

Raphaël MARCELPOIL, Emmanuel BEAUREPAIRE,
Sylvie PESTY

La sociologie cellulaire : modéliser et simuler une “société” cellulaire pour étudier le vivant

1. Introduction

Le dicton "le tout plus que la somme des parties" ou, comme Francisco J. Varela l'exprimait récemment dans un éditorial de la revue *Science & Vie* (Varela, 1993) "comment comprendre de manière explicite le passage des interactions locales entre composantes simples à une unité globale d'ordre supérieur qui fonctionne comme un tout, l'unité globale agissant réciproquement sur les composantes plus simples, vers le bas", est le problème clé et le fil conducteur de la sociologie cellulaire. Il peut être transcrit sous la forme suivante : comment étudier et comprendre un organisme pluricellulaire qui fonctionne en tant qu'entité, à partir des caractéristiques de ses cellules constitutives ? Comment utiliser et intégrer les connaissances acquises à une échelle (atomique, moléculaire), pour améliorer la connaissance et la compréhension des échelles supérieures (cellules, tissus, organes, organismes), et *vice versa* ?

En effet, le biologique est composé à toutes les échelles (molécules, organites, cellules, organes, individus,...) d'unités structurales et fonctionnelles maintenues en interactions étroites et permanentes. Pris isolément, les atomes, les molécules qui composent les êtres vivants se conforment à toutes les lois physiques et chimiques qui régissent le comportement de la matière inanimée. Le caractère spécifique du vivant naît de la dynamique des

interactions entre les unités structurales et fonctionnelles qui le composent.

Notre ambition dans cette étude est d'explorer les relations qui existent entre les fonctions des cellules et la structure de leur environnement, c'est-à-dire du tissu. Du point de vue de la pathologie, nous nous intéressons plus spécifiquement aux conditions d'initialisation et de développement des néoplasmes tissulaires. En effet, dans l'état actuel des connaissances, les cancers sont diagnostiqués tardivement ; l'initialisation du processus de cancérisation étant souvent de plusieurs années antérieure au dépistage. C'est pourquoi il est intéressant de chercher à mieux appréhender les phénomènes de régulation existant au sein d'un tissu, phénomènes complexes et encore mal compris.

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés uniquement aux processus de renouvellement des cellules en reproduisant sur support informatique la dynamique de la régénération d'un tissu sain. Notre approche abandonne la vision "individualiste" de la cellule qui manquerait inévitablement à saisir l'aspect dynamique des processus, pour au contraire adopter une perspective "sociale" qui, selon nous, doit permettre d'expliquer la formation et l'évolution concomitantes de la cellule et du tissu, et de leur articulation. S'agissant de cellules, le terme de "social" peut être pris dans une acception large dans la mesure où une cellule ne naît pas dans un environnement anonyme, mais dans un univers de signaux émis par ses semblables. Il convient donc de s'intéresser à la cellule non seulement comme entité primordiale de la vie, mais aussi comme entité sociale (Chandebois, 1977) incluse au sein d'un groupe pouvant posséder divers niveaux hiérarchiques. L'hétérogénéité cellulaire rencontrée dans des tumeurs solides (Bolla et Martin, 1989), la mise en place des territoires présumptifs au cours de l'embryogénèse (Gallien, 1981), sont des exemples de relations hiérarchiques devant s'établir au cours du développement d'un organe ou d'une tumeur. Comme pour beaucoup de sociétés animales, on peut envisager le partage du milieu naturel en une mosaïque de territoires (Bonner, 1992). L'environnement d'une cellule doit alors être considéré comme un lieu organisé par les échanges élémentaires entre membres de la "société", la

communication jouant dans l'environnement de la cellule, un rôle structurant (Wolpert, 1969).

L'approche informatique retenue est l'approche ascendante, souvent adoptée dans le domaine de la Vie Artificielle notamment dans les automates cellulaires (Langton, 1988) et selon laquelle seules les règles de comportement de chaque constituant (les cellules, les vaisseaux) sont spécifiées. Ce sont les influences réciproques entre ces constituants qui engendrent l'émergence de structures et de comportements à plus grande échelle.

Dans la première partie de l'article, nous présentons la modélisation de l'organisation spatiale des cellules d'un tissu. Dans la seconde partie, nous présentons la modélisation de la dynamique du système de renouvellement cellulaire et nous montrons que le système ainsi simulé peut parvenir à une dynamique où il oscille autour d'un équilibre comparable à l'équilibre homéostatique d'un tissu sain.

2. Mesure et modélisation d'une organisation spatiale en biologie

Durant ces dernières années, notre compréhension de l'apparition et de l'évolution de l'organisation spatiale des populations dans les systèmes macroscopiques, notamment biologiques, a fait d'importants progrès grâce au développement de nouvelles techniques mathématiques. Plusieurs équipes s'intéressent à ce problème, utilisant des outils mathématiques appropriés, (Dussert, 1986-89 ; Miyamoto, 1982 ; Preston, 1992) ayant pour origine des principes tirés du Gestaltisme et concernant notre propre perception visuelle des ensembles de points. L'étude de la structuration de l'espace environnemental des cellules (Honda, 1978-1983), ou de toute entité (Zahn, 1971) devrait permettre d'accroître la connaissance des contrôles de l'homéostasie tissulaire et de comprendre la signification des altérations spatiales rencontrées dans les pathologies.

