

Bio Phys Math Meeting: 2nd Edition

Nice, Laboratoires LJAD et LPMC
11-13 Décembre 2013

Sessions

Neurosciences

Motilité - Adhésion

Phénomènes collectifs - Biofilms

Molécules - Membranes - Cellules

Dynamique des populations - Génomique

Développement, Organes, Plantes

Bio Phys Math Meeting : 2nd Edition			
	Mercredi 11/12	Jeudi 12/12	Vendredi 13/12
9h-9h30			
9h30-10h		Phénomènes collectifs	ALMEIDA
10h-10h30		Biofilms	BESSE
10h30-11h		Pause	CORNELISSEN
11h-11h30		Phén. collectifs	Pause
11h30-12h		Biofilms	COCHARD
12h-12h30		Molécules...	GALIANA
12h30 - 14h	Accueil LPMC Buffet: 12h - 13h30	Repas Impots	FOUCHET-INCAUX
14h-14h30		Café LJAD	
14h30-15h	DEBREGEAS	LENZ	
15h-15h30	FAUGERAS	BARHANIN	
15h30-16h	LAMBERT	RIGNEAULT	
16h-16h30	TULEAU-MALOT	MAILLERET	
16h30-17h	STUDER	AYATA	
17h-17h30	Pause	Pause	
17h30-18h	PUECH	DOUMIC	
18h-18h30	VAN OBERGHEN-SCHILLING	PICARD	
18h30-19h	RIVELINE	LITI	
	RAUCH	COQUILLARD	
	Repas Libre	Restaurant Vieux Nice	
			Cloture buffet LJAD

Résumés des interventions

Neurosciences

Brain-wide recording of neural activity at single-cell resolution using SPIM-based calcium imaging

Georges Debrégeas (Paris 6)

The optical transparency and the small dimensions of zebrafish at the larval stage make it a vertebrate model of choice for brain-wide in-vivo functional imaging. However, current point-scanning imaging techniques, such as two-photon or confocal microscopy, impose a strong limit on acquisition speed which in turn sets the number of neurons that can be simultaneously recorded. At 5Hz, this number is of the order of one thousand, i.e. approximately 1% of the brain. In this talk, I will show that Selective-plane Illumination Microscopy (SPIM) allows for a 20-fold increase in data throughput with comparable SNR : the long-term spontaneous activity of up to 5000 neurons at 20Hz and 25000 neurons (roughly 30% of the brain volume) at 4Hz was recorded in larvae expressing the genetically encoded calcium indicator GCaMP3. The extended field of view offered by SPIM allowed us to directly identify large scale ensembles of neurons, spanning several brain regions, that displayed correlated activity and were thus likely to participate in common neural processes. The benefits and limitations of SPIM for functional imaging in zebrafish as well as future developments will be discussed.

**Description asymptotique de réseaux de neurones avec
des poids synaptiques corrélés**
Asymptotic description of neural networks with correlated synaptic weights
Olivier Faugeras (INRIA Sophia-Antipolis)

Les travaux de Sopolinsky et collègues et ceux de Moynot et Samuelides inspirés par le travail de BenArous et Guionnet ont permis de mieux comprendre la limite thermodynamique d'un réseau de neurones de type Hopfield lorsque les poids synaptiques sont des variables aléatoires indépendantes. Le phénomène de propagation du chaos est central dans ces analyses. Nous avons généralisé ces travaux au cas plus réaliste biologiquement où les poids synaptiques sont corrélés. Malgré la perte dans ce cas de la propagation du chaos nous montrons comment décrire de manière concise la loi limite de la population quand le nombre de neurones devient infiniment grand.

Travail en commun avec James MacLaurin.

Estimation of dependence graphs for thalamo-cortical neurons and multivariate Hawkes processes

Régis Lambert (Paris 6)

Deciphering the mechanisms that drive action potential firing is a central challenge in neuroscience, at the heart of many neural data analysis techniques. The recent advances in techniques that allow the simultaneous recordings of the spiking activity of many neurons have made possible to investigate how groups of neurons act in concert to define the function of a given brain region. Answering this question requires to develop new analysis methods to quantify the dependencies among the recorded neurons and the dynamic of these interactions. From a statistical point of view, the challenges are numerous : (i) neuron interactions can involve long range dependencies in time and/or space, (ii) functional connections highly depend on the task performed by the studied neuronal network and are evolving over time, (iii) the intrinsic variability and non-stationarity constitute a very high level of complexity, (iv) some aspects of the activity of a few neurons are recorded (e.g. action potential occurrences) which lead to many interesting but hidden variables. In the present collaborative project between mathematicians and neurophysiologists, the performances of the Lasso methods developed in the Hawkes model that define a dependency graph interpreted in terms of functional connectivity, is currently evaluated using formal models of neuronal networks. In parallel, the method is tested on data recorded in the primary somatosensory cortical area of rats during high-frequency whisker stimulations.

