

LIRiS

UMR 5205 CNRS

Rapport d'activité 2009-2014 Équipe Beagle

Laboratoire d'InfoRmatique
en Image et Systèmes d'information



INSA



UNIVERSITÉ
LUMIÈRE
LYON 2



Table des matières

I	Bilan de l'équipe Beagle	3
E10	Équipe Beagle	5
E10.1	Présentation de l'équipe	5
E10.1.1	Positionnement et objectifs scientifiques	7
E10.1.2	Organisation et vie de l'équipe	7
E10.1.3	Faits marquants en synthèse du bilan	8
E10.2	Réalisations de l'équipe (du 01/01/2009 au 30/06/2014)	9
E10.2.1	Thème « évolution expérimentale <i>in silico</i> »	9
E10.2.2	Thème « biologie cellulaire computationnelle »	10
E10.2.3	Rayonnement et attractivité académiques	10
E10.2.4	Interactions avec l'environnement social, économique et culturel	12
E10.3	Implication de l'équipe dans la formation par la recherche	13
E10.3.1	Jury de thèse et d'HDR	13
E10.3.2	Participation à des réseaux de formation nationaux ou internationaux	13
E10.4	Stratégie et perspectives scientifiques pour le futur quinquennal	13
E10.4.1	Auto-analyse sur la période de référence	13
E10.4.2	Projet scientifique	14
E10.5	Publications majeures (du 01/01/2009 au 30/06/2014)	15
E10.6	Publications (du 01/01/2009 au 30/06/2014)	16
E10.6.1	Revue internationale sélective avec comité de lecture	16
E10.6.2	Autres revues internationales avec comité de lecture	18
E10.6.3	Autres revues nationales avec comité de lecture	18
E10.6.4	Conférences internationales sélectives avec comité de lecture et actes	18
E10.6.5	Autres conférences internationales avec comité de lecture et actes	19
E10.6.6	Conférences nationales sélectives avec comité de lecture et actes	19
E10.6.7	Autres conférences nationales avec comité de lecture et acte	19
E10.6.8	Conférences invité	20
E10.6.9	Autres conférences	20
E10.6.10	Chapitres dans ouvrages	20
E10.6.11	Thèses de doctorat	20
II	Annexes	23
A1	Documents relatifs à l'équipe Beagle	25
	Fiche synthétique Beagle	25
	Fiche synthétique Beagle (en anglais)	31
	Contrats de l'équipe Beagle	37

Première partie

Bilan de l'équipe Beagle

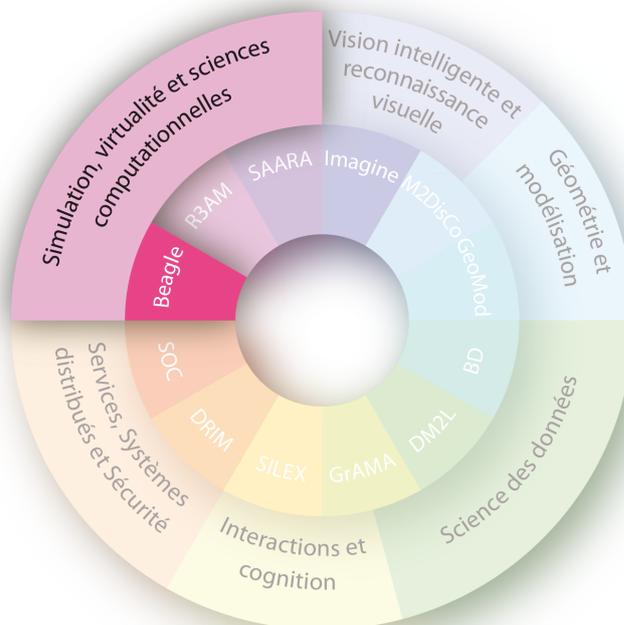
E10

Équipe Beagle

E10.1 Présentation de l'équipe

Nom : Artificial Evolution and Computational Biology
Acronyme : Beagle
Responsable : Guillaume BESLON
Responsable adjoint : Hugues BERRY
URL : <http://liris.cnrs.fr/beagle>

Mots-clés : *Biologie Computationnelle, Modélisation, Biologie Cellulaire, Évolution, Biologie des Systèmes.*



1 PU, 1 DR, 2 MCF, 2 PostDoc et ATER, 5 doctorants	
Prénom et NOM	Statut
Guillaume BESLON	PU
Hugues BERRY	DR
Carole KNIBBE	MCF
Christophe RIGOTTI	MCF HDR 50%
Sam MEYER	PDoc
Maurizio DA PITTA	PDoc
Bérénice BATUT	Doctorant
Jules LALOUETTE	Doctorant
Iliya PROKIN	Doctorant
Charles ROCABERT	Doctorant
Yoram VADEE LE BRUN	Doctorant

1 recrutement	
Prénom et NOM	Mouvement
Hugues BERRY	CR INRIA 2009

7 thèses		
Prénom et NOM	Type	Année
Yolanda SANCHEZ-DEHESA	Thèse	2006/2009
Antoine COULON	Thèse	2006/2010
David P. PARSON	Thèse	2008/2011
Bertrand CARE	Thèse	2009/2012
Anne-Sophie COQUEL	Thèse	2009/2012
Stephan FISCHER	Thèse	2010/2013
Gaël KANEKO	Thèse	2009/2013

1 ancien Post-Doctorant	
Prénom et NOM	Dates
Pierre GABRIEL	sept 2011/août 2012 (financement ANR - projet PagDeg)

1 chercheur invité		
Prénom et NOM	Type	Année
Sergei FEDOTOV	Univ Manchester, UK	6 semaines, 2013. INRIA

E10.1.1 Positionnement et objectifs scientifiques

L'équipe Beagle s'est constituée en parallèle du processus de création de l'Équipe-Projet Commune INRIA-INSA de Lyon-Université Lyon 1 Beagle, initialement créée comme équipe-centre par l'INRIA Grenoble Rhône-Alpes en 2010 puis comme Équipe Projet Commune (EPC) par l'INRIA en janvier 2013. Dans ce document, « Beagle » désigne l'équipe LIRIS tandis que « EPC Beagle » désigne l'Équipe Projet Commune. Tous les éléments mentionnés ici correspondent aux activités impliquant directement les membres de Beagle ; l'activité de l'EPC Beagle est décrite dans les rapports d'activités annuels et le rapport d'évaluation INRIA 2013. Outre les membres de l'équipe Beagle du LIRIS, l'EPC Beagle compte trois autres membres permanents : E. Tannier, CR1 INRIA au Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive (LBBE), H. Soula, Maître de Conférences INSA de Lyon (département Biosciences), membre de l'unité INSERM de Cardiologie, Métabolisme, Nutrition et Diabète (CARMEN) et C. Lothe, assistante d'équipe. Par ailleurs, plusieurs personnels contractuels INRIA appartiennent à l'EPC Beagle sans appartenir formellement au LIRIS : P. Gabriel, post-doctorant (2010-2011), M. Da Pittà, post-doctorant (2013-2017), M. Vangkeosay, ingénieur junior (2012-2014) et D. P. Parsons (ingénieur sénior SED affecté à 50% sur les projets de l'équipe).

Devant la complexité de la démarche de création d'une Équipe-Projet INRIA au sein d'une UMR CNRS, nous avons choisi de ne pas faire évoluer les contours de l'équipe avant l'aboutissement du processus. C'est pourquoi les effectifs permanents n'ont pas changé sur la période de référence, ce qui n'a pas empêché la reconnaissance de l'équipe par ses tutelles puisque G. Beslon a été promu Professeur des Universités (2^{ème} classe) en 2009 puis 1^{ère} classe en 2013 tandis que H. Berry, CR1 INRIA arrivé en mutation en 2009 a été promu DR2 en 2013. Suite à la création de l'EPC Beagle, un maître de conférences a été recruté dans l'équipe (recrutement prévu pour septembre 2014).

L'équipe Beagle – Évolution Artificielle et Biologie Computationnelle – se positionne à l'interface des sciences du vivant et des sciences de l'information avec comme objectif d'apporter de nouveaux résultats en biologie par le biais de la modélisation computationnelle. En d'autres termes, nous construisons des modèles et nous les explorons afin de comprendre les systèmes vivants. L'équipe entretient donc des liens privilégiés avec la biologie et les sciences du vivant, au travers de collaborations académiques mais aussi *via* l'EPC Beagle dont deux membres proviennent de laboratoires de biologie.

