

SIMULATIONS PAR AUTOMATES CELLULAIRES

Projet 6 : simulation de la production de mucus chez *P.aeruginosa*

Mots-clé : système dynamique, voie métabolique

Les automates cellulaires

Un automate cellulaire est un procédé de simulation informatique fondé sur un découpage de l'espace en cases appelées « cellules ». On fait évoluer dans le temps le contenu des cases avec pour convention que la transformation d'une case ne dépend *que* de ses cases voisines. Les phénomènes biologiques dont la dynamique est régie par des influences locales peuvent donc être simulés ainsi.

L'exemple le plus connu d'automate cellulaire, dans le plan, est certainement le *jeu de la vie*. Il fut inventé par John Horton Conway en 1970, alors qu'il était professeur de mathématiques à l'université de Cambridge, au Royaume-Uni. Les règles locales en sont simples. À chaque étape, on met à jour toutes les cases en même temps (dynamique synchrone). L'évolution d'une cellule est entièrement déterminée par l'état de ses huit voisines de la façon suivante :

- une cellule morte possédant exactement trois voisines vivantes devient vivante (elle naît) ;
- une cellule vivante possédant deux ou trois voisines vivantes le reste, sinon elle meurt.

Certaines formes évoluent alors de manière remarquable. Par exemple un « planeur » dans le jeu de la vie est un motif ayant la forme suivante

v	v	
v		v
v		

où une case vide représente une cellule morte et une case vivante contient un « v ». En simulant à la main l'évolution d'un planeur dans un plan dont toutes les autres cellules sont mortes, on redécouvre l'intérêt de cette appellation. . .

Plus généralement un automate cellulaire dont toutes les cases sont mises à jour simultanément

est dit *synchrone*. Il est alors entièrement caractérisé par des règles de la forme

1	2	3	
4	c	5	→ c'
6	7	8	

Les automates *asynchrones* permettent en pratique d'écrire des règles bien plus simples. L'idée est de n'écrire que des règles qui mettent en jeu deux cases voisines et les transforment en même temps sans modifier aucune autre case. Les règles sont alors de la forme « (a,b) → (a',b') » et il faut itérer un tirage aléatoire des deux cases concernées.

Première partie du projet :

1. Rechercher de la documentation sur les automates cellulaires et comprendre leur fonctionnement
2. Choisir un logiciel simple de simulation par automate cellulaire asynchrone et se familiariser avec son fonctionnement. Le cas échéant, en programmer un.

La production de mucus chez *Pseudomonas aeruginosa*

La cause principale de mortalité due à la mucoviscidose est l'infection des poumons des malades par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, qui y acquiert deux phénotypes nouveaux, la cytotoxicité (contre les défenses de l'hôte), et la mucoïdie (production d'un épais mucus qui aggrave les déficiences respiratoires du malade et aide à la résistance aux antibiotiques).

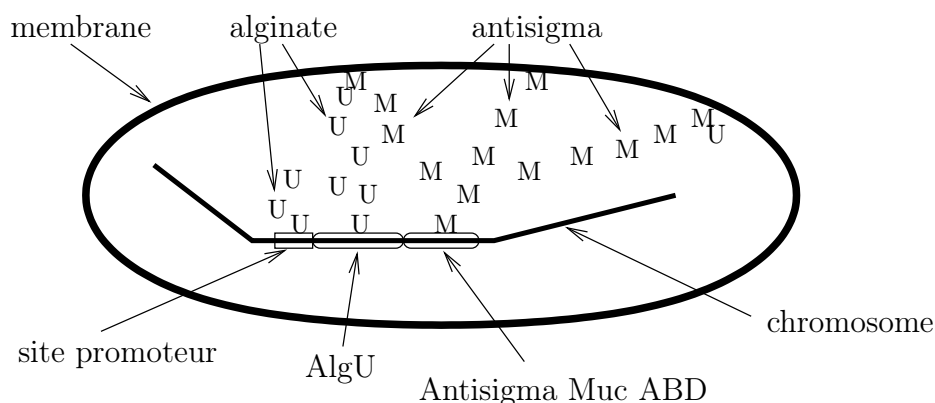
Il a été identifié que la production de mucus est principalement contrôlée par deux gènes :

1. Le premier, AlgU, produit une alginate qui, en concentration suffisante démarre la mucoïdie. De plus, AlgU participe au complexe de transcription de son propre gène, et donc sert à sa propre transcription.
2. Le second, Antisigma Muc ABD, produit une protéine membranaire qui a de l'affinité pour l'alginate de AlgU. De plus, ce gène est situé sur un opéron juste à la suite de AlgU ; ainsi la production de AlgU implique celle de l'antisigma.

De telles régulations géniques au sein d'une cellule contrôlent les processus de transcription et traduction, et par conséquent *in fine*, les phénotypes cellulaires (en réponse aux stimuli de l'environnement). Ici, on voit que l'auto-activation de AlgU par son propre produit tend vers la mucoïdie, puisque la production de AlgU s'auto-entretient. En revanche, la production de AlgU entraîne celle de l'antisigma, qui capture l'alginate à la membrane et l'empêche à la fois de s'auto-activer et de participer à la production de mucus. La question naturelle est alors : qui va gagner ? l'alginate ou l'antisigma ?

On se propose ici de simuler ces mécanismes par automate cellulaire et d'explorer quels paramètres du modèle permettraient d'observer le phénotype de la mucoïdie.

En voici un schéma très simplifié :



Seconde partie du projet :

1. Réfléchir au moyen de représenter dans un automate cellulaire une bactérie très simplifiée avec une membrane et un « mini- »chromosome contenant les gènes précités.
2. Concevoir les règles qui traduisent, d'une part, la migration possible des molécules dans toutes les directions, et d'autre part, les étapes successives de transcription/traduction de l'opéron, attache de l'antisigma à la membrane, capture de l'alginate par l'antisigma, etc.
3. Faire les premières simulations et porter un regard critique sur la crédibilité biologique des comportements observés.
4. La probabilité d'application des règles joue un rôle majeur dans des comportements simulés : comprendre et ajuster le modèle pour obtenir des simulations crédibles. . .