Les données sous forme d'ensembles de points à l'intérieur d'une région de l'espace sont de plus en plus présentes dans des domaines tels que la biologie, la médecine, la cristallographie... En effet, de nombreux objets à étudier (cellules, protéines) peuvent être

considérés comme ponctuels et il est alors possible de les traiter comme des modèles spatiaux de données. Des études fondées sur des analyses statistiques ou sur la construction de graphes ont été réalisées qui permettent d'en tirer des paramètres décrivant l'ordre et le désordre dans les structures biologiques (Hopkins, 1954 ; Dussert, 1986 ; Tezuka, 1990 ; Carvajal-Gonzales, 1992a ; Kayser, 1993 ; Raymond, 1993).

Une définition robuste du voisinage d'un point est nécessaire à notre étude. En effet l'analyse des ensembles de points ou distributions spatiales, est fondée sur la définition de la structure locale.

Le concept de voisin ou de voisinage est difficile à établir car il dépend des aptitudes sensorielles et psychologiques de l'observateur humain. Néanmoins, la notion de voisinage fait référence à une métrique et afin de structurer l'information de voisinage, nous utilisons une représentation sous forme de graphes. Le graphe représente les relations de voisinage définies par la métrique utilisée. Un graphe peut être considéré soit comme une relation binaire, soit comme le support abstrait d'un réseau de communication. En biologie cellulaire, le système qui fait l'objet de l'étude (tissu, organe) peut toujours se décomposer en sous-systèmes plus élémentaires (cellules) dont les interactions réciproques sont bien schématisées par un graphe. Le graphe peut également donner une bonne représentation de l'évolution du dit système.

Notre approche s'est fondée sur le pavage de l'espace selon la partition de Voronoï (Preparata et Shamos, 1985). Elle permet une analyse de la topographie à deux échelles : à l'échelle globale du tissu, et à l'échelle locale du voisinage étendu d'une cellule. Chaque polygone de Voronoï est considéré comme une forme représentative de l'individu qui lui est associé. La détermination de l'ordre et du désordre intrinsèque à la population passe donc par la mesure des hétérogénéités de ces formes rencontrées au sein de la population.

Le diagramme de Voronoï repose sur la définition la plus informative du voisinage (Toussaint, 1980). C'est une définition du type "plus proche voisin". Chaque point (ou germe) est associé non

pas à son plus proche voisin, mais à la région de l'espace qui lui est la plus proche (figure 1).

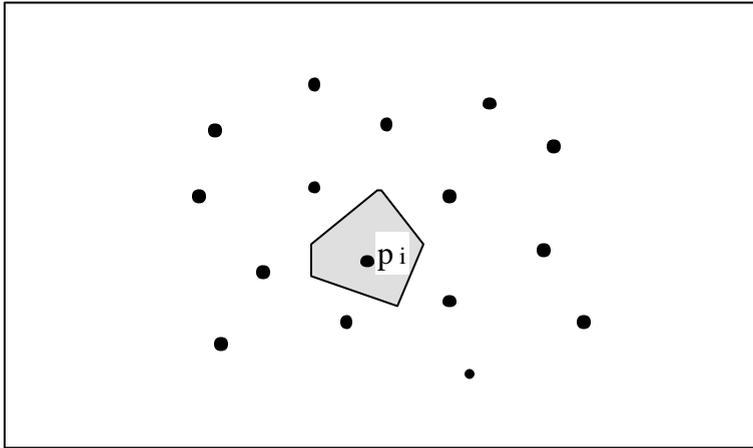


Figure 1 : Polygone de Voronoï du point p_i . La région grisée polygonale et convexe représente la zone d'influence du point p_i .

La structure de ce diagramme étant strictement déterminée à un niveau local, l'ajout d'un nouveau point au sein du diagramme, tout comme la suppression d'un point (Bertin, 1994), peuvent être réalisés sans modifier l'ensemble du diagramme. Cette propriété fait du diagramme de Voronoï un outil extrêmement séduisant pour la modélisation de la dynamique de l'organisation spatiale des populations cellulaires et a été utilisé notamment en embryologie (Bodenstein, 1986).

À partir de cette définition du voisinage d'un individu, on peut définir quels sont les voisins d'un individu au sens de Voronoï. Ainsi, si les régions (zones d'influence) associées à deux individus partagent une même arête (frontière commune) alors ces deux individus sont voisins au sens de Voronoï.

D'un point de vue biologique, la topographie d'un tissu peut s'appréhender à partir de la connaissance de trois informations. Il s'agit du type moyen d'occupation de l'espace (l'espace propre de chaque cellule est plutôt de forme hexagonale, carrée...), et du désordre intrinsèque à la population, désordre qui est décomposé en deux composantes principales, l'homogénéité des formes des zones

d'influence de chaque cellule au sein de sa population, et l'hétérogénéité de surface de ces régions (figure 2).