Tests d'adéquation et d'indépendance pour certains processus ponctuels utilisés en Neurosciences

Christine Tuleau-Malot (Nice)

Les travaux que je vais vous présenter sont le fruit des collaborations partagées avec Patricia Reynaud- Bouret (Chargée de Recherche au Laboratoire Jean-Alexandre Dieudonné), Franck Grammont (au Laboratoire Jean-Alexandre Dieudonné) et V. Rivoirard (Professeur à l'Université Paris Dauphine).

En Neurosciences, un des enjeux est la compréhension de la dynamique de l'activité neuronale, et plus particulièrement l'évolution de la connectivité fonctionnelle des neurones au cours du temps (cf. [1]). L'activité d'un neurone étant essentiellement résumée par l'enregistrement des trains de spikes, une modélisation évidente de cette activité s'effectue au moyen d'un processus ponctuel. Il est usuel en Neurosciences de supposer que ces processus sont des processus de Poisson homogène. Dans [2], nous avons proposé sous cette hypothèse une méthodologie appelée Multiple Tests based on a Gaussian Approximation of the Unitary Events method. Cette méthode permet de tester l'indépendance entre deux neurones, localement dans le temps. MTGAUE repose sur une statistique dérivée de la notion de coïncidence avec délai et combine une approximation gaussienne et des tests multiples (cf. [3]).

Lorsque l'on souhaite appliquer MTGAUE sur des données réelles, encore faut-il s'assurer de la modélisation possible de ces données par un processus de Poisson homogène. Or, au regard de la problématique, une modélisation faisant intervenir des interactions entre neurone, comme le processus de Hawkes (cf. [4]), semblerait plus adaptée. Cette modélisation par un processus de Hawkes est d'ailleurs introduite dans différentes études aérentes à cette problématique (cf. [5]).

Dans [6], nous avons proposé des tests permettant de regarder l'adéquation des données à différents processus ponctuels (Poisson homogène, Poisson inhomogène, Hawkes). S'il ressort de l'application de ces tests sur nos données qu'une modélisation par un processus de Poisson homogène semble inadaptée, ceci n'empêche en rien l'application de MTGAUE sur ces données. En effet, MTGAUE semble robuste vis à vis de la modélisation, ou du moins c'est ce que laisse penser une étude par simulation.

References

- [1] S. Grün, M. Diesmann, A.M. Aertsen, "Unitary Events Analysis.", *In Analysis of Parallel Spike Trains*, Grün, S., & Rotter, S., Springer Series in Computational Neuroscience, 2010.
- [2] C. Tuleau-Malot, A. Rouis, F. Grammont, P. Reynaud-Bouret, "Multiple Tests based on a Gaussian Approximation of the Unitary Events method with delayed coincidence count.", <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00757323>.
- [3] Y. Benjamini, Y. Hochberg, "Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing.", *J. Roy. Statist. Soc. Ser. B*, 57(1), 289–300, 1995.
- [4] D.J. Daley, D. Vere-Jones, "An introduction to the theory of point processes. Vol. I.", *Probability and its Applications (New York)*, Springer-Verlag, 2003.

- [5] M. Krumin, I. Reutsky, S. Shoham, "Correlation-based analysis and generation of multiple spike trains using Hawkes models with an exogenous input.", *Frontiers in Computational Neuroscience*, 4(article 147), 2010.
- [6] P. Reynaud-Bouret, C. Tuleau-Malot, V. Rivoirard, F. Grammont, Spike trains as (in)homogeneous Poisson processes or Hawkes processes: non-parametric adaptive estimation and goodness-of-fit tests.", <http://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00789127>.

**Etude des mécanismes moléculaires et cellulaires à la base
du développement du cortex cérébral chez les mammifères**
**Understanding the molecular and cellular mechanisms
controlling cortical development in mammals**

Michèle Studer (Nice)

Le cortex cérébral des mammifères, qui est le siège de l'analyse perceptive supérieure et des fonctions exécutives, est subdivisé en nombreuses aires fonctionnelles et distinctes qui traitent des différentes modalités sensorielles et les réponses motrices. Les aires corticales sont définies par leur profil d'expression génique, leur organisation cellulaire et leur connectivité neuronale. Au cours de l'embryogénèse une grande variété de types cellulaires neuronaux différents est générée à partir d'une population complexe de cellules souches suivant un modèle spatio-temporel précis avant d'être organisée en aires fonctionnelles et en réseaux neuronaux. Notre équipe cherche à comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels ces différents types de cellules neuronales sont régulés sous l'action de programmes de différenciation régionalisés dans l'espace et coordonnés dans le temps.

Motilité - Adhésion

Molecular forces at cell surface : Measuring cellular adhesion and mechanics using AFM

Pierre-Henri Puech (INSERM, Marseille)

Here, I will introduce Atomic Force Microscopy (AFM) and its uses in imaging and force measurements. I will develop research examples of its use in quantifying the adhesion and the mechanics of cells. I will show that such a technique can be used to measure adhesion forces from single molecule recognition to the entire cell adaptation to a surface or to another cell. Measurements of cell elastic parameters using AFM force mode, such as their Young modulus, will be described as a complement, since cell adhesion is difficult to dissociate from cell mechanics. As a perspective, I will present preliminar results of the coupling of this sensitive force application / measurement technique with optical microscopies such as fluorescence to follow cellular signalling (eg. Ca^{++} fluxes) as a consequence of cell stimulation.

