

1 Principes de base et installation de HSIM

Le simulateur HSIM est un compromis entre les systèmes à base de règles que nous avons déjà vus et les systèmes multi-agents :

- Les agents considérés sont assez simples, en ce sens que leurs attributs se limitent à leur position 3D, leur rayon et certaines propriétés écrites sous forme de déclarations ou de règles (voir plus loin) comme par exemple le fait d'être une protéine membranaire (ou non), de pouvoir se lier avec certaines autres molécules pour former un complexe, *etc.*
- Les règles considérées sont elles-mêmes assez simples, en ce sens que seulement deux réactants sont autorisés au maximum. En revanche, elles sont enrichies (on y reviendra) de telle sorte qu'on peut néanmoins modéliser la formation de complexes constitués d'un nombre arbitraire de molécules.
- L'espace considéré est calibré pour modéliser par défaut une bactérie ou une vacuole, qu'elle soit naturelle ou artificielle.
- L'ensemble a été conçu pour favoriser la performance algorithmique et permettre des simulations comparables au temps réel biologique.

Ce type de simulateur est souvent appelé « individu centré ».

Tout d'abord, récupérer HSIM sur <https://www.lri.fr/~pa/Hsim> pour pouvoir tester les exemples.

On y trouve les versions pour Linux, Windows et Mac.

- Sous linux, il se peut qu'il faille installer le package `lib64freeglut3`.
- Sous Windows, il se peut que les fichiers `glut32.dll` sous le répertoire `system32\`, et `glut32.lib` sous le répertoire `system\lib\` soient nécessaires.

Ensuite, pour tester HSIM, il faut passer en ligne de commande (terminal avec shell ou DOS) et lancer `hsim` puis charger un fichier de configuration, par exemple l'un des exemples fournis sur la page web de HSIM.

Quelques commandes utiles une fois HSIM lancé :

- Ne pas oublier de cocher en haut à gauche les molécules que l'on souhaite visualiser,
- **A** affiche les molécules,
- **<tab>** lance/arrête la simulation,
- **h** fournit une liste sommaire des commandes.
- *etc.*

2 Syntaxe et usage de HSIM

Se référer au mode d'emploi de la page web de HSIM...

Et en complément :

- Lorsque deux règles ont des membres gauches compatibles, il faut que la somme des probabilités soit inférieure à 1 (HSIM signalera s'il y a une telle erreur).
- Il n'est pas possible d'avoir une molécule membranaire dans le cytoplasme MAIS la **membrane** est une espèce implicite dans HSIM et on peut donc écrire un règle du genre : **membrane + x -> membrane + y** où x est une molécule non membranaire et y est « sa version membranaire ». Voir l'exemple de *Pseudomonas aeruginosa* sur la page web du cours.
- Lorsqu'une espèce de molécule est répartie uniformément, on peut faire appliquer à HSIM des règles « population centrées » au lieu de « individu centrées » et dans ce cas, le nombre de molécules est calculé par résolution des équations différentielles (approximées pour avoir un nombre entier de molécules) à chaque étape de temps.

3 TD : exemples de régulation génétique

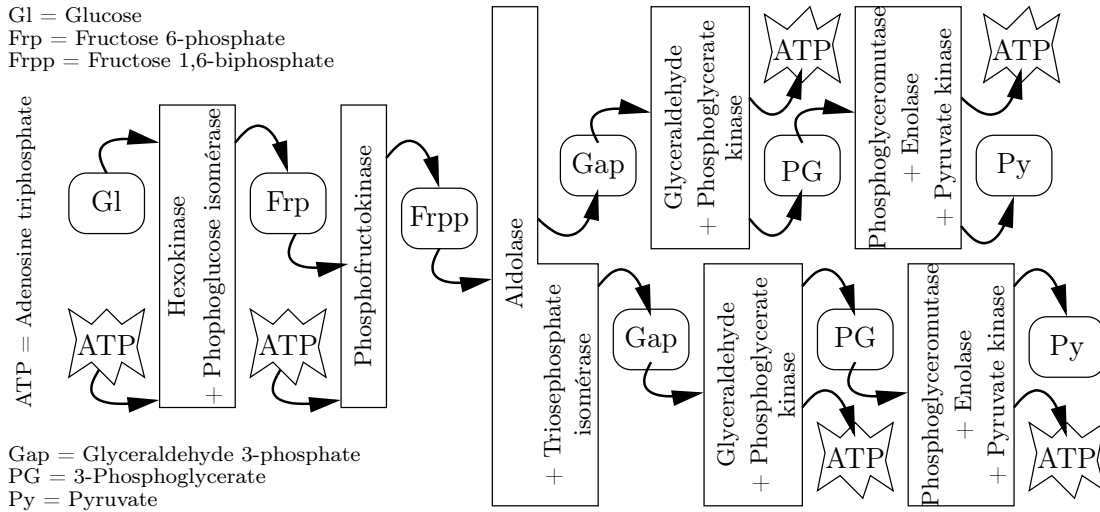
Exercice 1 : Composez un système de 2 gènes **g1** et **g2** (de déplacements très lents), chacun produisant le facteur de transcription de l'autre (**p1** et **p2**), avec un état initial où il y a environ une centaine de **p1** et de **p2**. Calibrez les paramètres pour qu'on y voit quelque chose...

Exercice 2 : Ajoutez une dégradation de **p1** et **p2**... et tout phénomène qui vous semblera judicieux.

