateur un certain nombre de phénomènes biologiques. Les calculs obtenus *in silico* peuvent être confrontés aux résultats d'expériences réelles.

Depuis peu, la possibilité d'interagir avec une simulation en cours d'exécution a ouvert la voie à un nouveau type d'expérimentation : l'expérimentation *in virtuo*. Il est désormais possible, à tout moment, de perturber un modèle, de supprimer ou d'ajouter des éléments ou de modifier les conditions aux limites. L'intérêt principal de l'expérimentation *in virtuo* est que toutes ces modifications apportées sur une simulation peuvent être introduites sans arrêter le cours de cette simulation. Nous sommes alors très proches des conditions expérimentales des approches *in vivo* et *in vitro* où le biologiste peut, par exemple, introduire de nouvelles molécules, modifier une concentration, ajouter ou détruire des cellules. Nous utilisons l'approche multi-agents afin de développer un véritable laboratoire d'expérimentation *in virtuo* en biologie. Nous avons recours à cette approche car les systèmes multi-agents et les systèmes biologiques ont bon nombre de caractéristiques communes. Citons, par exemple, la robustesse, l'émergence, l'auto-organisation et l'adaptabilité. Nous présentons plusieurs niveaux de modélisation multi-agents et nous décrivons plusieurs applications dans les domaines de l'immunologie, de l'hématologie et de la cancérologie.

Les premiers travaux *in virtuo* ont utilisé l'analogie immédiate entre la cellule biologique et l'agent informatique - agent de type réactif - pour modéliser le rôle de récepteurs CD5 de certains lymphocytes B vis-à-vis de l'apoptose. La première étape dans la conception d'un agent-cellule consiste à choisir la forme géométrique qui constituera la membrane cellulaire. Il faut ensuite placer sur cette membrane des récepteurs qui permettront à l'agent de percevoir l'environnement. Enfin, il est nécessaire de définir le comportement de cet agent-cellule. Ce comportement peut être régi de différentes manières. Citons, par exemple, les algorithmes « classiques », les équations différentielles, les outils de l'intelligence artificielle (réseaux de neurones, cartes cognitives,...), ou encore les diagrammes d'états transitions.

Lorsque le nombre d'agents-cellules devient trop important, il faut trouver un moyen pour réduire les temps de calcul. Nous avons alors proposé la notion d'agent-réaction. Les modèles d'expériences

in vitro sont souvent constitués de réactions chimiques entre des espèces moléculaires en solution dans un milieu (réaction enzymatique, oxydo-réduction, dimérisation...). Dans ce genre de cas, les concentrations des différentes molécules peuvent être considérées comme étant homogènes. Dès lors, il est possible de modéliser les populations de molécules de même type plutôt que de modéliser chaque molécule individuellement. Il est alors possible de réifier les interactions, réactions chimiques, entre ces populations. Le verbe réifier signifie ici que l'on considère les interactions comme des agents à part entière. Un agent-réaction représente donc une réaction chimique entre plusieurs espèces dans un milieu homogène. Un agent-réaction effectue son cycle en trois temps : lecture des concentrations des espèces dans le milieu (perception), calcul de la quantité de réactifs (décision), mise à jour des concentrations (action). Un ensemble d'agents-réactions peut former un réseau biochimique complexe et permet de le simuler très précisément. Ainsi, par exemple, un agent-cellule peut contenir plusieurs agents-réactions pour décrire ses voies de transduction.