De par ses objectifs et sa stratégie scientifiques, l'équipe Beagle est intrinsèquement pluridisciplinaire : nous développons des formalismes informatiques et mathématiques, des logiciels, des outils d'analyse, et les appliquons à la modélisation de systèmes biologiques. Notre objectif est donc de nous positionner à l'interface des deux disciplines : nous ne souhaitons pas être des informaticiens développant des outils au service de la biologie, ni des biologistes exploitant des outils développés par l'informatique mais bien constituer une « zone d'échange » entre ces deux disciplines. Nous pensons en effet que l'interdisciplinarité n'est pas seulement une affaire de collaborations entre équipes mais qu'elle doit aussi s'incarner à l'échelle de l'équipe, voire du chercheur. C'est pourquoi l'équipe et ses membres cherchent systématiquement à développer une double expertise et, en particulier, à maîtriser parfaitement les questions biologiques abordées. De ce fait, et contrairement à la plupart des équipes de bioinformatique qui se spécialisent sur une technique ou une méthode et l'appliquent à une variété de questionnements biologiques, nous nous positionnons sur un petit nombre de questions biologiques mais utilisons un large panel d'outils (modélisation individu-centrée, évolution artificielle, réaction-diffusion, modélisation discrète et continue, etc.). En effet, le temps et l'énergie nécessaires à l'acquisition (et au maintien) d'une expertise suffisante pour aborder directement un questionnement scientifique en sciences du vivant sont tels qu'il serait illusoire de vouloir aborder trop de questions en parallèle. L'équipe s'est donc spécialisée sur la cellule, brique de base du vivant et nos deux questions sont (1) comment la physique et l'organisation spatiale de la cellule contraignent-elles son fonctionnement et (2) comment l'histoire évolutive contraint-elle l'information stockée dans la cellule, aussi bien à l'échelle du génome que du transcriptome, du métabolisme ou du phénotype. On le voit, au delà de la différence d'échelle entre ces deux questionnements, ils s'unifient dans la volonté d'aborder l'objet biologique comme un objet contraint (par sa physique ou par son histoire) plutôt que comme un objet fonctionnel (comme le considèrent classiquement les biologistes). Cette unité se retrouve d'ailleurs dans le projet à long terme de l'équipe qui consiste à rechercher comment ces deux types de contraintes interagissent.

E10.1.2 Organisation et vie de l'équipe

Depuis sa création, l'équipe Beagle a fait le choix d'une très forte unité géographique. Cette unité géographique nous a d'abord conduit à nous regrouper au sein du bâtiment Blaise Pascal de l'INSA de Lyon puis, lors de l'ouverture de l'antenne INRIA de Lyon La Doua en juin 2011, l'ensemble de l'équipe a déménagé

dans ces nouveaux locaux où nous partageons un plateau de 500 m² avec l'équipe INRIA Dracula. Enfin, un deuxième déménagement a eu lieu en juin 2014. L'antenne INRIA dispose désormais de 800 m², offrant ainsi aux équipes les moyens de leur expansion.

Du fait de sa petite taille et de son unité géographique, l'organisation interne de l'équipe est relativement simple. Elle repose essentiellement sur quatre piliers :

- Le responsable et le responsable-adjoint (G. Beslon et H. Berry) qui assurent l'essentiel des tâches administratives et de gestion. Tous les membres permanents de l'équipe sont conviés à un entretien annuel avec le responsable d'équipe. En outre, G. Beslon et H. Berry arbitrent les différents choix, généralement après consultation de l'ensemble de l'équipe.
- Le secrétariat d'équipe. La présence permanente d'une assistante (C. Lothe – partagée avec l'équipe Dracula) permet d'assurer un suivi des aspects administratifs, déchargeant les membres de l'équipe d'une large partie du travail non-scientifique.
- Les réunions hebdomadaires. L'ensemble de l'équipe se réunit une fois par semaine pour une réunion de deux heures dédiée pour 25% aux questions administratives et pour 75% aux questions scientifiques afin d'assurer les échanges au sein de l'équipe.
- Les séminaires mensuels, organisés conjointement avec l'équipe Dracula, au cours desquels des scientifiques européens en biomathématique ou bioinformatique sont invités à présenter leurs travaux.

Enfin, sur le plan purement scientifique, l'équipe se caractérise par une politique de publication ambitieuse dans des journaux et des conférences de rang A en ciblant prioritairement des journaux de biologie (ou, du moins, des journaux lus par les biologistes), visant ainsi à diffuser nos résultats dans la communauté pour laquelle ils sont le plus utiles. Ces principes généraux ne nous interdisent évidemment pas de publier dans des conférences d'informatique ou dans des conférences de biologie (moins reconnues et généralement non référencées) mais dans ce cas, l'objectif n'est pas pour nous de diffuser des résultats marquants mais plus de constituer notre réseau ou de rechercher des collaborations.

Recherche académique	Interactions avec l'environnement	Appui à la recherche	Formation par la recherche
40%	10%	30%	20%

Tableau E10.1 – Profil d'activités de l'équipe Beagle

Profil d'activités Le profil de l'équipe Beagle est essentiellement centré autour de la recherche académique (activités de recherche, programmes académiques, etc.) avec une forte implication dans l'appui à la recherche par le biais de nos participations au Comité National de la Recherche Scientifique (CoNRS, Section 6 et CID 51), à la Commission d'Évaluation INRIA et au Conseil Scientifique de l'INSA de Lyon. Les interactions avec l'environnement sont relativement limitées du fait de notre positionnement en biologie théorique. Néanmoins, il convient de mentionner les interactions interdisciplinaires soutenues – entrant ici dans le cadre de la recherche académique – en particulier avec des équipes de biologie expérimentale.

E10.1.3 Faits marquants en synthèse du bilan

Structurellement, le fait le plus marquant de la période est l'aboutissement du processus de création de l'EPC Beagle en janvier 2013. Cette création fait suite à un processus d'expertise scientifique mené par trois experts internationaux courant 2012. Le hasard du calendrier d'évaluation du thème « bioinformatique et biologie computationnelle » de l'INRIA fait que l'EPC a été évaluée dès octobre 2013 (et pour la période 2010-2013 durant laquelle nous avons reçu un financement INRIA). Cette évaluation a conduit à la proposition de renouvellement de l'équipe-projet suite à des commentaires très positifs des évaluateurs. Ces commentaires nous ont servi de base pour l'analyse SWOT de l'équipe (voir section E10.4.1).

Scientifiquement, nous retiendrons les faits suivants pour chacun des deux thèmes de recherche de l'équipe.

- Pour le thème « évolution expérimentale *in silico* », la période a vu la naissance et le développement d'une collaboration avec l'équipe d'évolution expérimentale *in vivo* dirigée par D. Schneider au LAPM (Grenoble). Cette collaboration nous permet d'établir un parallèle direct entre nos modèles computationnels et leurs équivalents biologiques « réels ». Ce partenariat, initié dans le cadre d'un projet

du RTRA Finovi, a conduit à deux publications communes (dont un article dans *Nature Reviews Microbiology* [Beagle-RIS-HKBS12]) et, surtout, au montage du projet FP7 EvoEvo porté par l'équipe Beagle. L'intensification de ce partenariat est au cœur du projet de l'équipe pour ce thème pour le prochain quinquennal (dépôt d'un projet d'ITN Marie Curie, d'un projet de Laboratoire International Associé commun, échange d'étudiants).

- Pour le thème « biologie cellulaire computationnelle » la période a été marquée par un engagement très fort avec plusieurs équipes de biologie expérimentale (O. Gandrillon, CGPhiMC, Lyon ; A. Lindner, Institut Cochin, Paris ; L. Venance, Collège de France, Paris ; Y. Hanein, Tel Aviv Univ, Israel). Ces collaborations ont été développées dans le cadre de financements ANR, INRIA ou internationaux et donné lieu à des publications parmi les meilleurs journaux de biologie (tels que BMC Biology [Beagle-RIS-VKC⁺13] ou PLoS Computational Biology [Beagle-RIS-MB14, Beagle-RIS-CJP⁺13, Beagle-RIS-NPBD12, Beagle-RIS-DVBB11]). D'autre part elles ont permis le co-encadrement de doctorants (A. Coulon, A.-S. Coquel, G. Kaneko) pour des travaux couplant biologie expérimentale et modélisation informatique [Beagle-RIS-VKC⁺13, Beagle-RIS-CGB10].