Adhesive interactions in the tumor microenvironment

Ellen Van Obberghen-Schilling (iBV, Nice)

The extracellular matrix (ECM) is a complex meshwork of proteins that actively participates in normal development and plays a key role in tumor progression. Not only does the matrix constitute a solid support for malignant and non-malignant cells in tumor tissues, it provides chemical, mechanical and topographical cues that impact a host of cellular responses by activating adhesion receptors of the integrin family. We have previously shown that expression of oncofetal variants of the matrix protein fibronectin is tightly coupled to fibril assembly, the establishment of polarity, and plexus organization in endothelial cells. We will discuss the integrin-dependent process of fibronectin fibrillogenesis and its functional implications in tumor biology using examples from our research on highly aggressive brain and head and neck tumors.

Cell Ratchets

Daniel Riveline (Strasbourg)

Cell phenomena are traditionally explained by molecular activation pathways. Signaling networks are indeed playing key roles in cell fate, for example in motility, division and death. However these switching events at the nanometer scale fail to provide satisfactory explanations for their microscopic read-outs which are at the micrometer scale. Our approach consists of trying to bridge this gap of three orders of magnitude in scales. We take cell biology tools for performing experiments on individual cells and we analyze cell phenomena with condensed matter physics methods and frameworks.

I will present two examples illustrating this approach, *cell ratchets*. Cell motion is directed with adhesive and/or topographical cues, and without chemical gradients. We characterize contributions of Rho GTPases in the rectification. Our measurements for the motions are satisfactorily compared to a persistent random walk model.

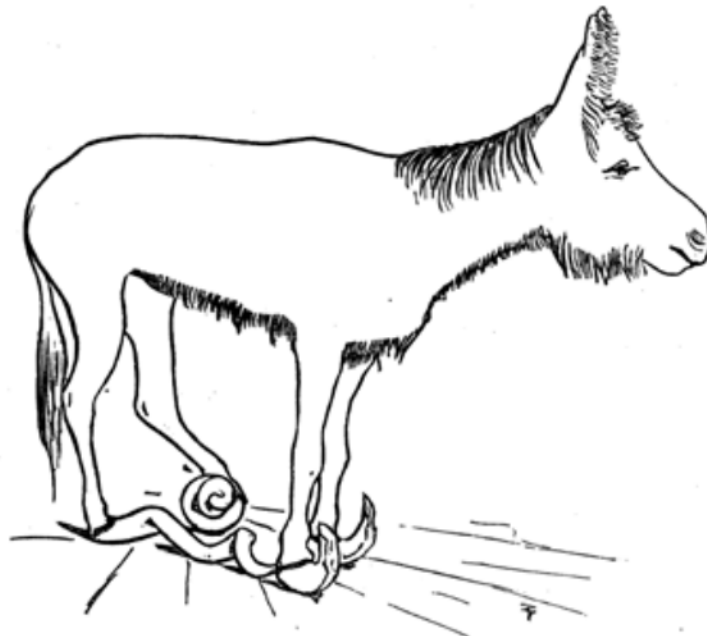
Physical biology of hard and growing tissues: application to nail and hoof conditions

Cyril Rauch (Nottingham)

In human nail conditions may not be life threatening, but they can be remarkably painful nonetheless. In animals, hoof conditions are life threatening however.

Although surgical treatment of nail conditions can be traced back centuries ago with Paul Aegineta (625-690 AC) and that hoof conditions were already diagnosed by Aristotle (384-322 BC), it is remarkable that very little is understood about the patho-physiology of nails and hooves. Albeit biology and medicine have given rise to an important body of works focused on appendages, very little is known (if any) regarding the physical Laws governing nail/hoof growth, and their relation to nail/hoof pathologies. However, applying physics is paramount if one wants to engage with a comparative biology/medicine aiming at understanding the patho-physiology and aetiology of hoof/nail problems across species. Herein, using statistical physics a theory of the nail plate adhesion is inferred from which an optimal growth rate for the nail is deduced (defined as the thermal growth rate). The geometry of the adhesion profile of the nail on its bed and the balance of forces and angular momentums allows one to determine the transverse and longitudinal curvatures of the nail/hoof that are so important in the physical diagnosis of nail/hoof conditions.

All together the results explain/highlight: (a) why and how nail or hoof adheres very strongly to the underlying tissue yet grow remarkably smoothly; (b) why the growth rates are similar across species (0.1mm/day) irrespective of allometry rules; (c) how nail/hoof curvatures are related to their physical characteristics during growth and, last but not least; (d) why ingrown nails occur preferentially in the great toes in human.



AN ASS WITH ABNORMALLY DEVELOPED HOOFS.

