

SIMULATIONS PAR AUTOMATES CELLULAIRES

Projet 2 : phénomènes de seuil dans les régulations inter-géniques

Mots-clé : réseaux de régulations génétiques, modélisation de systèmes complexes, expression des gènes.

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 du jeu de la vie 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
6	7	8

 \longrightarrow

c'

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

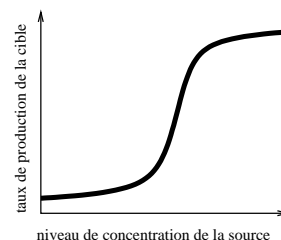
Première partie du projet :

1. Rechercher de la documentation sur les automates cellulaires et comprendre leur fonctionnement (exemple de simulateur par automates cellulaires : HSIM).
2. Se faire plus généralement une idée des théories de modélisation les plus courantes en biologie des systèmes (exemple de simulateur par équations différentielles : GEPASI).
3. Les informations collectées dans cette première partie serviront à écrire l'*état de l'art* du rapport final en modélisation/simulation par automates cellulaires pour la biologie.

Les phénomènes de seuil dans les régulations inter-géniques

Les réseaux de régulation génique dans une cellule (au sens biologique du terme) permettent d'étudier comme un système d'interactions les influences entre les gènes régulateurs d'un génome. Ces réseaux contrôlent les niveaux d'expression des gènes à chaque instant (la concentration en ARN messagers ou en protéines codés par chaque gène). Un stress extérieur peut donner lieu à un signal qui lance ainsi une réaction « concertée » d'un ensemble de gènes, organisé en réseau.

On constate que le taux de concentration d'un ARNm codé par un gène *cible* soumis à l'influence d'un autre gène *source* n'est pas proportionnel à la concentration du produit du gène source. Il existe généralement un *seuil de concentration* du produit de la source, en dessous duquel l'influence sur la cible est négligeable, et au dessus duquel elle est rapidement maximale.



Cela donne lieu, en moyenne, à un comportement sigmoïdal :

L'objectif de ce projet est d'étudier par simulations successives les conditions qui favorisent ou défavorisent l'apparition de ces phénomènes de seuil. Il peut par exemple s'agir de la distance entre le gène source et le gène cible, de l'existence de rétroactions (entre les gènes ou d'un gène sur lui même).

In fine, on pourra éventuellement collecter les données de simulation pour certaines configurations simples et tenter d'en inférer les équations qui régissent ces influences intergéniques dans le cadre du modèle de simulation.

Deuxième partie du projet :

1. Se documenter sur les réseaux de régulation génétiques et sur les observations biochimiques qui corroborent l'apparition de ces phénomènes de seuil.
2. Cela constituera la *description du problème abordé* dans le rapport final, et on prendra soin de distinguer les connaissances expérimentales ou théoriques, *in vivo*, *in vitro* ou *in silico*.

Avec l'aide des enseignants on choisira un logiciel de simulation par automates cellulaires possédant un langage d'entrée par règles de transformation aussi simple que possible, et des capacités de visualisation permettant d'observer aisément les comportements simulés.

Troisième, et principale, partie du projet :

1. Concevoir les règles qui traduisent, d'une part, la migration possible des molécules dans toutes les directions, et d'autre part, les interactions inter-géniques considérées.
2. Faire les premières simulations et étudier les comportements observés en moyenne, en premier lieu pour étudier l'impact de la distance entre gènes, puis l'influence de certaines interactions plus élaborées.
3. La probabilité d'application des règles joue un rôle majeur dans des comportements simulés : comprendre et ajuster le modèle pour obtenir des simulations crédibles.
4. Choisir quelques cas simples et extraire des données simulées les équations qui régissent les interactions.