

# Modèle individu centré de deux lignées cellulaires

Lboukili Imane, Cluet Yvan, Cassan Océane

25 Mars 2017

## Résumé

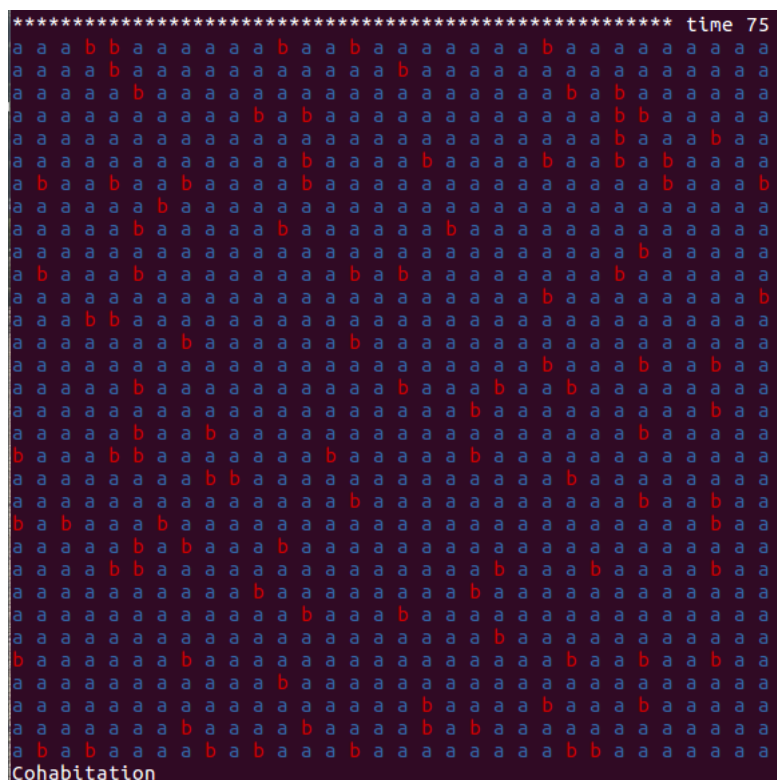
Nous désirons déterminer les conditions d'émergence et de maintien de deux lignées cellulaires, en situation de "cross-feeding". Plusieurs paramètres seront explorés pour déterminer les diagrammes de phase du système. Ce document a pour objectif de rendre compte des résultats obtenus grâce aux simulations de ce modèle.

## Table des matières

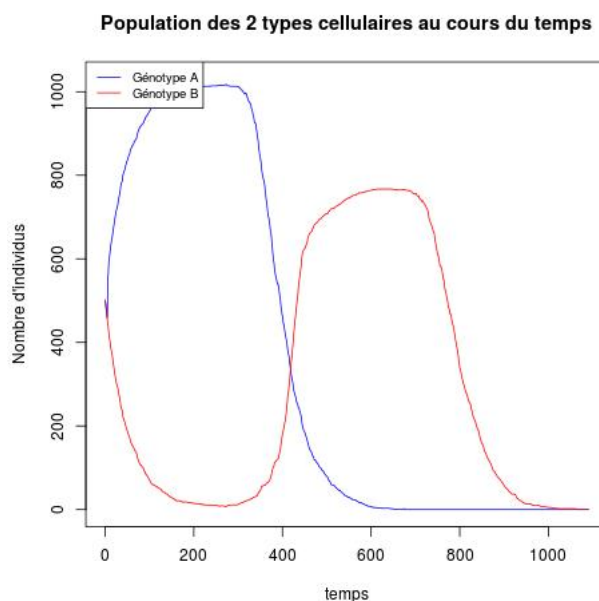
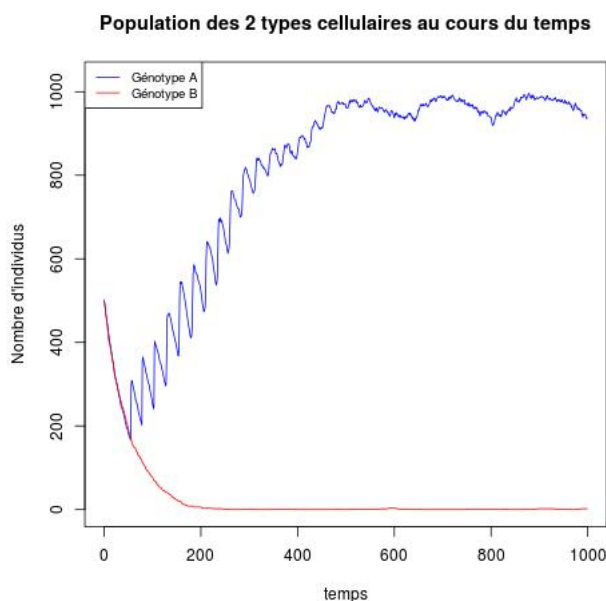
<b>1</b>	<b>Utilisation du code</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Diagramme de classes</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Diagrammes de phase bidimensionnels et interprétation biologique</b>	<b>4</b>
3.1	Sans mutation . . . . .	4
3.2	Avec mutation . . . . .	7
<b>4</b>	<b>Observations</b>	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>Une nouvelle dimension : exploration de la constante de diffusion</b>	<b>10</b>
<b>6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>11</b>

# 1 Utilisation du code

En utilisant la fonction "simple-run" du main, vous pouvez effectuer une simulation avec des valeurs de A et T données. Cela affichera la grille de cellules dans la console avec les individus des deux génotypes repérés par 2 couleurs différentes, évoluant dans le temps.