Phénomènes collectifs - Biofilms

Flagellar synchronization and metachronal waves: lessons from green algae

Marco Polin (Warwick)

From unicellular ciliates to the respiratory epithelium, carpets of cilia display metachronal waves, long-wavelength phase modulations of the beating cycles, which theory suggests may arise from hydrodynamic coupling. Experiments have been limited by a lack of organisms suitable for systematic study of flagella and the flows they create. Using time-resolved particle image velocimetry, we report the discovery of metachronal waves on the surface of the colonial alga *Volvox carteri*, whose large size and ease of visualization make it an ideal model organism for these studies. An elasto-hydrodynamic model of weakly coupled compliant oscillators, recast as interacting phase oscillators, reveals that orbit compliance can produce fast, robust synchronization in a manner essentially independent of boundary conditions, and offers an intuitive understanding of a possible mechanism leading to the emergence of metachronal waves.

Dynamics of intestinal microbiota perturbed by antibiotic therapies: a tale of hysteresis, fluctuations and bistability in the intestine

Serena Bradde (New York)

The intestinal microbiota plays important roles in digestion and resistance against enteropathogens. As with other ecosystems, its species composition is resilient against small disturbances but strong perturbations such as antibiotics can affect the consortium dramatically. Antibiotic cessation does not necessarily restore pre-treatment conditions and disturbed microbiota are often susceptible to pathogen invasion. Here we propose a mathematical model to explain how antibiotic-mediated switches in the microbiota composition can result from simple social interactions between antibiotic-tolerant and antibiotic-sensitive bacterial groups. We build a two-species (e.g. two functional-groups) model and identify regions of domination by antibiotic-sensitive or antibiotic-tolerant bacteria, as well as a region of multistability where domination by either group is possible. Using a new framework that we derived from statistical physics, we calculate the duration of each microbiota composition state. This is shown to depend on the balance between random fluctuations in the bacterial densities and the strength of microbial interaction. Our methodology can be extended to multiple bacterial groups, thus provides an ecological formalism to help interpret the present surge in microbiome data.

Kinetic models for bacterial chemotaxis

Vincent Calvez (ENS Lyon)

The Keller-Segel model has been widely proposed for bacterial waves driven by chemotactic processes. Current experiments on *Escherichia coli* have shown precise structure of these traveling pulses. We present an alternative mathematical description of waves at mesoscopic and macroscopic scale. Following Alt and co-authors, this model describes accurately the run-and-tumble process performed by bacteria. We perform numerical simulations in good agreement with the experimental observations, and we give some hints concerning the analysis.

The medium is the message: communicating through airborne chemicals

Antonio Celani (Institut Pasteur, Paris)

Volatile semiochemicals are airborne substances that carry a specific biological message. I will discuss sex-pheromone communication in moths with emphasis on the role played by the fluid environment in shaping the olfactory response.

Bacterial biofilm mechanical properties

Nelly Henri (Paris 6)

Biofilms constitute the most widespread form of life among micro-organisms. They develop on nearly all interfaces and profoundly impact many human activities. Understanding and controlling their specific properties is a significant socio-economic issue and a major focus of current fundamental microbiology. From the physical point of view, these systems have been recognized as heterogeneous visco-elastic materials but very little is known about their internal dynamics. In this context, we have developed dedicated tools using magnetic particles and magnetic tweezers to map bacterial biofilm 3D mechanical properties and begin to investigate their dependence on various environmental and biological factors. In this presentation, I will describe the main steps of the run and show the results obtained on *E. coli* biofilms. I will address the factors possibly underpinning biofilm mechanical properties and introduce our first results on the effects of antibiotic treatment on these properties.

Molécules - Membranes - Cellules

Molecular basis of lipid transport in eucaryotic cells

Guillaume Drin (IPMC, Sophia-Antipolis)

In eukaryotic cell, lipids are unevenly distributed between membranes, thereby defining organelles identity. Notably, various lipids such as sterol are synthesized in the endoplasmic reticulum but are more abundant in peripheral membrane of the cell, such as the plasma membrane. Several types of proteins are expected to convey lipids across the cytoplasm to create these lipid gradients. However, how these carriers exactly work remains poorly defined. Recently, we unveiled that several members of the Osh/Orp families are able to exchange sterol with PI(4)P, a lipid that specifically flag the peripheral membranes. By combining biochemical and bioinformatics approaches, we currently obtain results suggesting that Osh4p is structurally designed to exploit the metabolism of PI(4)P to create and maintain cellular sterol gradients.

Disordered actomyosin contracts in unexpected ways

Martin Lenz (Orsay)

The motion of living cells is in large part due to the interaction of semi-flexible actin filaments (F-actin) and myosin molecular motors, which induce the relative sliding of F-actin. It is often assumed that this simple sliding is sufficient to account for all actomyosin-based motion. While this is correct in our highly organized striated muscle, we question the application of this dogma to less ordered actomyosin systems, thus reexamining a cornerstone of our understanding of cellular motion.