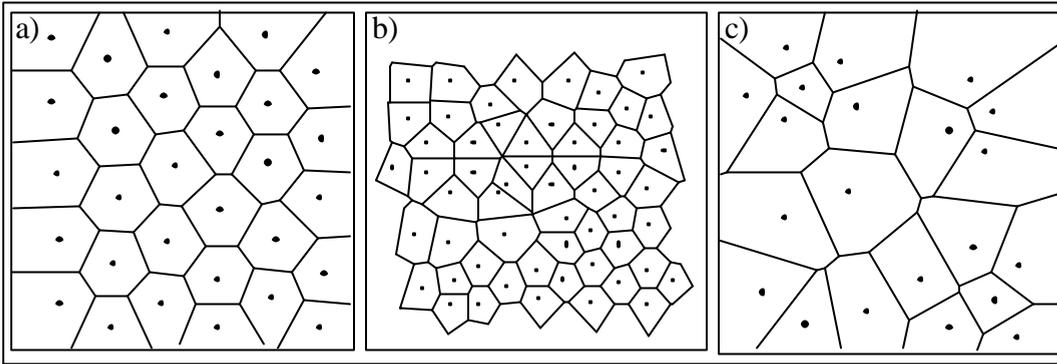


Figure 2 : a) La forme moyenne de l'espace propre à chaque cellule est hexagonale, b) la forme des zones d'influence des cellules présente une forte hétérogénéité (triangulaire, carrée, hexagonale...), c) certaines cellules occupent un espace très restreint, d'autres occupent un espace beaucoup plus vaste.

Ainsi, nous caractérisons et mesurons la topographie d'une population par trois paramètres calculés à partir du diagramme de Voronoï de la population : la forme moyenne, le désordre géométrique et le désordre surfacique des éléments du pavage. Ces paramètres permettent respectivement de décrire la population en spécifiant la disposition moyenne des cellules les unes par rapport aux autres (RFav), l'hétérogénéité des distributions locales au sein de la population (RFH) et l'hétérogénéité d'occupation de l'espace (AD) (Marcelpoil, 1993).

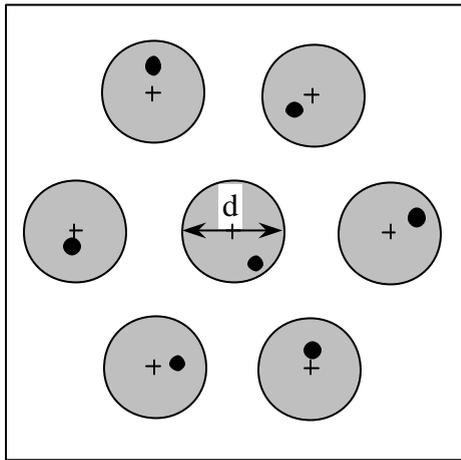


Figure 3 : Les croix représentent la position des nœuds d'un maillage triangulaire régulier. Chaque individu de la population (point) peut "tomber" partout, de façon aléatoire équiprobable, à l'intérieur d'un cercle de rayon $d/2$ centré sur un des nœuds du maillage régulier.

Des populations homogènes de référence sont construites en positionnant chaque individu sur un nœud d'un maillage régulier de l'espace. En construisant de telles populations, on peut tester l'efficacité des méthodes de quantification de la topographie. On augmente les degrés de liberté de chaque individu de la population de référence ce qui augmente son désordre intrinsèque d . Chaque point originellement placé sur un nœud du maillage de l'espace vient se positionner de façon aléatoire équiprobable à l'intérieur d'un cercle de rayon $d/2$ centré sur ce même nœud (figure 3). Si $d=0$ le désordre est nul, la population est strictement ordonnée, plus d augmente, plus la population tend à être une population aléatoire uniforme.

Ainsi, diverses populations théoriques ont été construites, en soumettant des populations homogènes de référence à un accroissement de leur désordre interne par augmentation de la liberté de déplacement de chaque point par rapport à sa position initiale ordonnée (Figure 3). Le désordre d (ici la latitude maximale de déplacement autorisée), est exprimé en pourcentage de la distance entre individus au sein de la maille, caractérisant la population étudiée. La figure 4 représente la modification topographique d'une

population à maillage carré au fur et à mesure que l'on augmente les degrés de liberté spatiaux.

La figure 5 montre le comportement des paramètres $RFav$ et AD de 11 populations de référence (plus précisément des 11 maillages). Pour un désordre nul, chaque individu est positionné sur le sommet d'un maillage de l'espace, hexagonal pour la population la plus à gauche (1), triangulaire pour la population la plus à droite (11). Entre ces deux populations extrêmes (sur une même ligne), 9 populations (2-10) sont générées, déformant le maillage hexagonal vers le maillage carré puis le maillage triangulaire.