E10.2 Réalisations de l'équipe (du 01/01/2009 au 30/06/2014)

E10.2.1 Thème « évolution expérimentale in silico »

L'évolution expérimentale *in silico* est un champ de recherche récent dans lequel des algorithmes évolutifs sont utilisés comme modèles pour étudier le processus évolutif indépendamment des spécificités de tel ou tel organisme vivant [Beagle-RIS-HKBS12]. En d'autres termes, il s'agit de simuler l'évolution d'organismes virtuels afin de mettre à jour les lois générales de l'évolution darwinienne. Dans ce contexte, nous développons la plateforme de simulation *aevol*¹. Celle-ci est particulièrement dédiée à l'étude des mécanismes de sélection dits « indirects » (sélection pour la variabilité, la robustesse et l'évolvabilité) en lien avec les mécanismes de réarrangement chromosomique. Le développement de la plateforme a été initié en 2003 et nous avons obtenu des résultats majeurs en 2006-2007 en montrant que la taille des génomes était bornée par les taux de réarrangement chromosomique. Sur la période 2009-2014, nous avons étendu ces résultats à des situations plus complexes :

Extension aux mécanismes de réarrangement homologue. Nos résultats préliminaires étaient limités par l'absence de deux mécanismes clés de l'évolution, le transfert horizontal et la recombinaison homologue. Dans le cadre de la thèse de D. P. Parsons, nous avons introduit ces deux mécanismes dans le modèle et vérifié que nos résultats restaient valides [Beagle-CIS-PKB11, Beagle-CIS-PKB12].

Re-mathématisation du modèle. Afin de généraliser nos résultats, nous avons entrepris une démarche de « re-mathématisation » du modèle (thèse de S. Fischer et collaboration avec S. Bernard, ICJ/Dracula). Cela nous a permis de proposer un mécanisme générique, indépendant du cadre computationnel spécifique de *aevol*. Nous avons ainsi pu mettre en évidence un mécanisme d'« error threshold » bornant la taille totale des génomes, ce qui pourrait expliquer les grandes disparités de tailles observées chez les organismes vivants [Beagle-RIS-FBBK14].

R-*aevol* et complexité des mécanismes de transcription. Nous avons développé une extension de *aevol* incluant la régulation génique (modèle R-*aevol*, développé dans le cadre de la thèse de Y. Sanchez-Dehesa). Ce modèle nous a permis de montrer que l'évolution des réseaux de gènes suit des règles de complexité similaires à celles mises en évidence sur les génomes [Beagle-RIS-BPS⁺10, Beagle-RIS-BPP⁺10]. Parallèlement, nous avons pu montrer que la fréquence des co-transcriptions (opérons) était inversement proportionnelle à la taille des génomes [Beagle-CIS-PKB10]. Un phénomène ultérieurement observé chez les bactéries réelles.

Évolution réductrice. De nombreuses espèces bactériennes ont connu des épisodes de forte réduction de leurs génomes. Cependant, l'origine de ces dynamiques réductrices est mal connue. En collaboration avec le Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive (LBBE, Lyon), dans le cadre de la thèse de Melle B. Batut, nous avons publié une revue dans *Nature Reviews Microbiology* [Beagle-RIS-BKMD14] et entrepris une campagne systématique de simulation des différentes hypothèses proposées pour expliquer l'évolution réductrice de la bactérie *P. Marinus* [Beagle-CIS-BPF⁺13].

1. <http://www.aevol.fr>

E10.2.2 Thème « biologie cellulaire computationnelle »

La signalisation cellulaire est un processus complexe par lequel l'information perçue par une cellule sur sa membrane plasmique remonte jusqu'aux mécanismes de régulation et déclenche une réponse. Ce processus est souvent modélisé à l'aide d'équations différentielles, ce qui n'est valide que sous certaines hypothèses dites de « champ moyen ». Or, celles-ci sont loin d'être satisfaites puisque les molécules impliquées dans la signalisation sont souvent en faible concentration, qui plus est dans un milieu cellulaire inhomogène, encombré et mal mélangé. L'objectif du thème « biologie cellulaire computationnelle » est de proposer des modèles permettant d'appréhender la complexité réelle du milieu cellulaire et d'étudier l'impact des mécanismes spatiaux (co-localisation de récepteurs, diffusion non-homogène, encombrement) sur la signalisation. Une de nos hypothèses de travail est en effet que la cellule peut exploiter ces propriétés spatiales pour réguler les processus de signalisation et de décision aux échelles moléculaires, cellulaires et pluricellulaires. Dans ce domaine nous avons obtenu plusieurs résultats importants :

Stochasticité de l'expression génique. Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe d'O. Gandrillon (CGPhiMC), nous étudions depuis plusieurs années le processus d'expression des gènes et, en particulier, sa nature stochastique. Nous avons obtenu deux résultats importants : nous avons montré que la complexité du mécanisme d'initiation de la transcription pouvait créer des dynamiques lentes et quasi-déterministes, même dans un contexte moléculaire stochastique [Beagle-RIS-CGB10]. Nous avons ensuite montré que l'activité transcriptionnelle était liée à l'état du voisinage chromatinien, ce qui nous a ensuite permis d'estimer les paramètres de la dynamique chromatinienne. Nous avons ainsi montré que celle-ci fonctionne par bouffées d'activité séparées par de longues périodes silencieuses [Beagle-RIS-VKC+13].

Dynamique spatiale intracellulaire. Les processus de diffusion intracellulaires sont contraints par le milieu qui est très compartimenté et inhomogène. Nous avons pu montrer que ces propriétés influencent fortement la dynamique cellulaire. Nous avons ainsi montré que les contraintes imposées par le chromosome bactérien sur les mécanismes de diffusion pouvaient expliquer les mécanismes de vieillissement récemment découverts chez *E. coli* [Beagle-RIS-CJP+13]. Parallèlement nous avons montré que l'inhomogénéité de diffusion pouvait créer des zones de surconcentration de protéines membranaire et ainsi modifier la réponse de la cellule à un signal chimique [Beagle-RIS-SCB12, Beagle-RIS-CS13]. Par la suite, nous avons pu montrer que différentes sources d'inhomogénéité pouvaient entraîner des propriétés dynamiques très différentes, constituant ainsi autant de leviers par lesquels la cellule peut réguler son activité [Beagle-RIS-SCBB13, Beagle-RIS-BC14, Beagle-RIS-SCBB14].

Dynamique spatiale extracellulaire. Les mécanismes étudiés à l'échelle intracellulaire peuvent aussi être actifs à l'échelle pluricellulaire. Ainsi les cellules neurales exploitent simultanément différents mécanismes de signalisation électriques et chimiques couplés dans le réseau cellulaire. Dans le cadre de la thèse de J. Lalouette et du post-doctorat de M. Da Pittà, nous étudions en particulier la propagation d'ondes calciques dans le réseau de cellules gliales. Cela nous a permis de proposer des hypothèses de régulation de l'activité neurale par l'intermédiaire de la glie [Beagle-RIS-DVBB11, Beagle-RIS-LDBB14]. Dans le même ordre d'idée, nous avons étudié les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de la plasticité synaptique dans les neurones [Beagle-RIS-CBS11, Beagle-RIS-NPBD12, Beagle-RIS-NCBD13]. Cette étude nous a permis de proposer plusieurs mécanismes de régulation et d'auto-adaptation de la plasticité synaptique en lien avec un partenariat avec l'équipe de L. Venance au Collège de France.

E10.2.3 Rayonnement et attractivité académiques

Participation à des projets de recherche collaboratifs

Nous ne mentionnons ici que les projets correspondant à un financement de plus de 100 000€. En dehors du projet Stochagene, tous les projets cités ci-dessous sont gérés par l'INRIA. De ce fait, ils ne sont pas comptabilisés dans les indicateurs du laboratoire car l'INRIA n'est pas tutelle directe du LIRIS.

Projets internationaux

EvoEvo (Evolution of Evolution) : projet FP7 (2013-2016), appel EVLIT. Porteur : G. Beslon (Beagle).
Montant du financement : 2 600 000€².

2. <http://www.evoevo.eu>

Neuron-Astro-Nets : Marie-Curie International Outgoing Fellowship (2013-2017). Porteur : H. Berry (Beagle).
Montant du financement : 270 000€.

Astrocytic regulation of neuronal network activity : France- Israel Research Networks Program (2012-2013). Porteur : H. Berry (Beagle). Montant du financement : 160 000€.

Projets nationaux

PagDeg (Causes and consequences of protein aggregation in cell degeneration) : Projet ANR PIRIBIO (2009-2012). Porteur : A. Lindner (INSERM U1001, Paris). Montant du financement : 450 000€.

Stochagene (Stochasticity in Gene Expression) : Projet ANR blanc (2011-2015). Porteur : O. Gandrillon (CGphiMC, Lyon). Montant du financement : 466 000€.

ColAge (Aging of E. coli) : Action d'envergure INRIA (2008-2012). Porteur : H. Berry (Beagle). Montant du financement : 620 000€.

MultiPop : Action de Développement Technologique INRIA (2012-2014). Porteur : H. Berry (Beagle). Montant du financement : 200 000€.

Aevol : Action de Développement Technologique INRIA (2014-2016). Porteur : C. Knibbe (Beagle). Montant du financement : 200 000€.