Canaux K^+ : du gène à la fonction

Jacques Barhanin (Nice)

La diversité est la règle en biologie. Elle était déjà appréciée à l'ère de la physiologie, elle a pris de l'importance avec la biochimie, elle est devenue un cauchemar à l'ère de la biologie moléculaire, surtout quand il nous faut revenir du gène à la physiologie. La fonction des canaux ioniques est de permettre le passage des ions à travers la membrane cellulaire. Ces canaux se distinguent par leurs commandes d'ouverture et de fermeture (gating) et par leur sélectivité ionique. Parmi eux, la classe des canaux potassiques est certainement la plus diverse. On dénombre 78 gènes codant pour des sous-unités formant le pore de ces canaux. Attendu que pour former un canal fonctionnel il faut 4 sous-unités "pores" qui ne sont pas nécessairement identiques (hétéromultimers), que les gènes peuvent présenter des épissages alternatifs et qu'il y a bien souvent des sous-unités auxiliaires associées, le nombre potentiel de ces canaux est proprement faramineux. Pourtant, la fonction de ces canaux est relativement simple puisqu'il ne s'agit après tout que de former un "trou" à potassium dans la membrane. Alors, quelles peuvent bien être les raisons d'une telle diversité? Y-a-t-il des fonctions spécifiques pour chacun de ces canaux? Une distribution spécifique? Les réponses à ces questions sont essentielles si on veut considérer ces canaux comme des cibles thérapeutiques potentielles et profiter de cette diversité pour générer un grand nombre de médicaments à actions spécifiques. Les méthodes pour étudier les fonctions de ces canaux sont diverses, mais elles nécessitent toutes d'avoir des moyens de distinguer les différents canaux entre eux. Pour cela, il faut développer des agonistes ou antagonistes spécifiques ou bien manipuler leur expression directement au niveau du gène pour avoir accès à des modèles animaux permettant d'analyser les rôles spécifiques des canaux d'intérêt dans un contexte cellulaire et multicellulaire, allant jusqu'à l'animal entier. C'est la stratégie que nous utilisons dans notre laboratoire où nous avons généré une collection de souris invalidées pour certains gènes de canaux K^+ de la sous-famille des $K2P$ qui nous intéressent plus particulièrement. Nous discuterons quelques exemples de cette étude concernant le rôle des canaux K^+ dans la balance hydro-électrolytique de l'organisme ou encore dans l'adaptation de la respiration aux changements des pressions partielles de l'oxygène et du gaz carbonique dans le sang.

Microscopie optique pour l'imagerie moléculaire
Label free molecular imaging
Hervé Rigneault (Marseille)

Nous présenterons les avancées récentes dans le domaine de la microscopie optique pour observer les molécules et leurs interactions en biologie. Nous mettrons l'accent sur l'utilisation de mécanismes de contrastes originaux tels que l'imagerie de phase et la fluorescence résolue en polarisation pour rapporter des informations structurales dans les assemblages moléculaires. Nous décrirons également comment l'interaction des ondes optiques avec les tissus peut générer des images contrastées sans avoir recours à aucun agent de contraste exogène et ainsi réaliser une véritable imagerie sans-marquage. Ainsi les imageries par génération d'harmoniques et Raman stimulées seront décrites et illustrées. Nous chercherons enfin à étendre ces mécanismes de contraste dans le domaine de l'endoscopie.

Dynamique des populations - Génomique

Saisonnalité et évolution des pathogènes de plantes

Ludovic Mailleret (INRA Sophia-Antipolis)

Une partie importante des écosystèmes actuels sont des écosystèmes agricoles. Dans les milieux tempérés, ceux-ci sont souvent caractérisés par l'absence cyclique des cultures. Les pathogènes de plantes qui se développent dans ce type d'environnement reposent sur un cycle de vie complexe qui alterne phases de propagation dans le couvert végétal et phases de survie en l'absence des hôtes. L'existence de ces deux routes de transmission, et d'un probable compromis évolutif entre elles, interroge sur les potentialités de spécialisation des pathogènes et les dynamiques éco-évolutives dans de tels systèmes. Ces questions seront abordées par le biais de plusieurs modèles qui se concentreront sur différents aspects du cycle de vie, comme le mode d'infection primaire ou le mode de production des formes de survie. Nous montrerons notamment que plusieurs stratégies de transmission peuvent émerger du processus évolutif et co-exister au moyen d'un partage de la niche écologique au cours du temps.

Il s'agit d'un travail réalisé en collaboration avec Magda Castel, Frédéric Hamelin et Didier Andrivon d'Agrocampus Rennes, et Virginie Ravigné du CIRAD.

**Impact relatif des facteurs physiques et biologiques sur
la dispersion larvaire et la connectivité en Atlantique Nord-Est**
**Relative impact of biological and physical factors on
larval dispersal and connectivity in the NE Atlantic**

Sakina Ayata (Villefranche-sur-mer)

La dispersion et la connectivité influencent directement les limites biogéographiques d'aire de distribution des espèces mais aussi leurs potentialités d'expansion en réponse à des changements des conditions environnementales. Pour de nombreux organismes marins, la connectivité est principalement assurée par une phase larvaire dispersive planctonique. Dans ce contexte, le but du présent travail a été de mieux comprendre les rôles relatifs joués par les processus physiques (hydrodynamiques et hydroclimatiques) et biologiques (les traits d'histoire de vie) sur la dispersion larvaire et la connectivité dans le Golfe de Gascogne et la Manche occidentale.