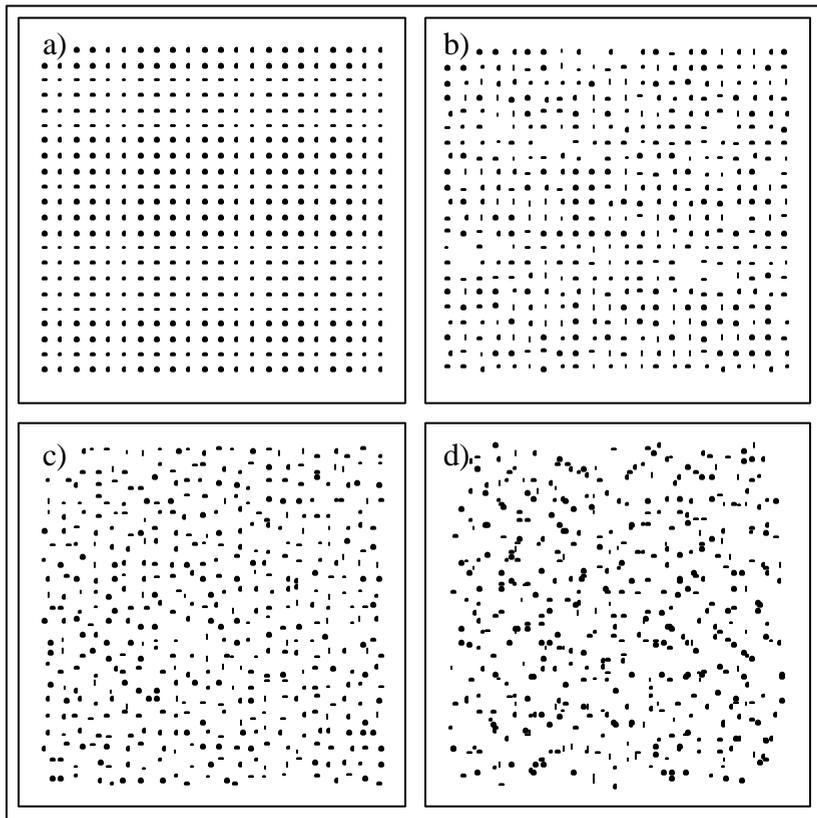


Figure 4 : (a) Ensemble de points ordonnés sur les nœuds d'une matrice carrée. (b), (c) et (d) "randomisation" de la distribution de la figure (a) associant à chaque point une nouvelle position située à une distance maximale $d/2$ dans n'importe quelle direction du plan à partir de sa position initiale. Les

valeurs de d sont respectivement (a) 0% de la largeur de la maille initiale, (b) 25%, (c) 75% et (d) 200% ce qui tend vers une distribution aléatoire uniforme.

On peut remarquer que chaque population suit un "chemin" particulier au cours de son évolution de l'ordre vers le désordre (AD croît quand le désordre augmente). Ceci peut se justifier par une modélisation de la déformation géométrique des polygones de Voronoï depuis l'état d'ordre vers celui du désordre.

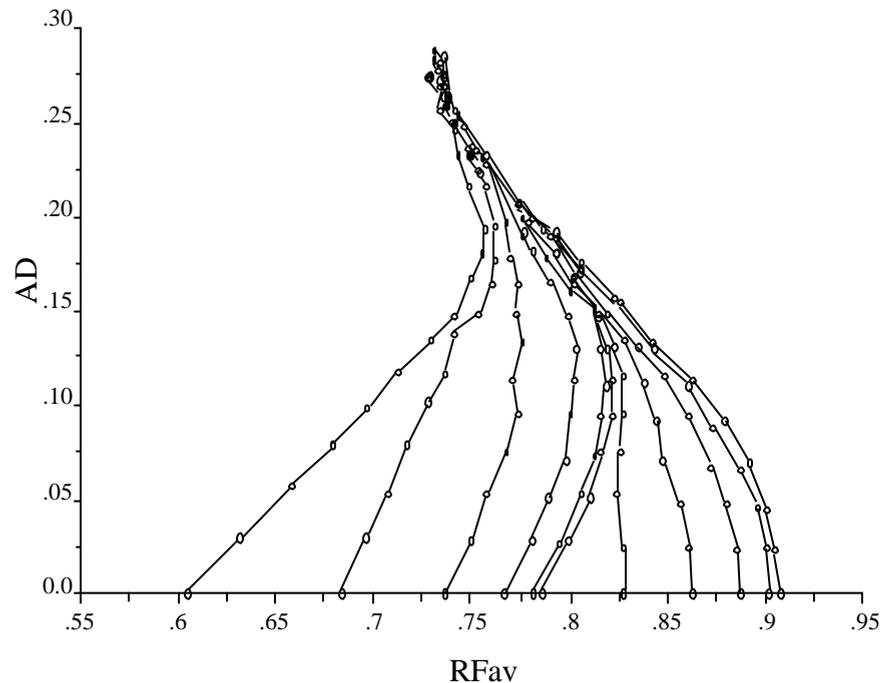


Figure 5 : Représentation de l'évolution de populations de référence de l'ordre ($AD = 0$) vers le désordre ($AD = 0.28$) au fur et à mesure que leur désordre intrinsèque augmente. AD est le désordre surfacique des polygones de Voronoï associés à la population considérée, $RFav$ en est le facteur de forme moyen. Le chemin le plus à gauche est celui d'une population initialement ordonnée aux nœuds d'un maillage hexagonal, le chemin le plus à droite est celui d'une population initialement ordonnée aux nœuds d'un maillage triangulaire. les 9 autres populations intermédiaires ont été générées par interpolation linéaire du maillage hexagonal vers le maillage carré puis vers le maillage triangulaire.