Collaborations suivies avec d'autres laboratoires nationaux et internationaux

À travers l'EPC Beagle nous entretenons des liens privilégiés avec le **LBBE** (UMR CNRS 5559, Laboratoire de Biologie et Biométrie Évolutive) et **Carmen** (UMR INSERM U1060, Cardiologie Métabolisme Nutrition et Diabète). En effet, deux chercheurs de l'EPC Beagle appartiennent à ces laboratoires. Sur la période 2009-2014 deux thèses et plusieurs masters ont été co-encadrés avec ces deux laboratoires. En région Rhône-Alpes, nous entretenons des liens forts avec deux autres laboratoires de biologie : le **LAPM** (UMR CNRS 5163, Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Microorganismes, Grenoble), et le **CGPhiMC** (UMR CNRS 5534, Centre de Génétique et de Physiologie Moléculaire et Cellulaire, Lyon). Deux thèses ont été co-encadrées avec O. Gandrillon (CGPhiMC, équipe BM2A). Enfin, toujours en Rhône-Alpes, nous collaborons de plus en plus étroitement avec l'**Institut Camille Jordan** (UMR CNRS 5208), en particulier avec l'équipe de biomathématiques Dracula (co-encadrement d'une thèse et d'un master).

Au plan national (hors Rhône-Alpes), nos principaux collaborateurs sont l'unité **INSERM U1001** (Hôpital Cochin), l'unité **INSERM U1050** (Collège de France) et l'**ISIR** (UMR CNRS 7222, Paris).

Sur le plan international, nous entretenons des collaborations suivies avec l'**Université de Tel Aviv** (Prof. E. Ben Jacob), l'**Université d'Utrecht** (Prof. P. Hogeweg), le **York Centre for Complex Systems Analysis** (Prof. S. Stepney) et le **Evolutionary Systems Virology Group** de Valence (Prof. S. Elena). Par ailleurs, l'équipe Beagle est partenaire du projet de Laboratoire International Associé **EvoAct** avec l'équipe du Professeur D. Schneider (LAPM, Grenoble) et le laboratoire du Professeur Rich Lenski (Michigan State University, US). Ce projet a été déposé en avril 2014 et est actuellement en cours d'évaluation.

Accueil de chercheurs invités

Sergei Fedotov Professeur invité (Univ Manchester, UK), 6 semaines en 2013. Financement INRIA.

Pierre Gabriel Post-doctorant, sept 2011 – août 2012. Financement ANR (projet PagDeg).

Sam Meyer Post-doctorant, mai 2013 – juillet 2014. Financement ANR (projet Stochagene).

Maurizio Da Pittà Post-doctorant, juin 2013 – mai 2017, financement ERCIM.

On notera que l'attractivité académique de l'équipe s'est aussi traduite par la présentation de nombreux candidats aux concours CR et DR INRIA et CNRS (8 candidats sur la période de référence dont plusieurs classés sur liste principale ou complémentaire). Par ailleurs, l'équipe a bénéficié d'une délégation INRIA sur la période 2013-2015 (C. Knibbe).

Responsabilités d'animation scientifique dans les instances régionales, nationales et internationales

CoNRS : G. Beslon est membre nommé du Comité National de la Recherche Scientifique, section 6 (Sciences de l'information) et membre élu de la Commission InterDisciplinaire 51 (Modélisation, et analyse des données et des systèmes biologiques), pour la mandature 2012-2017.

INRIA : H. Berry est membre élu de la Commission d'Évaluation et du Comité Technique Paritaire de l'INRIA (depuis 2011) ; il a été président du jury CR2 de l'INRIA Grenoble-Rhône-Alpes en 2014.

INSA de Lyon : C. Rigotti est membre élu du Conseil Scientifique de l'INSA de Lyon depuis 2010.

Conférences invitées

Nous ne mentionnons ici que les invitations dans des conférences avec une audience supérieure à une centaine de personnes. Les membres de l'équipe ont été invités à donner des conférences lors de la EMBO conference on experimental approaches in ecology and evolution (Heidelberg, novembre 2012), du séminaire annuel de recherche de LVMH (Paris, mai 2011), du workshop EvoLyon (Lyon, novembre 2013), du séminaire de la SFBT (St Flour, juin 2012), de la Summer Solstice Conference on Discrete Models of Complex Systems (Turku, juin 2011) et de la conférence Control of Self-Organizing nonlinear systems (Berlin, août 2013). Ils sont par ailleurs régulièrement invités à donner des conférences dans des workshops de moindre ampleur ou dans des laboratoires d'informatique ou de biologie (LORIA, IRISA, I3S, LBBE, IEM, MAP5, etc.).

Organisation de conférences, comités éditoriaux, comités scientifiques de colloques ou de congrès

Comme toutes les activités de l'équipe Beagle, notre politique de publication, de dissémination et de rayonnement est influencée par le caractère interdisciplinaire de nos travaux. En effet, dans notre domaine les conférences sont peu nombreuses et peu reconnues. De ce fait, notre participation à des comités scientifiques de conférences est relativement marginale. Sur la période, les membres de Beagle ont participé aux comités de programmes et comités scientifiques des conférences internationales EMBO experimental approaches in ecology and évolution 2014, Artificial Life 2014, ECCB 2013 et 2014, HPCS 2013, ICDM 2011 et 2010 et PKDD 2011. Nous avons par ailleurs une activité soutenue de relecture pour des journaux internationaux à l'interface entre sciences du vivant et modélisation (Mol. Biol. Evol., BMC Bioinformatics, BMC Evol. Biol., Mol. Sys. Biol., Biosystems, J. Theor. Biol., etc.). H. Berry est membre de l'éditorial board du Journal of Complex Systems ; G. Beslon a été éditeur associé de la revue Progress in Biophysics and Molecular Biology pour le numéro spécial « Chance at the Heart of the Cell » (janvier 2013).

Enfin, les membres de l'équipe ont participé à l'organisation des conférences IPG'2010, CHC'2012 et du workshop « Mathematical modeling in cell biology » à Lyon (mars 2012). Nous avons organisé un tutorial sur l'évolution expérimentale *in silico* lors de la conférence ALife'2014 (New-York, juillet 2014) et un workshop sur la modélisation des interactions neurones-astrocytes, lors de la conférence Computational Neuroscience 2014 (Quebec, juillet 2014).

Participation à des instances d'expertise scientifique

Évaluation de projets pour l'ANR et le FNRS (Belgique), l'Europe, la Région Ile-de-France et l'université de Windsor (Canada) ; évaluation AERES de la maison de la simulation, de l'IRSN et des masters de l'Université Paris-Sud ; Comité de sélection de l'appel à projet « Biologie des Systèmes du cancer » du Plan Cancer / INSERM (2012-2014).

Participation à des structures fédératives

L'équipe Beagle est impliquée dans la Fédération BioSyL (Fédération Lyonnaise de Biologie des Systèmes³), ainsi que dans les GIS IXXI et RNSC (Institut Rhône-Alpin des Systèmes Complexes⁴ et Réseau National des Systèmes Complexes⁵ : Direction puis Direction-adjointe de l'IXXI, participation aux comités de pilotage de l'IXXI et du RNSC).

E10.2.4 Interactions avec l'environnement social, économique et culturel

Matériels et logiciels réalisés, brevets, licences

L'équipe Beagle développe et maintient deux logiciels :

3. <http://www.biosyl.org>
4. <http://www.ixxi.fr>
5. <http://www.rnsc.fr>

Aevol : Aevol⁶ est un simulateur individu-centré de l'évolution des génomes bactériens. Il est développé dans l'équipe Beagle depuis 2003 et distribué sous licence *open source*. Il est en particulier utilisé à l'institut Curie, au laboratoire de virologie de l'université de Valence (Espagne) et à l'Université de Manchester (UK).

FluoBacTracker : FluoBacTracker⁷ est un logiciel d'analyse d'images permettant de suivre et quantifier automatiquement des lignages bactériens dans des films de microscopie. De plus, le logiciel identifie et quantifie la trajectoire de marqueurs fluorescents intracellulaires. Il est développé dans un consortium incluant l'INSERM et l'Université Paris 5.

Diffusion de la culture scientifique

Nous participons très régulièrement à des événements de diffusion de la culture scientifique. Sur la période considérée, on peut ainsi citer :

- une interview pour le journal du CNRS dans le cadre du bicentenaire de la naissance de Charles Darwin,
- deux vidéos et un article dans le cadre du centenaire de la naissance d'Alan Turing,
- plusieurs conférences et ateliers grand public (fête de la science, nuit des chercheurs, trophées de robotique, bibliothèque municipale de Vaulx-en-Velin, etc.),
- des interviews sur France Inter, pour le site Interstice et pour le journal du progrès,
- l'animation de stands de démonstration et de conférences à destination du monde industriel,
- la participation, comme conseiller scientifique, à deux spectacles de la compagnie nationale Zabzka (« A.L.i.C.E. » en 2009-2011 et « Le monde est rond » en 2012).

