

*Les documents sont autorisés ;  
ordinateurs, téléphones portables et autres moyens de communication sont interdits.*

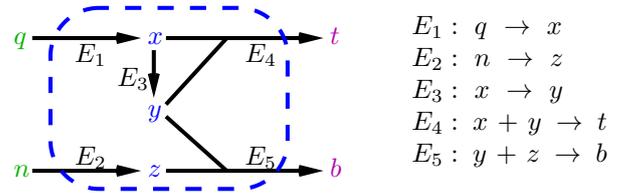
Cet énoncé contient 2 parties.

Rédigez sur **feuilles séparées chacune des parties**.

## Quorum sensing bactérien « agressif »

Le *quorum sensing* est la capacité d'une bactérie à détecter et s'adapter à la densité de population bactérienne qui l'entoure. Si la densité de population est suffisante, certaines bactéries sécrètent des polymères extracellulaires pour engendrer collectivement un biofilm protecteur et, parmi celles-ci, certaines espèces ont développé un comportement « agressif » en ce sens qu'en forte densité de population et en manque de nutriments elles excrètent des toxines destinées à ralentir le métabolisme des bactéries concurrentes afin de « monopoliser » le plus possible des nutriments restants.

Les espèces bactériennes ayant ce double comportement « biofilm » et « agressivité » présentent un fonctionnement métabolique que l'on simplifie par le diagramme et les réactions enzymatiques abstraites ci-contre.



- Les bactéries de la population l'arguent de manière constante dans l'environnement des molécules  $q$  qui servent de signal et c'est finalement le flux d'entrée de ces molécules qui tient lieu de détection du quorum par le réseau métabolique de notre schéma.  
En revanche, on ne représente pas ici la production de  $q$  (qui a peu d'intérêt puisqu'elle est constante).
- De même les nutriments sont représentés ici par une molécule abstraite notée  $n$  et leur disponibilité est représentée par le flux d'entrée de  $n$ .
- $t$  représente les toxines produites par le comportement agressif du métabolisme et  $b$  représente les polymères qui participent à la création de biofilm.
- Enfin les noms  $x$ ,  $y$  et  $z$ , de même que les réactions  $E_1$  à  $E_5$ , sont ici abstraits. Ils représentent des métabolites et des voies intermédiaires qui peuvent différer d'une espèce à une autre : c'est la forme générale du réseau métabolique qui importe.

## Partie I – Modélisation avec FBA, BIOCHAM et automates cellulaires

### Analyse par la méthode de FBA :

**Exercice 1 :** Construisez la matrice de stœchiométrie correspondante en respectant l'ordre des  $E_i$  et, pour les métabolites, l'ordre suivant :  $q$ ,  $n$ ,  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ,  $t$  et  $b$ .

**Exercice 2 :** Écrivez les contraintes d'état stationnaire sur les vitesses  $v_1$  à  $v_5$  des  $E_i$  puis exprimez  $v_3$  à  $v_5$  en fonction de  $v_1$  et  $v_2$ .

Pour la plupart des espèces considérées, les plages de vitesses des 5 réactions sont similaires. On va donc modéliser, dans une unité arbitraire, que toutes ( $v_1$  à  $v_5$ ) sont comprises entre 0 et 10 inclus.

**Exercice 3 :** Justifiez la validité de vos réponses aux 4 questions suivantes :

- (1) Quelle configuration des vitesses maximise la production de toxines ?
- (2) Dans cette configuration, la bactérie produit-elle des polymères pour biofilm ?
- (3) Quelle configuration des vitesses maximise la production de polymères pour biofilm ?
- (4) Dans cette configuration, la bactérie produit-elle des toxines ?

L'exercice précédent montre que ce réseau métabolique permet un comportement cohérent des bactéries qui nous intéressent : si elles sont agressives, elle ne joue pas le jeu collectif du biofilm et inversement, si elles participent à générer un biofilm, elles n'intoxiquent pas leurs congénères.

**Exercice 4 :** Sachant que les voies  $E_1$  à  $E_5$  sont catalysées par des enzymes produits par des groupes de gènes  $G_1$  à  $G_5$ , et sachant que les voies  $E_1$  et  $E_2$  sont en fait pilotées par les métabolites d'entrée, quels groupes de gènes doivent être activés ou inhibés par la bactérie selon qu'elle adopte un comportement agressif ou au contraire collectif ?