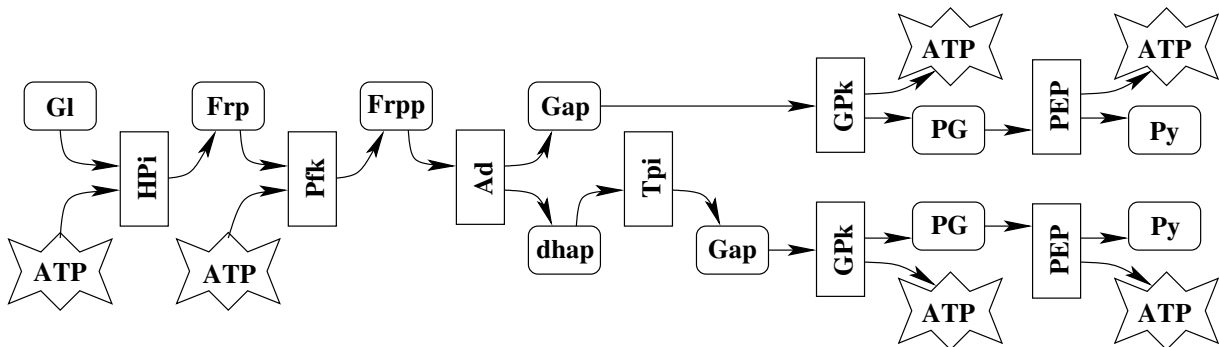
Exercice 3 : Composez un système avec un opéron σ (de déplacements très lents) qui produit deux protéines p_1 et p_2 . La protéine p_1 active l'opéron σ . La protéine p_2 est membranaire (donc est capturée par la membrane lorsqu'elle la rencontre). de plus p_2 a de l'affinité pour p_1 et la «capture» en formant le complexe $p_1 \cdot p_2$. Prévoyez une dégradation de p_1 et p_2 et calibrez les paramètres pour qu'on y voit quelque chose...

4 TD : exemple de la glycolyse

On considère la figure (déjà très simplifiée) suivante, qui résume la production d'ATP *via* la glycolyse :



On considérera par ailleurs, de manière outrageusement simplificatrice, que les coopérations d'enzymes regroupées dans les boîtes rectangulaires de cette figure constituent chacune un unique amas de macromolécules, qu'on représentera comme s'il s'agissait d'une seule «macromolécule». Pour cela, on leur donnera un nom court comme suit :



De manière non moins arbitraire, on considérera que :

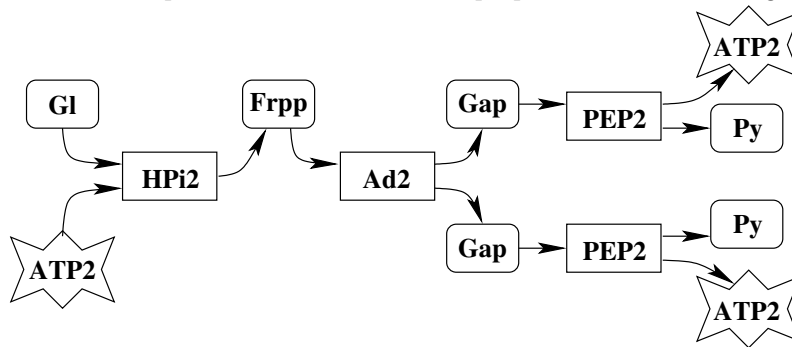
- Gl, Frp et Frpp se déplacent à la même vitesse
- dhap, Gap, PG et Py se déplacent toutes deux fois plus vite que le glucose
- les ATP se déplacent dix fois plus vite que le glucose
- HPi, Pfk, Ad, Tpi, Gpk et PEP se déplacent cinq fois moins vite que le glucose

Enfin, toujours avec le même arbitraire, on considérera dans un premier temps que :

- les transformations effectuées par Tpi, Gpk et PEP sont deux fois plus rapides que celles de HPi, Pfk et Ad.

Exercice 4 : En suivant la définition générale des automates stochastiques à base de règles (qui intègre les poids dans les probabilités), écrivez les règles qui traduisent les propriétés précédentes (on supposera ici que l'ATP a autant de chances de migrer que de participer aux transformations du glucose et du fructose si l'occasion se présente).

Exercice 5 : En suivant la structure des fichiers d'entrée de HSIM (donc en respectant en particulier les contraintes suivantes : (i) limitation à deux réactants au maximum à gauche et à droite des règles, (ii) interdiction d'avoir un «+» à droite d'une règle s'il n'y a pas un «+» ou un «*» à gauche, et (iii) les déclarations `maxlinks` requises) concevez une simulation qui se fonde sur les mêmes propriétés mais avec la figure simplifiée suivante :



Exercice 6 : En faisant varier les conditions initiales (quantités des diverses molécules au départ), observez et commentez les différents phénomènes observés.

Exercice 7 : Même question en faisant varier les probabilités relatives d'application des règles de transformation de substrats, à conditions initiales « raisonnable » fixées. En particulier, rendez les premières réactions sensiblement plus rapides que les suivantes afin de mieux observer « l'investissement initial » en ATP.

Exercice 8 : [Facultatif] Complétez ou modifiez les règles pour qu'une enzyme prenne de l'affinité pour l'enzyme suivante lorsqu'elle est porteuse de son substrat. Sous quelles conditions cela favorise-t-il la production d'ATP ?