E10.3 Implication de l'équipe dans la formation par la recherche

E10.3.1 Jury de thèse et d'HDR

Les membres de l'équipe Beagle participent très régulièrement à l'évaluation de travaux de thèses en France ou à l'étranger. Sur la période 2009-2014, nous avons participé à plus de 25 jurys de thèses ou d'HDR dont environ 50% comme rapporteur.

E10.3.2 Participation à des réseaux de formation nationaux ou internationaux

L'équipe Beagle est partenaire du projet d'International Training Network MultiBact porté par D. Schneider (LAPM, Grenoble). Ce projet vise à coupler les approches de modélisation informatiques et biophysiques avec des approches expérimentales pour étudier les mécanismes d'acquisition de résistance aux antibiotiques. MultiBact a été déposé en avril 2014 et est actuellement en cours d'évaluation.

E10.4 Stratégie et perspectives scientifiques pour le futur quinquennal

E10.4.1 Auto-analyse sur la période de référence

Forces

- Cohésion, dynamique et ambition du groupe,
- Qualité de l'activité de publication,
- Bon financement sur projets académiques,
- Très bonne capacité d'encadrement dans Beagle et l'EPC Beagle.

Faiblesses

- Petite équipe, capacité de collaboration très limitée par rapport à la demande,
- Très forte implication dans les instances nationales (Comité National, CE INRIA),
- Faible activité contractuelle.

6. <http://www.aevol.fr>

7. <http://forge.inria.fr/projects/fluobt>

Opportunités

- Développement de partenariats forts avec des laboratoires de biologie de premier plan, en particulier dans le cadre de l'EPC Beagle,
- Attractivité pour les concours CR/DR CNRS et INRIA.

Risques

- À court terme, tous les membres de l'équipe devraient être titulaires d'une HDR. Vue la taille de l'équipe, un départ mettrait fatalement en danger un des deux thèmes,
- La pérennité du soutien à l'interdisciplinarité n'est pas garantie dans un contexte budgétaire tendu,
- Réceptivité très variable aux approches de modélisation dans les sciences du vivant, en particulier dans les journaux de rang A+ (Nature, Science, PLoS Biology).

E10.4.2 Projet scientifique

L'équipe Beagle est une équipe jeune, ne comportant à ce jour que 3.5 membres permanents au LIRIS (6 membres permanents si on considère l'EPC Beagle). De ce fait, le projet scientifique 2016-2020 ne diffère que marginalement du projet initial de l'équipe. Sur le plan de l'organisation de l'équipe, il est évident que les faiblesses majeures de l'équipe sont directement liées à sa petite taille qui la rend fragile et sensible au fort investissement de ses membres dans les instances scientifiques locales et nationales (Conseil Scientifique INSA de Lyon, CoNRS, CE INRIA). Notre objectif pour la période à venir est donc de parvenir à une croissance maîtrisée de l'équipe, ce qui est en passe d'être réalisé puisque nous recrutons un maître de conférences en septembre prochain. Croissance maîtrisée ne signifiant pas uniquement « recrutement », l'objectif est maintenant d'intégrer ce nouveau permanent afin qu'il contribue pleinement au projet scientifique de l'équipe. Par ailleurs, nous souhaitons continuer à présenter des candidats aux concours CR/DR des deux organismes dont nous dépendons (CNRS et INRIA). Les bons résultats obtenus jusqu'ici (plusieurs candidats CR auditionnés voire classés à l'INRIA et au CNRS depuis la création de l'équipe) sont à ce titre de bons indicateurs sur l'attractivité de l'équipe et sur notre capacité à recruter au meilleur niveau.

Sur le plan scientifique, notre projet dévie peu du projet initial de l'équipe tel qu'il a été formulé dans le document fondateur de l'EPC Beagle. Nous souhaitons en effet conserver notre positionnement interdisciplinaire et notre fort centrage sur le niveau cellulaire étudié – par l'intermédiaire de la modélisation computationnelle – dans ses dimensions historiques (contraintes évolutives) et spatio-temporelles (contraintes biophysiques). Nous souhaitons par ailleurs conserver notre objectif à long terme qui consiste à coupler ces deux types de contraintes pour en étudier les interactions (par exemple en étudiant la possibilité que l'évolution prenne appui sur les contraintes biophysiques pour « optimiser » certaines propriétés de la cellule). Comme nous l'avons toujours affirmé, nous sommes par ailleurs bien conscients que cet objectif à long terme pose de lourdes difficultés théoriques et pratiques (*e.g.* en termes de ressources computationnelles). Même si ces difficultés risquent d'en empêcher la réalisation à court ou moyen terme, cet objectif de fusion de nos deux sous-thèmes nous permet d'impulser une direction d'ensemble à l'équipe et, ne serait-ce qu'à ce titre, il nous semble très bénéfique.

Si nous souhaitons donc conserver la même ligne directrice, les trois ans d'existence de Beagle et les retours d'évaluation que l'EPC Beagle a obtenu suite au séminaire d'évaluation INRIA d'octobre 2013 nous conduisent à proposer un certain nombre d'ajustements du projet scientifique. Ainsi, sur le plan de la modélisation de l'évolution, nous proposons (1) de nous rapprocher d'équipes d'évolution expérimentale, en particulier l'équipe de Dominique Schneider à Grenoble (qui devrait intégrer l'UMR TIMC pour le prochain quinquennal). Outre un projet européen en cours, plusieurs actions communes ont été récemment engagées dont la création d'un LIA avec la Michigan State University (PR. R. Lenski) et un International Training Network ; (2) de développer le concept d'EvoEvo (Evolution of Evolution) tel que mis en avant dans le projet européen éponyme (porté par l'équipe) et (3) d'accentuer le développement de notre simulateur d'évolution *aevol* pour en permettre une plus large distribution dans le milieu académique. À ce titre, une Action de Développement Technologique financée par l'INRIA (portée par Carole Knibbe) va démarrer en octobre 2014 et le recrutement d'un nouveau maître de conférences spécialisé en calcul scientifique va venir renforcer ce pôle. Sur le plan de la modélisation biophysique, le projet évolue aussi, en particulier dans le sens d'une implication de plus en plus forte dans des projets de modélisation des voies de signalisation synaptiques. Nous souhaitons prolonger et renforcer cette implication qui nous permet de nous spécialiser sur un modèle cellulaire spécifique (le neurone et ses interactions avec les astrocytes) pour en étudier les mécanismes biochimiques. Il est important de noter que cette implication ne se fera pas au détriment des autres projets

de ce sous-thème (en particulier l'étude des mécanismes de régulation et de la stochasticité de l'expression génique) puisque ces projets reposent sur une collaboration très bien établie et financée par l'intermédiaire de l'IXXI et de l'ANR.

E10.5 Publications majeures (du 01/01/2009 au 30/06/2014)

- [Beagle-RIS-BKMD14] Bérénice Batut, Carole Knibbe, Gabriel Marais, and Vincent Daubin. [Reductive genome evolution at both ends of bacterial population size spectrum](#). *Nature Review Microbiology*, August 2014.
- [Beagle-RIS-BPP⁺10] Guillaume Beslon, David Parsons, Jose Maria Pena, Christophe Rigotti, and Yolanda Sanchez-Dehesa. [From Digital Genetics to Knowledge Discovery: Perspectives in Genetic Network Understanding](#). *Intelligent Data Analysis Journal*, 14(2) :173–191, February 2010.
- [Beagle-RIS-BPS⁺10] Guillaume Beslon, David Parsons, Yolanda Sanchez-Dehesa, Jose Maria Pena, and Carole Knibbe. [Scaling Laws in Bacterial Genomes: A Side-Effect of Selection of Mutational Robustness](#). *BioSystems*, 102(1) :32–40, February 2010.
- [Beagle-RIS-CGB10] Antoine Coulon, Olivier Gandrillon, and Guillaume Beslon. [On the spontaneous stochastic dynamics of a single gene: complexity of the molecular interplay at the promoter](#). *BMC Systems Biology*, 4 :2, January 2010.
- [Beagle-RIS-CJP⁺13] Anne-Sophie Coquel, Jean-Pascal Jacob, Mael Primet, Alice Demarez, Mariella Dimiccoli, Thomas Julou, Lionel Moisan, Ariel Lindner, and Hugues Berry. [Localization of protein aggregation in Escherichia coli is governed by diffusion and nucleoid macromolecular crowding effect](#). *PLoS Computational Biology*, 9(4) :e1003, April 2013.
- [Beagle-RIS-DVBB11] Maurizio De Pitta, Vladislav Volman, Hugues Berry, and Eshel Ben Jacob. [A tale of two stories: astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation](#). *PLoS Computational Biology*, 7(12) :e1002, December 2011.
- [Beagle-RIS-HKBS12] Thomas Hindré, Carole Knibbe, Guillaume Beslon, and Dominique Schneider. [New insights into bacterial adaptation through in vivo and in silico experimental evolution](#). *Nature Reviews Microbiology*, 10, May 2012.
- [Beagle-RIS-MB14] Sam Meyer and Guillaume Beslon. [Torsion-mediated Interaction Between Adjacent Genes](#). *PLoS Computational Biology*, September 2014.
- [Beagle-RIS-MRPG13] Pierre-Nicolas Mougél, Christophe Rigotti, Marc Plantevit, and Olivier Gandrillon. [Finding Maximal Homogeneous Clique Sets](#). *Knowledge and Information Systems*, 35(1) :1–30, March 2013.
- [Beagle-RIS-NCBD13] Jérémie Naudé, Bruno Cessac, Hugues Berry, and Bruno Delord. [Effects of Cellular Homeostatic Intrinsic Plasticity on Dynamical and Computational Properties of Biological Recurrent Neural Networks](#). *Journal of Neuroscience*, 33(38) :15032–15043, October 2013.
- [Beagle-RIS-SCBB13] Hédi Soula, Bertrand Caré, Guillaume Beslon, and Hugues Berry. [Anomalous versus slowed-down Brownian diffusion in the ligand-binding equilibrium](#). *Biophysical Journal*, 105(9) :2064–2073, December 2013.
- [Beagle-RIS-VKC⁺13] José Vinuelas, Gaël Kaneko, Antoine Coulon, Elodie Vallin, Valérie Morin, Camila Mejia-Perez, Jean-Jacques Kupiec, Guillaume Beslon, and Olivier Gandrillon. [Quantifying the contribution of chromatin dynamics to stochastic gene expression reveals long, locus-dependent periods between transcriptional bursts](#). *BMC Biology*, 11(15) :1–19, March 2013.