Il est intéressant de noter que les valeurs de $RFav$ et de AD des différentes populations tendent à se rejoindre dès lors que l'on augmente le désordre intrinsèque (fortes valeurs de AD), ce qui traduit très clairement la perte d'information concernant l'ordre sous-jacent contenu dans une population au fur et à mesure que son désordre intrinsèque augmente. Le résultat précédent est ainsi en parfait accord avec le second principe de la thermodynamique.

En utilisant les lois inverses $AD/Désordre$ et $RFH/Désordre$, il est alors possible de caractériser la topographie de toute population réelle par ses valeurs de $RFav$, AD et RFH et d'en déduire la population homogène de référence ainsi que la quantité de désordre intrinsèque qui lui est associée.

Dans le cadre de la sociologie cellulaire, il s'agit maintenant d'étudier dans quelle mesure les interactions entre cellules au sein d'un tissu peuvent lui conférer une cohérence fonctionnelle et structurelle stable et possédant une certaine inertie par rapport au milieu extérieur. Il s'agit également d'étudier les causes et les mécanismes par lesquels une pathologie ou un dérèglement du système, peut survenir et s'installer dans le temps. D'une modélisation statique de l'espace environnemental des cellules, nous passons donc à une modélisation dynamique de l'organisation du tissu en relation avec le renouvellement cellulaire et l'exploitation des ressources environnementales.

3. Modélisation et simulation du renouvellement cellulaire

3.1. Le renouvellement cellulaire

Afin de développer un programme de simulation du renouvellement cellulaire, nous avons intégré un modèle des activités locales des cellules au modèle de l'organisation spatiale du tissu.

De façon simplifiée, un tissu sain adulte en fonctionnement "normal" est constitué de cellules dans différents états : différencié (la cellule est fonctionnelle ou en cours de maturation), proliférant (la cellule est en cycle), quiescent (la cellule est latente) ; les cellules latentes évoluant vers la différenciation ou la prolifération en fonction des facteurs présents dans le milieu et de leur réceptivité à ces facteurs. Dans un tissu à l'équilibre, la fin de la vie d'une cellule

différenciée coïncide en moyenne avec une division cellulaire permettant de remplacer la cellule morte.

Des observations biologiques concernant les facteurs auxquels sont soumis les cellules dans un tissu, le modèle retient en particulier les idées suivantes :

- l'équilibre du tissu est géré par des facteurs conduisant soit à la prolifération soit à la différenciation ;
- les facteurs de prolifération sont apportés au tissu par un système vasculaire adapté à la taille du tissu ;
- les cellules différenciées libèrent un signal de rétroaction, sous forme de facteurs de différenciation vers les cellules latentes.

Plus précisément, notre modèle de cellule se fonde sur un travail présenté dans (Guillaud, 1992). Sa particularité est de modéliser une compétition entre les deux groupes de facteurs antagonistes : les facteurs de différenciation (DF) et les facteurs de prolifération (GF). Une cellule issue d'une division passe en phase de latence pendant laquelle elle subit l'influence du milieu : ses récepteurs captent avec une affinité spécifique (et paramétrable dans le modèle) des DF et des GF. Si un nombre suffisant de GF est capturé, la cellule est dite GF-compétente (figure 6), continue son cycle vers la mitose et se divise finalement ; les deux cellules filles se partagent les ressources. Si au contraire un nombre suffisant de DF est capturé, la cellule est dite DF-compétente (figure 7) et se différencie. Elle exerce alors ses activités de cellule différenciée tout en synthétisant des DF qui sont libérés dans le milieu, puis meurt.

Figure 6 : Cellule se divisant. Dans cette simulation, une seule cellule est active.

a: la cellule est latente et consomme des GF (zone déficitaire visualisée en rouge).

b: la cellule se divise et les filles se partagent les ressources de la mère.

c: les filles s'écartent car elles migrent vers le centre de leur territoire.

Figure 7 : Cellule se différenciant. Dans cette simulation, une seule cellule est active.

a: la cellule active est pointée.

b: la cellule est latente: elle consomme des DF (déficit visualisé en rouge).

c et d: la cellule se différencie et synthétise des DF (excès visualisé en bleu).

e: la cellule meurt et ses voisines se partagent ses ressources.

L'observation de la mobilité des cellules dans un tissu est courante (Haemmerli, 1985) et sa modélisation permet de simuler les modifications de structures induites au sein d'une population en cours de prolifération (Smolle *et al*, 1990). Afin de simuler le réarrangement des cellules au sein du tissu, nous avons utilisé l'hypothèse suivante : chaque cellule se déplace vers un maximum local de ressources, qui correspond au centre de gravité de sa zone d'influence associée. Dans notre modèle, la mobilité de chaque type cellulaire, de chaque cellule, est gérée spécifiquement, traduisant en cela les interactions cellulaires spécifiques avec la matrice extra cellulaire. A chaque étape de la modélisation, la cellule se déplace en direction du centre de gravité de sa zone d'influence (polygone de Voronoï). La position des vaisseaux reste fixe en première approximation, ces derniers font en effet partie de l'arbre vasculaire

sur lequel reposent des contraintes mécaniques de continuité et de rigidité à l'échelle tissulaire.