## Analyse par la méthode booléenne de BIOCHAM :

Afin de limiter le nombre d'objets BIOCHAM à considérer, on va se concentrer sur le comportement du système en absence de nutriments. De manière évidente d'après le schéma,  $n$  étant alors toujours absent,  $E_2$  est inactif et  $z$  est absent, de sorte que  $E_5$  est aussi inactif. On ne va donc considérer dans notre modèle BIOCHAM que les réactions catalysées par  $E_1$ ,  $E_3$  et  $E_4$ .

**Exercice 5 :** Dans ce nouveau contexte, (1) écrivez les règles BIOCHAM booléennes de ces trois réactions catalytiques, (2) quels sont alors les objets BIOCHAM pertinents pour l'analyse du système? et (3) combien d'états faudrait-il pour représenter le graphe de transitions avec tous ces objets?

Il y a clairement trop d'états pour tracer à la main le graphe de transitions; on va donc se restreindre au cas où la bactérie est dans un milieu suffisamment dense en bactéries pour que  $q$  soit considéré toujours présent *et ne puisse pas être consommé*. On va admettre alors que les enzymes sont également toujours présents, de sorte qu'il ne reste que  $x$ ,  $y$  et  $t$  qui peuvent être présents ou absents dans les états du graphe de transition ( $q$ ,  $E_1$ ,  $E_3$  et  $E_4$  seront toujours présents).

**Exercice 6 :** Tracez le graphe d'états prenant en compte ces simplifications (de préférence avec les couleurs **bleu** pour la réaction catalysée par  $E_1$ , **rouge** pour celle de  $E_3$  et **vert** pour celle de  $E_4$ ).

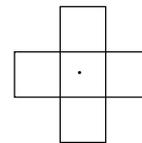
**Exercice 7 :** (1) Que signifie la formule CTL « AF(t) »? (2) Est-elle vraie en CTL pour tous les états initiaux dans le graphe d'état de l'exercice précédent? (3) Et en CTL équitable? Justifiez vos réponses.

**Exercice 8 :** (1) Écrivez en CTL la formule qui exprime que si  $t$  est présent, alors il le restera toujours. (2) Est-elle vraie pour notre graphe de transition?

## Simulation par automates cellulaires synchrones

On va maintenant s'intéresser au comportement collectif de nos bactéries. À l'issue de l'étude FBA, on retiendra qu'une bactérie peut avoir 3 états : soit ne rien produire, soit produire  $b$ , soit produire  $t$ . On notera respectivement  $O$ ,  $B$  et  $T$  ces 3 états.

On va maintenant étudier par automate cellulaire synchrone le comportement d'une population de telles bactéries cultivées sur une surface plane, en supposant pour simplifier que le voisinage d'une bactérie est réduit à 4 cases comme ci-contre.



Dans le plan, outre les 3 états précédents, certaines cases peuvent être vides (-).

**Exercice 9 :** Écrivez des règles de transformation *déterministes* qui modélisent les propriétés suivantes :

- une bactérie ayant au moins 2 bactéries voisines produisant  $b$  se met à produire du  $b$
- *sinon*, une bactérie ayant au moins 2 bactéries voisines produisant  $t$  se met à produire du  $t$
- *sinon*, une bactérie ayant une majorité de voisins vides ou ne produisant ni  $b$  ni  $t$  arrête de les produire elle aussi
- enfin *sinon* elle conserve son état courant.

Vous pouvez utiliser les signes habituels « \* », « ¬ », « ∧ », « ∨ » et écrire vos règles à permutation près des cases du voisinage.

## Partie II – Modélisation par réseau de Petri

Nous reprenons le système biologique décrit en début d'énoncé et l'abordons maintenant à l'aide du cadre de modélisation des réseaux de Petri.

**Exercice 10 :** Tracez le réseau de Petri représentant les connaissances précédentes, en prenant en compte les 5 réactions  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_4$  et  $E_5$ . On ne représentera pas de manière explicite les enzymes et les noms des transitions seront les noms des enzymes.

**Exercice 11 :** Construisez la matrice d'incidence en respectant l'ordre  $q$ ,  $n$ ,  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ,  $t$ ,  $b$  ainsi que  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_4$  et  $E_5$ .

**Exercice 12 :** Calculez les P-invariants.

**Exercice 13 :** Trouvez les T-invariants. Justifiez votre réponse.

**Exercice 14 :** Pour les besoins de l'exercice, on va considérer maintenant la production de molécule  $q$  par les bactéries.

Et pour simplifier la modélisation, on va considérer que la production des molécules  $q$  est proportionnelle à la production des polymères  $b$  qui servent au biofilm, de sorte que l'on peut confondre les places  $b$  et  $q$ .

- (1) Dessiner le nouveau réseau de Petri.
- (2) Calculer les invariants de places.
- (3) Calculer les invariants de transitions.