E10.6 Publications (du 01/01/2009 au 30/06/2014)

Revue internationale sélective avec comité de lecture	RIS	28
Autres revues internationales avec comité de lecture	RIN	2
Autres revues nationales avec comité de lecture	RNN	1
Conférences internationales sélectives avec comité de lecture et actes	CIS	16
Autres conférences internationales avec comité de lecture et actes	CIN	4
Conférences nationales sélectives avec comité de lecture et actes	CNS	1
Autres conférences nationales avec comité de lecture et acte	CNN	4
Conférences invité	uCIV	2
Autres conférences	uCA	3
Chapitres dans ouvrages	CHP	4
Thèses de doctorat	THE	7

E10.6.1 Revues internationales sélectives avec comité de lecture – RIS (28)

- [Beagle-RIS-BC14] Hugues Berry and Hugues Chaté. [Anomalous diffusion due to hindering by mobile obstacles undergoing Brownian motion or Orstein-Uhlenbeck processes](#). *Physical Review E*, 89(2) :02270, February 2014.
- [Beagle-RIS-BF11] Hugues Berry and Nazim Fatès. [Robustness of the critical behavior in the stochastic Greenberg-Hastings cellular automaton model](#). *International Journal of Unconventional Computing*, 7 :65–85, October 2011. in press.
- [Beagle-RIS-BKMD14] Bérénice Batut, Carole Knibbe, Gabriel Marais, and Vincent Daubin. [Reductive genome evolution at both ends of bacterial population size spectrum](#). *Nature Review Microbiology*, August 2014.
- [Beagle-RIS-BPP+10] Guillaume Beslon, David Parsons, Jose Maria Pena, Christophe Rigotti, and Yolanda Sanchez-Dehesa. [From Digital Genetics to Knowledge Discovery: Perspectives in Genetic Network Understanding](#). *Intelligent Data Analysis Journal*, 14(2) :173–191, February 2010.
- [Beagle-RIS-BPS+10] Guillaume Beslon, David Parsons, Yolanda Sanchez-Dehesa, Jose Maria Pena, and Carole Knibbe. [Scaling Laws in Bacterial Genomes: A Side-Effect of Selection of Mutational Robustness](#). *BioSystems*, 102(1) :32–40, February 2010.
- [Beagle-RIS-CBS11] Antoine Coulon, Guillaume Beslon, and Hédi Soula. [Enhanced Stimulus Encoding Capabilities with Spectral Selectivity in Inhibitory Circuits by STDP](#). *Neural Computation*, 23(4) :882–908, April 2011.
- [Beagle-RIS-CGB10] Antoine Coulon, Olivier Gandrillon, and Guillaume Beslon. [On the spontaneous stochastic dynamics of a single gene: complexity of the molecular interplay at the promoter](#). *BMC Systems Biology*, 4 :2, January 2010.
- [Beagle-RIS-CJP+13] Anne-Sophie Coquel, Jean-Pascal Jacob, Mael Primet, Alice Demarez, Mariella Di-miccoli, Thomas Julou, Lionel Moisan, Ariel Lindner, and Hugues Berry. [Localization of protein aggregation in Escherichia coli is governed by diffusion and nucleoid macromolecular crowding effect](#). *PLoS Computational Biology*, 9(4) :e1003, April 2013.
- [Beagle-RIS-CS13] Bertrand Caré and Hédi Soula. [Receptor clustering affects signal transduction at the membrane level in the reaction-limited regime](#). *Physical Review E*, 87(1), January 2013.
- [Beagle-RIS-DVB+12] Maurizio De Pitta, Vladislav Volman, Hugues Berry, Vladimir Parpura, Andrea Volterra, and Eshel Ben Jacob. [Computational quest for understanding the role of astrocyte signaling in synaptic transmission and plasticity](#). *Frontiers in Computational Neuroscience*, 6 :10.33, January 2012. in press.
- [Beagle-RIS-DVBB11] Maurizio De Pitta, Vladislav Volman, Hugues Berry, and Eshel Ben Jacob. [A tale of two stories: astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation](#). *PLoS Computational Biology*, 7(12) :e1002, December 2011.

- [Beagle-RIS-FBBK14] Stephan Fischer, Samuel Bernard, Guillaume Beslon, and Carole Knibbe. [A model for genome size evolution](#). *Bulletin of Mathematical Biology*, December 2014.
- [Beagle-RIS-GBF⁺12] Sebastian Grauwin, Guillaume Beslon, Eric Fleury, Sara Franceschelli, Céline Robardet, Jean-Baptiste Rouquier, and Pablo Jensen. [Complex Systems Science: Dreams of Universality, Reality of Interdisciplinarity](#). *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, 63(7) :1327–1338, July 2012.
- [Beagle-RIS-GDV⁺10] Mati Goldberg, Maurizio De Pitta, Vladislav Volman, Hugues Berry, and Eshel Ben Jacob. [Nonlinear Gap Junctions Enable Long-Distance Propagation of Pulsating Calcium Waves in Astrocyte Networks](#). *PLoS Computational Biology*, 6(8) :e1000, 2010.
- [Beagle-RIS-GSG⁺10] Stéphane Genet, Loic Sabarly, Emmanuel Guigon, Hugues Berry, and Bruno Delord. [Dendritic signals command firing dynamics in a mathematical model of cerebellar Purkinje cells](#). *Biophysical Journal*, 99 :427–436, 2010.
- [Beagle-RIS-HKBS12] Thomas Hindré, Carole Knibbe, Guillaume Beslon, and Dominique Schneider. [New insights into bacterial adaptation through in vivo and in silico experimental evolution](#). *Nature Reviews Microbiology*, 10, May 2012.
- [Beagle-RIS-JMR⁺12] Andreea Julea, Nicolas Meger, Christophe Rigotti, Emmanuel Trouve, R Jolivet, and Philippe Bolon. [Efficient Spatiotemporal Mining of Satellite Image Time Series for Agricultural Monitoring](#). *Transactions on Machine Learning and Data Mining*, 5(1) :23–44, July 2012.
- [Beagle-RIS-LDBB14] Jules Lallouette, Maurizio De Pitta, Eshel Ben Jacob, and Hugues Berry. [Sparse short-distance connections enhance calcium wave propagation in a 3D model of astrocyte networks](#). *Frontiers in Computational Neuroscience*, 8 :45, April 2014.
- [Beagle-RIS-MB14] Sam Meyer and Guillaume Beslon. [Torsion-mediated Interaction Between Adjacent Genes](#). *PLoS Computational Biology*, September 2014.
- [Beagle-RIS-MRPG13] Pierre-Nicolas Mougél, Christophe Rigotti, Marc Plantevit, and Olivier Gandrillon. [Finding Maximal Homogeneous Clique Sets](#). *Knowledge and Information Systems*, 35(1) :1–30, March 2013.
- [Beagle-RIS-NCBD13] Jérémie Naudé, Bruno Cessac, Hugues Berry, and Bruno Delord. [Effects of Cellular Homeostatic Intrinsic Plasticity on Dynamical and Computational Properties of Biological Recurrent Neural Networks](#). *Journal of Neuroscience*, 33(38) :15032–15043, October 2013.
- [Beagle-RIS-NPBD12] Jérémie Naudé, Jeanne Paz, Hugues Berry, and Bruno Delord. [A theory of rate coding control by intrinsic plasticity effects](#). *PLoS Computational Biology*, 8(1) :e1002, January 2012.
- [Beagle-RIS-SCB12] Hédi Soula, Antoine Coulon, and Guillaume Beslon. [Membrane microdomains emergence through non-homogeneous diffusion](#). *BMC Biophysics*, 5(1) :6, 2012.
- [Beagle-RIS-SCBB13] Hédi Soula, Bertrand Caré, Guillaume Beslon, and Hugues Berry. [Anomalous versus slowed-down Brownian diffusion in the ligand-binding equilibrium](#). *Biophysical Journal*, 105(9) :2064–2073, December 2013.
- [Beagle-RIS-SCBB14] Hédi Soula, Bertrand Caré, Guillaume Beslon, and Hugues Berry. [Comments to the Editor. Reply to the Comment by V.P. Shkilev on "Anomalous versus slowed-down Brownian diffusion in the ligand-binding equilibrium"](#). *Biophysical Journal*, 106(11) :2544–2546, June 2014.
- [Beagle-RIS-VFBG12] Nikolaos Vlassopoulos, Nazim Fatès, Hugues Berry, and Bernard Girau. [Large-scale Simulations on FPGAs: Finding the Asymptotic Critical Threshold of the Greenberg-Hastings Cellular Automata](#). *Journal of Cellular Automata*, 7(1) :5–29, 2012.
- [Beagle-RIS-VKC⁺12] José Viñuelas, Gaël Kaneko, Antoine Coulon, Guillaume Beslon, and Olivier Gandrillon. [Towards experimental manipulation of stochasticity in gene expression](#). *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 110(1) :44–53, May 2012.
- [Beagle-RIS-VKC⁺13] José Vinuelas, Gaël Kaneko, Antoine Coulon, Elodie Vallin, Valérie Morin, Camila Mejia-Perez, Jean-Jacques Kupiec, Guillaume Beslon, and Olivier Gandrillon. [Quantifying the contribution of chromatin dynamics to stochastic gene expression reveals long, locus-dependent periods between transcriptional bursts](#). *BMC Biology*, 11(15) :1–19, March 2013.