3.2. Résultats de la simulation

Des populations ont été simulées, vascularisées par des vaisseaux de débit constant. Ces simulations ont été poursuivies durant 5000 pas (une cellule différenciée a une durée de vie de 30 pas). La population initiale était disposée aléatoirement dans la fenêtre d'étude ; plusieurs types de comportements ont été observés comme la mort du tissu, sa dégénérescence (disparition de certaines classes de cellules), une dynamique oscillatoire et enfin un comportement stable de type homéostatique. Les trois premiers comportements sont décrits plus précisément dans (Beaurepaire et Pesty, 1994).

Les comportements observés de mort et de dégénérescence du tissu mettent en évidence la présence de contraintes de viabilité pour l'ensemble ou partie du système : si on s'éloigne trop d'une position d'équilibre, le système n'est plus capable de s'auto-entretenir. Ce point est à rapprocher des systèmes biologiques. Il apparaît des niveaux d'imbrication dans notre modèle : un sous-système est capable de s'entretenir (vaisseaux et cellules indifférenciées), ne possédant qu'une partie des fonctionnalités du système complet.

Un comportement de dynamique oscillatoire reproduit une propriété remarquable des systèmes biologiques : un manque de ressources et donc une situation de crise est un facteur générateur d'hétérogénéité, voire de divergence du système. Le fait que les cellules soient en compétition pour des ressources restreintes entraîne des luttes d'influence entre les différentes populations.

Le modèle est aussi capable de générer et d'entretenir une stabilité. C'est le cas en particulier quand les ressources sont synthétisées en quantité suffisante.

Les figures 8a et 8b présentent l'évolution pendant 2000 pas de simulation des populations et des ressources au cours d'une de ces simulations. On constate qu'un équilibre s'établit à partir du pas No.700. La simulation a été poursuivie jusqu'au pas No.5000 et cet équilibre était maintenu sur toute cette durée.

Figure 8a : Evolution stable de population.

Figure 8b : Ressources disponibles (évolution stable).

(Cette simulation a été poursuivie pendant 5000 pas et a conservé l'équilibre atteint.)

L'évolution observée pendant la phase transitoire est la suivante : la population différenciée chute, à cause des morts successives des cellules initialement différenciées. A l'initialisation, les cellules

latentes ont tous leurs récepteurs libres ; elles ne peuvent donc pas se différencier ni proliférer immédiatement. Après la chute du compartiment différencié, le fort débit en GF des vaisseaux favorise une importante prolifération (pas No.100). La population est alors essentiellement indifférenciée, et consomme une grande partie des ressources, comme le montre la figure 8b (pas No.100). Le compartiment différencié commence alors à être remplacé, et à repeupler le modèle, en particulier dans toutes les régions éloignées des vaisseaux et pauvres en GF. Cette croissance isole certains vaisseaux de toutes les cellules latentes.

Un équilibre est alors atteint, et il faut noter qu'il s'agit non seulement d'une stabilité du nombre de cellules dans les différents compartiments, mais aussi d'une stabilité des ressources disponibles et d'une stabilité de la topographie du modèle. Les cellules restent organisées selon le modèle présenté en figure 9a.

Figure 9 : Situation stable.

a: topographie. On note les pôles de prolifération autour des vaisseaux (territoire rouge: associé à un vaisseau ; bleu: associé à une cellule différenciée ; mauve: associé à une cellule latente ; turquoise: associé à une cellule proliférante.).

b: répartition des GF. Les territoires en noir contiennent assez de GF pour faire proliférer une cellule. On note des quantités importantes autour des vaisseaux (sources de GF) et dans les zones différenciées (les cellules différenciées ne consomment pas de GF).

c: répartition des DF, synthétisés par les cellules différenciées. Les territoires en noir contiennent assez de DF pour différencier une cellule. Ce sont les cellules latentes qui consomment ces ressources.

La majeure partie de la population est différenciée, et des pôles de prolifération existent autour des vaisseaux. Les cellules se trouvant à la périphérie de ces pôles subissent plutôt l'influence des cellules différenciées et se différencient à leur tour. Les cellules se trouvant à proximité des vaisseaux prolifèrent à nouveau. Du fait de la migration des cellules vers le centre de gravité de leur polygone associé, les cellules latentes s'éloignent des vaisseaux (zones plus densément peuplées à cause de la prolifération) et se dirigent vers les zones différenciées. Si elles se différencient, elles rejoignent et remplacent les cellules de ces régions où les plus vieilles cellules meurent. Cette topographie reste stable pendant la suite de la simulation. Si on observe la répartition des ressources (figures 9b et 9c), on constate que le milieu est riche en ressources, sauf dans les zones de prolifération à cause de la consommation de ces ressources par les cellules latentes.