Pour répondre à cette question, une approche de modélisation couplée a été mise en uvre. A l'échelle régionale du Golfe de Gascogne et de la Manche occidentale, la simulation lagrangienne de la dispersion larvaire en conditions hydroclimatiques réalistes a souligné l'importance de la variabilité saisonnière des conditions hydroclimatiques et des traits d'histoire de vie (mois de ponte, durée de vie larvaire, comportement natatoire) dans le transport larvaire et la connectivité entre populations. Ces résultats ont suggéré de possibles échanges larvaires depuis les populations côtières du Golfe de Gascogne vers celles de la Manche occidentale, i.e. à travers une zone de transition biogéographique. Ils ont aussi permis de tester plusieurs hypothèses sur les conséquences possibles du changement climatique sur la dispersion et la connectivité entre populations marines, i.e. via une période de ponte précoce et une durée de vie larvaire raccourcie.

What triggers bacterial growth?

Marie Doumic-Jauffret (Inria Rocquencourt)

Models describing the growth of cell populations have been developed based on assumptions on the stochastic mechanisms underlying growth and division at the single cell level. In particular, two different models have been widely used for decades, assuming that cell division probability depends respectively on cell age (the renewal equation) or cell size (the size-structured or growth-fragmentation equation) - or both. We confront these models with data on *E. coli* single cells growth, and develop a new estimation methodology, based on nonparametric functional testing within the PDE models, in order to test the hypothesis of an age-dependent versus size-dependent division rate. We conclude that in *E. Coli*, the division is controlled by a size-sensing rather than timing mechanism.

This work was done in collaboration with M; Hoffmann, P. Reynaud-Bouret, V. Rivoirard, N. Krell and L. Robert.

Statistical and computational challenges for population- based segmentation of copy-number profiles

Franck Picard (Lyon)

Genes copy number is tightly regulated : two copies of each gene are generally present in diploid genomes, and deviations from this reference can cause massive disorders. Chromosomal aberrations range from massive rearrangements like in late stages of cancers, to point deletions/insertions, and assessing the genome-wide copy number profiles of populations has become a central task in cancer genomics and human genetics. The microarray technology has been applied to the measurement of genome-wide copy numbers is 2001, and this technology is now used in routine on groups of patients. The statistical task associated with the analysis of such data is to detect abrupt changes along the genome that correspond to gene copy number imbalances with respect to a reference genome. Segmentation has been a successful strategy : it relies on a Gaussian regression model whose mean parameter changes abruptly at unknown coordinates along the genome. This model can be enriched to account for different states of genomic regions that can be amplified/normal or deleted for instance. These models are particularly efficient thanks to the Dynamic Programming algorithm that can be used to compute the best breaks position according to a least- square criterion. However, the quadratic algorithmic complexity of DP has limited their use on high-density arrays or next generation sequencing data. This complexity issue is particularly critical for the joint segmentation of many profiles. In this presentation we will introduce segmentation models and the application of dynamic programming to the associated estimation framework. Then we will present a population-based model for segmentation as well as its associated computational challenges that we solve by developing an at worst linear DP algorithm for segmentation, and by providing a parallel version of the algorithm for population-based data.

This is a joint work with Guillem Rigail (Laboratoire Statistique et Génome, UMR CNRS 8071, USC INRA Université d'Evry, F-91037 Evry, France), et V. Miele (Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, UMR CNRS 5558 Université Lyon 1, F-69622, Villeurbanne, France).

Population genomics and complex traits in yeast

Gianni Liti (Nice)

Natural variation offers a powerful approach for assigning function to DNA sequence - a pressing challenge in the age of high throughput sequencing technologies. In the past decade, we assembled a large collection of *Saccharomyces* strains and characterised this set of strains at the genomic and phenotypic levels. Furthermore, we generated an artificially outbred population of *S. cerevisiae* segregants that capture the majority of the genetic and phenotypic diversity in the species. Here, I present these studies together with a new approach to accurately map trait loci using artificial selection that can be applied to other genetic systems. These methods and resources provide a framework for powerful and high-resolution genetic analysis of yeast phenotypes, and serves as a test bed for testing avenues to attack human complex traits.

To be announced
Patrick Coquillard (INRA Sophia-Antipolis)

Développement, Organes, Plantes

Modeling epithelial sealing

Luis Almeida (Paris 6)

**From RNA regulation to axon morphogenesis : combining genetics,
biochemistry, live-imaging and image processing**

Florence Besse (iBV, Nice)

My lab is interested in understanding how neuronal morphogenesis is controlled at the post-transcriptional level during brain maturation. We are combining different approaches (including genetics, biochemistry, live-imaging) to identify new RNA binding proteins controlling axon morphogenesis and to characterize their function, dynamic behavior and targets in vivo. In the context of the Morpheme team, we are also interested in developing new methods to analyze and compare the morphology of mature axon trees, and to characterize and model the properties of developing axon growth.

La vulnérabilité à la cavitation: un trait majeur du fonctionnement hydrique des plantes

Annemiek Cornelissen (Paris 7)

Aurelia Aurita, a jellyfish has a simple branched gastrovascular pattern, a network of canals that distributes nutrients throughout the jellyfish. We aim to understand if mechanical self-organized processes are involved in the morphogenesis of the canals of the gastrovascular system.