E10.6.2 Autres revues internationales avec comité de lecture – RIN (2)

- [Beagle-RIN-GKKB12] Olivier Gandrillon, Delphine Kolesnik-Antoine, Jean-Jacques Kupiec, and Guillaume Beslon. [Chance at the heart of the cell](#). *Progress in biophysics and molecular biology*, 110(1) :1–4, 2012.
- [Beagle-RIN-NZA⁺11] Vic Norris, Abdallah Zemirline, Patrick Amar, Jean-Nicolas Audinot, Pascal Ballet, Eshel Ben Jacob, Gilles Bernot, Guillaume Beslon, Armelle Cabin, Eric Fanchon, Jean-Louis Giavitto, Nicolas Glade, Patrick Greussay, Yohann Grondin, James Foster, Guillaume Hutzler, Jurgen Jost, François Képès, Olivier Michel, Franck Molina, Jacqueline Signorini, Pasquale Stano, and Alain Thierry. [Computing with bacterial constituents, cells and populations: from bioputing to bactoputing](#). *THEORY IN BIOSCIENCES*, 130(3) :211–228, September 2011.

E10.6.3 Autres revues nationales avec comité de lecture – RNN (1)

- [Beagle-RNN-BBG⁺11] Eric Bertin, Guillaume Beslon, Olivier Gandrillon, Sébastien Grauwin, Pablo Jensen, and Nicolas Schabanel. [Les complexités : point de vue d'un institut des systèmes complexes](#). *Hermès*, (60) :145–150, June 2011.

E10.6.4 Conférences internationales sélectives avec comité de lecture et actes – CIS (16)

- [Beagle-CIS-AGB⁺10] Dominique Auras, Sylvain Girbal, Hugues Berry, Olivier Temam, and Sami Yehia. [CMA: Chip multi-accelerator](#). In *The 8th IEEE Symposium on Application Specific Processors, SASP 2010*. IEEE, 2010.
- [Beagle-CIS-BBP⁺13] Guillaume Beslon, Bérénice Batut, David Parsons, Dominique Schneider, and Carole Knibbe. [An alife game to teach evolution of antibiotic resistance](#). In *European Conference on Artificial Life*, pages 43–50. MIT Press, September 2013.
- [Beagle-CIS-BPF⁺13] Bérénice Batut, David Parsons, Stephan Fischer, Guillaume Beslon, and Carole Knibbe. [In silico experimental evolution: a tool to test evolutionary scenarios](#). In Yves Van de Peer Macha Nikolski, editor, *Eleventh Annual Research in Computational Molecular Biology (RECOMB) Satellite Workshop on Comparative Genomics*, BMC Bioinformatics, pages (S15)–S11. BioMed Central Ltd, October 2013. <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/14/S15/S11>.
- [Beagle-CIS-BSP⁺09] Guillaume Beslon, Yolanda Sanchez-Dehesa, David Parsons, Jose Maria Pena, and Carole Knibbe. [Scaling Laws in Digital Organisms](#). In *Proc. Information Processing in Cells and Tissues IPCAT'09*, pages 111–114, April 2009.
- [Beagle-CIS-GTY⁺10] Sylvain Girbal, Olivier Temam, Sami Yehia, Hugues Berry, and Zheng Li. [Memory Interface for Multi-Purpose Multi-Stream Accelerators](#). In *International Conference on Compilers, Architectures and Synthesis for Embedded Systems, CASES*, 2010.
- [Beagle-CIS-HBTL11] Atif Hashmi, Hugues Berry, Olivier Temam, and Mikko Lipasti. [Automatic Abstraction and Fault Tolerance in Cortical Microarchitectures](#). In *38th International Symposium on Computer Architecture (ISCA-38)*, June 2011.
- [Beagle-CIS-KP14] Carole Knibbe and David Parsons. [What happened to my genes? Insights on gene family dynamics from digital genetics experiments](#). In H. et al. Sayama, editor, *ALIFE 14 (14th Intl. Conf. on the Synthesis and Simulation of Living Systems)*. MIT Press, August 2014.
- [Beagle-CIS-LMR⁺14] Felicity Lodge, Nicolas Meger, Christophe Rigotti, Catherine Pothier, and Marie-Pierre Doin. [Iterative Summarization of Satellite Image Time Series](#). In *IEEE Int. Geoscience And Remote Sensing Symposium*, pages 1–4, July 2014.
- [Beagle-CIS-MFPcT12] Dusan Misevic, Antoine Frénoy, David Parsons, and François Taddei. [Effects of public good properties on the evolution of cooperation](#). In *Artificial Life XIII*, pages 218–225, July 2012.
- [Beagle-CIS-MRG⁺12a] Nicolas Meger, Christophe Rigotti, Lionel Gueguen, Felicity Lodge, Catherine Pothier, Remi Andreoli, and Mihai Datcu. [Normalized Mutual Information-Based Ranking of Spatio-Temporal Localization Maps](#). In *8th European Spatial Agency (ESA) - EUSC - JRC Conference on Image Information Mining*, pages 11–14, October 2012.

- [Beagle-CIS-MRG12b] Pierre-Nicolas Mougel, Christophe Rigotti, and Olivier Gandrillon. [Finding Collections of k-Clique Percolated Components in Attributed Graphs](#). In *Pacific-Asia Conference on Knowledge Discovery and Data Mining (PAKDD)*, LNCS, pages 181–192, April 2012.
- [Beagle-CIS-MRG12c] Pierre-Nicolas Mougel, Christophe Rigotti, and Olivier Gandrillon. [Finding Collections of Protein Modules in Protein-Protein Interaction Networks](#). In *Bioinformatics and Computational Biology (BICoB)*, pages 216–222, March 2012.
- [Beagle-CIS-PKB10] David Parsons, Carole Knibbe, and Guillaume Beslon. [Importance of the rearrangement rates on the organization of transcription](#). In MIT Press, editor, *Artificial Life*, Artificial Life, pages 479–486, August 2010.
- [Beagle-CIS-PKB11] David Parsons, Carole Knibbe, and Guillaume Beslon. [Homologous and nonhomologous rearrangements: Interactions and effects on evolvability](#). In H. Bersini P. Bourguin M. Dorigo R. Doursat T. Lenaerts, M. Giacobini, editor, *European Conference on Artificial Life (ECAL)*, pages 622–629. MIT Press, August 2011.
- [Beagle-CIS-PKB12] David Parsons, Carole Knibbe, and Guillaume Beslon. [The Paradoxical Effects of Allelic Recombination on Fitness](#). In *Artificial Life XIII*, July 2012.
- [Beagle-CIS-VFBG10] Nikolaos Vlassopoulos, Nazim Fatès, Hugues Berry, and Bernard Girau. [An FPGA design for the stochastic greenberg-hastings cellular automata](#). In *The 2010 International Conference on High Performance Computing and Simulation, HPCS 2010*, 2010.