Ces résultats de situations stables indiquent que des attracteurs existent dans l'espace défini par la taille de population, sa topographie et la distribution des ressources environnementales. Ces attracteurs sont les lieux de convergence du système étudié vers des relations structure - fonction spécifiques qui émergent des lois élémentaires du système biologique modélisé. Ces lois engendrent un effet de bouclage entre les actions qu'effectuent les cellules et la perception qu'elles ont de leur environnement. Les situations stables obtenues illustrent le fait que cet effet de bouclage permet d'assurer au système viabilité et autonomie : les cellules se divisent et meurent, mais la structure du tissu peut se conserver. Selon ces principes, le modèle développé satisfait aux propriétés réellement observées au cours du développement des tissus.

4. Conclusion

Le fait que les cancers sont hétérogènes et contiennent souvent de nombreuses sous-populations de cellules qui diffèrent par leurs taux

de croissance, leur capacité à métastaser et leur sensibilité aux traitements est maintenant assez bien accepté (Farber et Rubin, 1991). Des études récentes (Heppner, 1993) convergent vers l'idée qu'une tumeur doit être considérée comme une société de cellules, société où l'hétérogénéité serait une conséquence des interactions entre ses cellules. L'environnement (social et physique) d'une cellule doit être considéré comme un lieu organisé par les échanges élémentaires entre membres de la population, lieu de communication mais aussi de régulation des comportements et des échanges.

Un des objectifs de notre travail est l'exploration des phénomènes d'homéostasie et de dérèglement dans un tissu, à partir d'un outil de modélisation et de simulation de la vie cellulaire. Nous nous intéressons particulièrement à la variété des comportements collectifs qui peuvent résulter d'un jeu de lois locales données a priori. Cet outil permet d'étudier les processus d'organisation structuraux et fonctionnels d'un tissu à partir des lois et potentialités de ses éléments constitutifs.

Concernant l'étude de l'organisation spatiale d'une population cellulaire, deux problèmes ont été étudiés. Le premier est celui de la gestion de l'espace physique des cellules en rapport avec la détermination de la topographie globale d'une population, le second consiste en l'analyse et la mesure de l'environnement local des cellules.

Nous nous sommes ensuite attachés à la modélisation et la simulation du mécanisme de renouvellement des cellules dans un tissu sain. Ce mécanisme repose sur un principe de rétroaction qui est un principe de régulation fondamental des systèmes vivants (Jacob, 1970 ; de Ceccaty, 1991). Le système introduit donc dans son fonctionnement les résultats de son activité passée, présentant en cela une intégrale de l'historique du tissu. Le mécanisme de rétroaction modélisé dans le cadre de la simulation est simple et basé sur l'antagonisme fonctionnel de deux substances : l'une poussant vers la division de la cellule, l'autre poussant vers sa spécialisation. Malgré la simplicité du modèle, nous avons montré que le système peut parvenir à une dynamique où il oscille autour d'un équilibre de type homéostatique. Cet équilibre est remarquable, puisqu'il s'auto-entretient et qu'il concerne à la fois la taille des différentes

populations cellulaires, la quantité de ressources dans le milieu et la topographie du tissu.

L'exploration systématique du modèle, ainsi que sa validation quantitative, sont actuellement en cours. Notre objectif est maintenant d'étendre notre outil informatique de modélisation et de simulation à différentes sociétés cellulaires normales et pathologiques. Un tel outil doit être vu non seulement comme une aide à la représentation et à la compréhension du vivant mais également comme un support expérimental pour tester et valider les mécanismes biologiques qui président à l'ontogénèse et à l'oncogénèse. Il devrait permettre de formuler de nouvelles hypothèses difficilement concevables par la seule démarche expérimentale sur le vivant.

Raphaël MARCELPOIL¹,
Emmanuel BEAUREPAIRE², Sylvie PESTY²
Equipe Dyogen¹ - Laboratoire TIMC-IMAG²
Institut Albert Bonniot
Domaine de la Merci
38706 La Tronche cedex

Remerciements

Ce travail est une tesselle du projet Mo.S.A.I.C. (**M**odélisation et **S**imulation des **A**ctivités et des **I**nteractions **C**ellulaires). Que l'ensemble des participants se trouve ici remercié, particulièrement Olivier Baujard, Etienne Bertin, Gérard Brugal et Martial Guillaud.

Bibliographie

- BEAUREPAIRE E., PESTY S. (1994) Dynamique d'un système de simulation de renouvellement cellulaire. *Actes des journées de Rochebrune "Autonomie et Interactions fonctionnelles"*.
- BERTIN E. (1994) Thèse de doctorat de Mathématiques Appliquées. Université Joseph Fourier, Grenoble 1, à paraître.
- BODENSTEIN L. (1986) A dynamic simulation model of tissue growth and cell patterning. *Cell. Diff.* 19:19-33.