The canals grow in a monolayer membrane of cells: the endoderm. The initial pattern shows a circular canal at the rim of the jellyfish umbrella off which branch radial canals that are connected to the stomachs at the centre. New canals sprout from the circular canal halfway between two already existing radial canals. The new sprout further grows deterministically in the direction of the youngest already existing radial canal to which it will connect.

Microscopy observations (transmission electron and differential interference contrast microscopy) show that canals grow through differentiation of endodermal cells into canal cells. The canals and endoderm are surrounded by an extracellular matrix which is a soft viscoelastic structure, as measured by passive microrheology techniques (Gambini et al Biophys J. 2012). These structures are constrained by periodical compressive muscular contractions. These contractions squeeze the older vessels more than the younger vessels with a compliance of 15.6 2.9 % (n = 12) for the older vessels vs 8.8 2.6 % (n=9) for the younger vessels.

We developed a finite element model (Comsol) which reveals that compressive stress in the endoderm induced by muscular contractions is enhanced at the tip of the sprout. Furthermore, due to the asymmetric compliance of the vessels (young versus old) the compressive stress in the endoderm is higher on the side of the younger vessel.

We speculate that a high compressive constraint promotes differentiation of endodermal cells into canal cells. Together with the asymmetrical compliance of young vs old canals that determined the stress distribution in the endoderm, the typical pattern of the canals of the gastrovascular system in the jellyfish, *Aurelia aurita* can be explained.

La vulnérabilité à la cavitation: un trait majeur du fonctionnement hydrique des plantes

Hervé Cochard (Clermont-Ferrand)

Sous l'écorce de chaque arbre bat un ingénieux système vasculaire qui transporte tous les jours des centaines de litres d'eau vers l'atmosphère. Ce système hydraulique repose sur un mécanisme unique mais très instable car sans cesse soumis aux contraintes de l'environnement. Le talon d'Achille de ce système sous tension est celui d'un risque d'embolie vasculaire lié à un processus de cavitation. La résistance à la cavitation est un trait remarquablement variable entre les espèces et il est démontré que la plupart des arbres, même ceux des forêts tropicales, fonctionnent à la limite du point de rupture de ce système hydraulique, ce qui les rend particulièrement vulnérables à la sécheresse. L'exposé portera sur un certain nombre d'avancées récentes obtenues sur la compréhension du mécanisme de la cavitation, sa variabilité génétique, ainsi que sur les conséquences physiologiques et les implications écologiques de ce trait. Il illustrera également le fait que les connaissances sur les mécanismes physiques sous-jacents à ce fonctionnement hydraulique ne sont que très partielles, ce qui constitue des verrous actuels à la progression de cette thématique de recherche.

Interactions between plants, *Phytophthora* and rhizospheric microbiota
Eric Galiana (Sophia Agrobiotech)

Oomycetes of the genus *Phytophthora* is a group of eukaryotic and filamentous microorganisms which includes among the most devastating plant pathogens, causing diseases in natural ecosystems and in numerous economically important crops. Different types of biotic interactions are essential to the outcome of the disease. At first, a molecular dialogue between a *Phytophthora* species and a host plant determines the ability of the plant to mobilize its defenses, and *in fine* the susceptibility or the resistance to disease. This dialogue takes place during adhesion, germination and penetration. The adhesion follows a multifaceted phenomenon combining migration and attraction. A flagellated zoospore released from a sporangium, perceives both the surface charge of plant tissue, and chemotactic signals emitted by the host. Germination occurs after encystment (loss of flagella and cell wall elaboration) and production of a polarized germ tube which perceives physical signals such as hardness and polar or hydrophobic nature of the plant surface. In response to these stimuli, the cyst secretes, at its end, mucilaginous substances critical for adhesion. The penetration occurs through natural surface openings (stomata), wounding or through perforation of plant tissue. In this last case, the germ tube tip undergoes a cellular differentiation to form a specialized infection structure, the appressorium whose function in the breakdown of plant cuticle by means of a mechanical force has been clearly characterized for other filamentous pathogens. The *Phytophthora-Phytophthora* interaction is also important for the disease. Motile zoospores perceive attractants from cysts which have been previously immobilized on the host surface. The attraction leads to irreversible adsorption of zoospores and to the formation of a biofilm. The biofilm may serve as a reservoir for pathogenic microorganisms, as protecting niche against host defenses or as structure for infecting populations. Third, the interaction between *Phytophthora* and the rhizospheric microbiota operates as a driving force of natural selection pathogenesis and influences distribution and density of the inoculum. Within the microbiota, species may act as suppressors or disseminators of the disease. The aim of the presentation will be to correlate some knowledge about the cellular and molecular mechanisms involved in each of the three types of interactions with mathematical statements and physical phenomena (adhesion and bioconvection, penetration and turgor pressure, for example).