E10.6.5 Autres conférences internationales avec comité de lecture et actes – CIN (4)

- [Beagle-CIN-CPD⁺13] Yihui Cui, Vincent Paille, Bruno Delord, Stéphane Genet, Elodie Fino, Laurent Venance, and Hugues Berry. [Endocannabinoids mediate spike-timing dependent potentiation and depression: a model-based experimental approach](#). In Biomed Central, editor, *The Twenty Second Annual Computational Neuroscience Meeting : CNS*2013*, Abstracts from the Twenty Second Annual Computational Neuroscience Meeting : CNS*2013, 2013.
- [Beagle-CIN-FB10] Nazim Fatès and Hugues Berry. [Critical phenomena in a discrete stochastic reaction-diffusion medium](#). In *Fourth International Workshop on Natural Computing, IWNC 2009*, 2010.
- [Beagle-CIN-GYBT10] Sylvain Girbal, Sami Yehia, Hugues Berry, and Olivier Temam. [Stream and Memory Hierarchy Design for Multi-Purpose Accelerators](#). In *1st Workshop on SoC Architecture, Accelerators and Workloads (SAW-1)*, 2010.
- [Beagle-CIN-LB13] Jules Lallouette and Hugues Berry. [Topology drives calcium wave propagation in 3d astrocyte network](#). In Thomas Gilbert, Markos Kirkilionis, and Gregoire Nicolis, editors, *Proceedings of the European Conference on Complex Systems 2012*, Springer Proceedings in Complexity, pages 453–463, December 2013.

E10.6.6 Conférences nationales sélectives avec comité de lecture et actes – CNS (1)

- [Beagle-CNS-RLM⁺14] Christophe Rigotti, Felicity Lodge, Nicolas Meger, Catherine Pothier, R Jolivet, and Cecile Lasserre. [Monitoring of Tectonic Deformation by Mining Satellite Image Time Series](#). In *19th National Conference Reconnaissance de Formes et Intelligence Artificielle (RFIA'14)*, pages 1–6, July 2014.

E10.6.7 Autres conférences nationales avec comité de lecture et acte – CNN (4)

- [Beagle-CNN-PBK⁺09] David Parsons, Guillaume Beslon, Carole Knibbe, Yolanda Sanchez-Dehesa, and Jose Maria Pena. [Evolution of scaling laws in artificial regulation networks](#). In *Integrative Post-Genomics*, pages 22–22, November 2009.
- [Beagle-CNN-PKB10a] David Parsons, Carole Knibbe, and Guillaume Beslon. [Aevol : un modèle individualisé pour l'étude de la structuration des génomes](#). In *MajecSTIC*, October 2010.
- [Beagle-CNN-PKB10b] David Parsons, Carole Knibbe, and Guillaume Beslon. [Influence of the rearrangement rates on the organization of genome transcription](#). In *JOBIM*, September 2010.

[Beagle-CNN-PKB10c] David Parsons, Carole Knibbe, and Guillaume Beslon. [Influence of the rearrangement rates on the organization of genome transcription](#). In *Integrative Post-Genomics*, 2010.

E10.6.8 Conférences invité – uCIV (2)

[Beagle-uCIV-LMR⁺13] Felicity Lodge, Nicolas Meger, Christophe Rigotti, Lionel Gueguen, Catherine Pothier, Remi Andreoli, Marie-Pierre Doin, and Mihai Datcu. [GFS-pattern extraction in satellite image time series: application to the monitoring of Mount Etna](#), October 2013. Atelier Mesure de Déformations par Imagerie Spatiale.

[Beagle-uCIV-RMLP13] Christophe Rigotti, Nicolas Meger, Felicity Lodge, and Catherine Pothier. [Fouille de données spatio-temporelles appliquée aux séries d'images satellite](#), April 2013. Cité des Sciences et de l'Industrie - Rencontres du Numérique de l'ANR.

E10.6.9 Autres conférences – uCA (3)

[Beagle-uCA-cSLF⁺11] François Smekens, Jean-Michel Létang, Nicolas Freud, Bruno Sixou, and Guillaume Beslon. [Optimization of proton therapy ballistics using a genetic algorithm](#), May 2011. Particle Therapy Co-Operative Group, PTCOG.

[Beagle-uCA-VKc⁺09] José Viñuelas, Gaël Kaneko, Antoine Coulon, Guillaume Beslon, and Olivier Gandrillon. [Relationship between chromosomal features and gene expression stochasticity in higher eukaryotic cells](#), November 2009. Integrative Post-Genomics.

[Beagle-uCA-VKM⁺11] José Viñuelas, Gaël Kaneko, Valérie Morin, Elodie Vallin, Antoine Coulon, Camila Meijia-Pous, Guillaume Beslon, and Olivier Gandrillon. [Chromatin is a major player in regulating gene expression stochasticity in higher eukaryotic cells](#), July 2011. Stochastic Systems Biology conference.

E10.6.10 Chapitres dans ouvrages – CHP (4)

[Beagle-CHP-BB13] Hugues Berry and Guillaume Beslon. [Modéliser & simuler. Epistémologies et pratiques de la modélisation et de la simulation](#), chapter De la modélisation comme poésie. La modélisation de systèmes biologiques complexes vue par deux modélisateurs. Editions Matériologiques, April 2013.

[Beagle-CHP-Ber13] Hugues Berry. [Le vivant discret et continu](#), chapter Modélisation de la diffusion-réaction dans les milieux intracellulaires encombrés, pages 241–266. Editions Matériologiques, September 2013.

[Beagle-CHP-CBcC⁺09] Antoine Coulon, Guillaume Beslon, François Chatelain, Alexandra Fuchs, Olivier Gandrillon, M Gineste, Jean-Jacques Kupiec, Camila Meijia-Perez, and Andras Paldi. [Mécanismes moléculaires et fonction biologique de la variabilité de l'expression génique à l'échelle de la cellule unique : une approche systémique](#), February 2009. Book chapter 3 in *Le Hasard au coeur de la cellule*, Syllepse edition. ISBN : 978-2-84950-207-5.

[Beagle-CHP-Kni13] Carole Knibbe. [Modéliser et simuler - Epistémologies et pratiques de la modélisation et de la simulation - Tome 1](#), chapter L'évolution expérimentale in silico, pages 581–610. Editions Matériologiques, April 2013. <http://www.numilog.com/228154/Modeliser—simuler—Epistemologies-et-pratiques-de-la-modelisation-et-de-la-simulation—Tome-1.ebook>.

E10.6.11 Thèses de doctorat – THE (7)

[Beagle-THE-Car12] Bertrand Caré. [Modèles individu-centrés de l'impact fonctionnel des hétérogénéités de diffusion et de distribution spatiale des protéines de signalisation cellulaire](#). Thèse de doctorat en informatique, INSA-Lyon, November 2012.

[Beagle-THE-Coq12] Anne-Sophie Coquel. [Dynamique de l'agrégation protéique chez la bactérie E. coli](#). Thèse de doctorat en informatique, INSA de Lyon, November 2012.

[Beagle-THE-Cou10] Antoine Coulon. [Stochasticité de l'expression génique et régulation transcriptionnelle – Modélisation de la dynamique spatiale et temporelle des structures multiprotéiques](#). Thèse de doctorat en informatique, INSA de Lyon, July 2010.

- [Beagle-THE-Fis13] Stephan Fischer. *Modélisation de l'évolution de la taille des génomes et de leur densité en gènes par mutations locales et grands réarrangements chromosomiques*. Thèse de doctorat en informatique, INSA de Lyon, December 2013.
- [Beagle-THE-Kan13] Gaël Kaneko. *Analyse et modélisation de la stochasticité de l'expression génique dans des cellules eucaryotes*. Thèse de doctorat en informatique, Insa de Lyon, September 2013.
- [Beagle-THE-Par11] David Parsons. *Indirect Selection in Darwinian Evolution: Mechanisms and Implications*. Thèse de doctorat en informatique, INSA de Lyon, December 2011.
- [Beagle-THE-San09] Yolanda Sanchez-Dehesa. *Raevol : un modèles de génétique digitale pour étudier l'évolution des réseaux de régulation génétiques*. Thèse de doctorat en informatique, INSA-Lyon, November 2009.