- BOLLA M., MARTIN P. (1989) *Les marqueurs tumoraux, plasmatiques, tissulaires, génomiques*. Ed Masson, Paris Milan Barcelone Mexico.
- BONNER J.T. (1992) The fate of a cell is the function of its position and vice-versa. *J. Biosci.* 17:95-114.
- CARVAJAL-GONZALES S., DELISLE N., KÖNIG D. et RIGAUT J.P. (1992a) Direct 3-D processing of histological images obtained by confocal scanning laser microscopy. *Acta Stereol.*
- de CECCATY M. (1991) *Conversations cellulaires*. Editions du Seuil.
- CHANDEBOIS R. (1977) Cell sociology and the problem of position effect: pattern formation, origin and role of gradients. *Acta Biotheoretica.* 26:203-238.
- DUSSERT C., RASIGNI G., RASIGNI M., PALMARI J. (1986) Minimal spanning tree : A new approach for studying order and disorder. *Phys. Rev. B*, 34:3528-3531.
- DUSSERT C., RASIGNI M., PALMARI J., RASIGNI G., LLEBARIA A., MARTY A. (1987) Minimal spanning tree analysis of biological structures. *J. Theor. Biol.* 125:317-323.
- DUSSERT C., KOPP F., GANDILHON P., POURREAU-SCHNEIDER N., RASIGNI M., PALMARI J., RASIGNI G., MARTIN P.M., LLEBARIA A. (1989) Toward a new approach in tumor cell heterogeneity studies using the concept of order. *Anal. Cell. Pathol.* 1:123-132.
- FARBER E., RUBIN H. (1991) Cellular adaptation in the origin and development of cancer. *Cancer Research.* 51:2751-2761.
- GALLIEN C. (1981) *Biologie 3: Reproduction et Développement*, Presses Universitaires de France.
- GUILLAUD M. (1992) *Modélisation et contrôle statistique de l'analyse cytométrique de la ploïdie en cancérologie*. Thèse de Génie Biologique et Médical. Université Joseph Fourier, Grenoble 1.
- HAEMMERLI G. (1985) Principles of Cell Motility and their Morphologic Manifestations. *Expl.Biol.Med.*, Vol.10 :89-117.
- HEPPNER G.H. (1993) Cancer cell societies and tumor progression. *Stem Cells*, 11:199-203.
- HONDA H. (1978) Description of Cellular patterns by Dirichlet Domains: The two dimensional case. *J. Theor. Biol.* 72:523-543.
- HONDA H., MORITA T., TANABE A. (1979) Establishment of Epidermal Cell Columns in Mammalian Skin: Computer simulation. *J. Theor. Biol.* 81:745-759.
- HONDA H. (1983) Geometrical Models for cells in tissues. *Int. Rev. Cytol.* 81:191-248.
- HOPKINS B., SKELLAM J.G. (1954) A New Method for determining the Type of Distribution of Plant Individuals. *Ann. Bot.* 18:213-227.
- JACOB F. (1970) *La logique du vivant*. Gallimard.

- KAYSER K., GABIUS H.J., HAGEMEYER O. (1993) Malignant teratoma of the lung with lymph node metastasis of the ectodermal compartment : a case report. *Anal. Cell. Pathol.* 5:31-37.
- LANGTON C.G. (1988) Artificial Life. Artificial Life, SFI *Studies in the sciences of Complexity*, pp. 1-47. C. Langton Ed., Addison-Wesley Publishing Company.
- MARCELPOIL R. (1993) *Méthodologie pour l'étude de la sociologie cellulaire : application à l'étude du tissu prostatique normal et pathologique*. Thèse de Biologie. Université Joseph Fourier, Grenoble 1.
- MIYAMOTO Y., ARITA S., HORI Y., MIYAMOTO H., HATANO E., TSUGE K. (1982) A new computer assisted method for morphological assesment of peripheral nerve regeneration : Statistical analysis of spatial patterns of axons. *HIJM.* 31:211-218.
- PREPARATA F.P., SHAMOS M.I. (1985) *Computational geometry*. Springer-Verlag.
- PRESTON K., SIDERITS R. (1992) New techniques for three-dimensional data analysis in histopathology. *Analyt. Quant. Cytol. Histol.* 398-406.
- RAYMOND E., RAPHAËL M., GRIMAUD M., VINCENT L., BINET J.L., MEYER F : Germinal center analysis with the tools of mathematical morphology on graphs. *Cytometry* (in press).
- SMOLLE J., SOYER H.P., SMOLLE-JUETTNER F.-M., STETTNER H., KERL H. (1990) Computer Simulation of Tumor Cell Motility and Proliferation. *Path.Res.Pract.* 186, pp. 467-472.
- TEZUKA F., SATO I., HIGASHIIWAI H., ENDO N., ITO K., KASAI M. (1990) Method for the Quantitative Evaluation of the Distribution Pattern of Nuclei in Normal and Malignant Endometrial Epithelia. *Analyt. Quant. Cytol. Histol.* 12:237-241.
- TOUSSAINT G.T. (1980) Pattern recognition and geometrical complexity. In *Proceedings of the 5th International Conference on Pattern Recognition*, IEEE Catalog NO. 80CH1499-3, Miami Beach, 1324-1347.
- VARELA F.J (1993) Les secrets du vivant, *Science & Vie*, Hors série, n° 184.
- WOLPERT L. (1969) Positional information and the spatial pattern of cellular differenciation. *J. Theor. Biol.* 25:1-47.
- ZAHN C.T. (1971) Graph-Theoretical Methods for Detecting and Describing Gestalt Clusters. *IEEE Trans Comput* 20:68-86.