Modélisation de l'écoulement de l'air dans l'appareil respiratoire : des problèmes de stabilité numérique

Justine Fouchet-Incaux (Orsay)

On cherche à décrire l'écoulement de l'air dans l'appareil respiratoire humain. La géométrie de l'arbre est complexe : il s'agit d'un arbre essentiellement dichotomique à environ 23 générations. Différentes échelles et différents régimes d'écoulement sont présents. De plus, les techniques d'imagerie médicale et de segmentation permettent pour l'instant de générer des maillages jusqu'à la sixième génération seulement.

On cherche donc à réduire le domaine de calcul en modélisant les écoulements au delà de la génération 6 à l'aide de modèles réduits : grâce à une analogie avec un réseau électrique, on simplifie les équations vérifiées dans la partie inférieure de l'arbre en un modèle réduit 0D qu'on fait interagir avec la partie supérieure 3D grâce à des conditions aux limites naturelles non locales. Dans la partie supérieure, on suppose que la vitesse u du fluide et sa pression p vérifient les équations de Navier-Stokes incompressible. L'ensemble du système est dirigé par une pression, qui correspond à l'action du diaphragme lors d'un cycle respiratoire.

Nous verrons que ces conditions aux limites en pression engendrent un certains nombres d'instabilités numériques qu'il convient de savoir dompter afin de pouvoir simuler un cycle respiratoire. Pour finir, nous expliquerons comment le modèle est confronté à des données physiologiques afin d'être validé.

Annuaire électronique des orateurs

Luis ALMEIDA	luis@ann.jussieu.fr
Sakina-Dorothe AYATA	Sakina.Ayata@Normalesup.org
Jacques BARHANIN	Jacques.Barhanin@unice.fr
Florence BESSE	besse@unice.fr
Serena BRADDE	serena.bradde@gmail.com
Vincent CALVEZ	vincent.calvez@ens-lyon.fr
Antonio CELANI	celani@pasteur.fr
Herv COCHARD	Herve.Cochard@clermont.inra.fr
Patrick COQUILLARD	patrick.coquillard@unice.fr
Annemiek CORNELISSEN	annemiek.cornelissen@univ-paris-diderot.fr
Georges DEBREGEAS	gdebreges@gmail.com
Marie DOUMIC	marie.doumic@inria.fr
Guillaume DRIN	drin@ipmc.cnrs.fr
Olivier FAUGERAS	olivier.faugeras@inria.fr
Justine FOUCHET-INCAUX	Justine.Fouchet-Incaux@math.u-psud.fr
Eric GALIANA	Eric.Galiana@sophia.inra.fr
Nelly HENRY	nelly.henry@upmc.fr
Rgis LAMBERT	regis.lambert@snv.jussieu.fr
Martin LENZ	martin.lenz@u-psud.fr
Gianni LITI	Gianni.Liti@unice.fr
Ludovic MAILLERET	ludovic.mailleret@sophia.inra.fr
Franck PICARD	franck.picard@univ-lyon1.fr
Marco POLIN	mp505@cam.ac.uk
Pierre-Henri PUECH	pierre-henri.puech@inserm.fr
Cyril RAUCH	Cyril.Rauch@nottingham.ac.uk
Herv RIGNEAULT	herve.rigneault@fresnel.fr
Daniel RIVELINE	riveline@unistra.fr
Michle STUDER	Michele.STUDER@unice.fr
Christine TULEAU-MALOT	malot@unice.fr
Ellen VAN OBERGHEN-SCHILLING	Ellen.VAN-OBBERGHEN@unice.fr

Annuaire électronique des participants

anthony bordg	bordg@unice.fr
Patrick Cassam-Chena	cassam@unice.fr
Simona Catozzi	simona.catozzi@inln.cnrs.fr
Didier Clamond	didier.clamond@gmail.com
Cline Cohen	celine.cohen@unice.fr
Francine DIENER	diener@unice.fr
Ghjuvan Grimaud	gm.grimaud@gmail.com
tayeb Hemaizia	h2tayeb@gmail.com
Jean-Olivier Irisson	irisson@normalesup.org
Thomas Laloe	laloe@unice.fr
Dominique Lanzetta	lanzetta@unice.fr
Mathieu Pellegrin	mathieu.pellegrin@unice.fr
Samir RACHIDI	samir.rachidi@respinnovation.com
Magali Ribot	ribot@unice.fr
Sbastien Schaub	schaub@unice.fr
Jacques-Alexandre Sepulchre	jacques-alexandre.sepulchre@inln.cnrs.fr
Nathalie Vigier	nathalie.vigier@obs-vlfr.fr
Jerome Wong Ng	jeromewongng@gmail.com

Annuaire électronique des organisateurs

Mederic ARGENTINA	Mederic.ARGENTINA@unice.fr
Robert ARKOWITZ	Robert.ARKOWITZ@unice.fr
Yann BOURET	yann.bouret@unice.fr
Laurent COUNILLON	Laurent.COUNILLON@unice.fr
Angelique GUITARD	Angelique.GUITARD@unice.fr
Benjamin MAUROY	Benjamin.MAUROY@unice.fr
Xavier NOBLIN	xavier.noblin@unice.fr
Patricia REYNAUD-BOURET	Patricia.REYNAUD-BOURET@unice.fr
Agnese SEMINARA	agnese.seminara@unice.fr