Cette méthode écrit au fur et à mesure de son exécution dans un fichier Chroniques.txt le nombre d'individus A et B. Une commande bash dans le main permet ensuite de générer le graphique correspondant grâce à un code R dans le fichier Chroniques.jpeg. De la même manière, le tracé des la fitness moyenne des individus est effectué. Voici par exemple le cas d'une sélection à gauche, et d'une extinction à droite.



En utilisant la fonction "diagram" du main, l'affichage dans la console du diagramme de phase du système se fait.

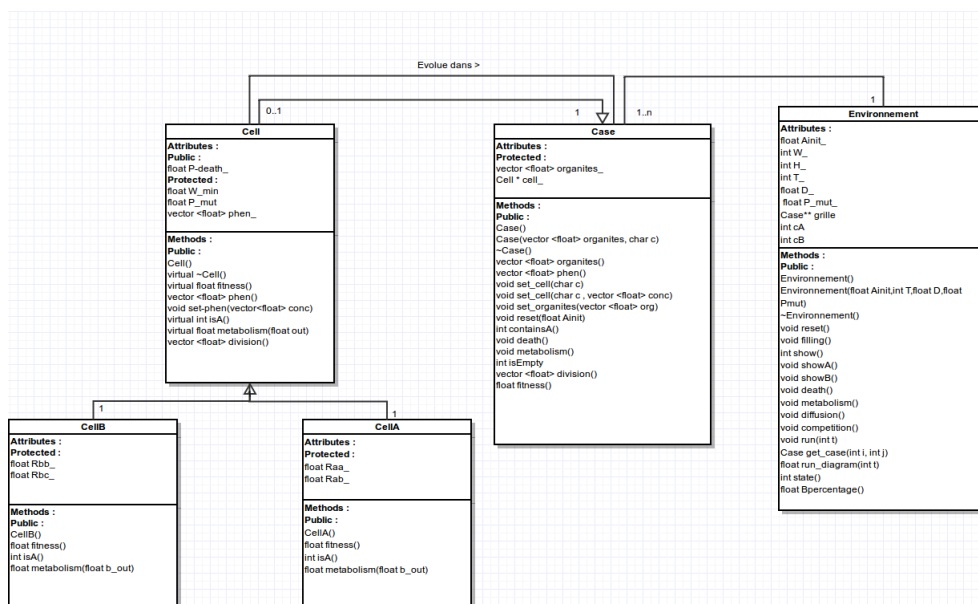
1501	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1		
1351	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	1	1	2		
1201	0	0	0	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	1	1	2	1	1	1	1	2		
1051	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1		
901	0	0	0	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	2	1	1	1	2	1	2	1	2	2	2	2	2	2		
751	0	0	0	0	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2		
601	0	0	0	1	1	2	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2		
451	0	0	0	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2		
301	0	0	0	0	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	2	2	2	1	2	1	2	1	2	1	1		
151	0	0	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2		
1	0	0	0	1	1	1	1	2	1	2	1	2	2	2	1	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	1		
0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35

Il s'agit cependant d'une fonction intermédiaire, à but de "débuggage" et d'affichage immédiat en attendant un affichage graphique plus abouti.

En utilisant la fonction R-diagram du main, les résultats des différents runs sont stockés dans le fichier Rdiagram.txt. Puis, une commande bash demande l'exécution d'un code R générant un diagramme à partir de ce fichier, dans out.pdf si aucun nom n'est passé en paramètres. L'installation du package ggplot2 est nécessaire au fonctionnement de l'affichage. Il s'agit de ces graphiques que nous allons analyser dans la partie 3.

## 2 Diagramme de classes

Nous avons souhaité utiliser 3 objets. Des cellules de la classe Cell, abstraite pure, peuvent être soit du génotype A, soit du génotype B. D'où la présence de ces classes filles, qui possèdent certains attributs en commun (probabilité de mort), et leurs spécificité (fitness, métabolisme, mutation...). Un objet de type Case contient les concentrations en organites A, B et C, ainsi qu'une cellule éventuelle. C'est dans une Case que nous avons modélisé les échanges d'organites entre le milieu et la cellule. Enfin, l'Environnement est constitué d'un tore de Cases. C'est depuis cette classe que sont lancées les principales méthodes pour les simulations.



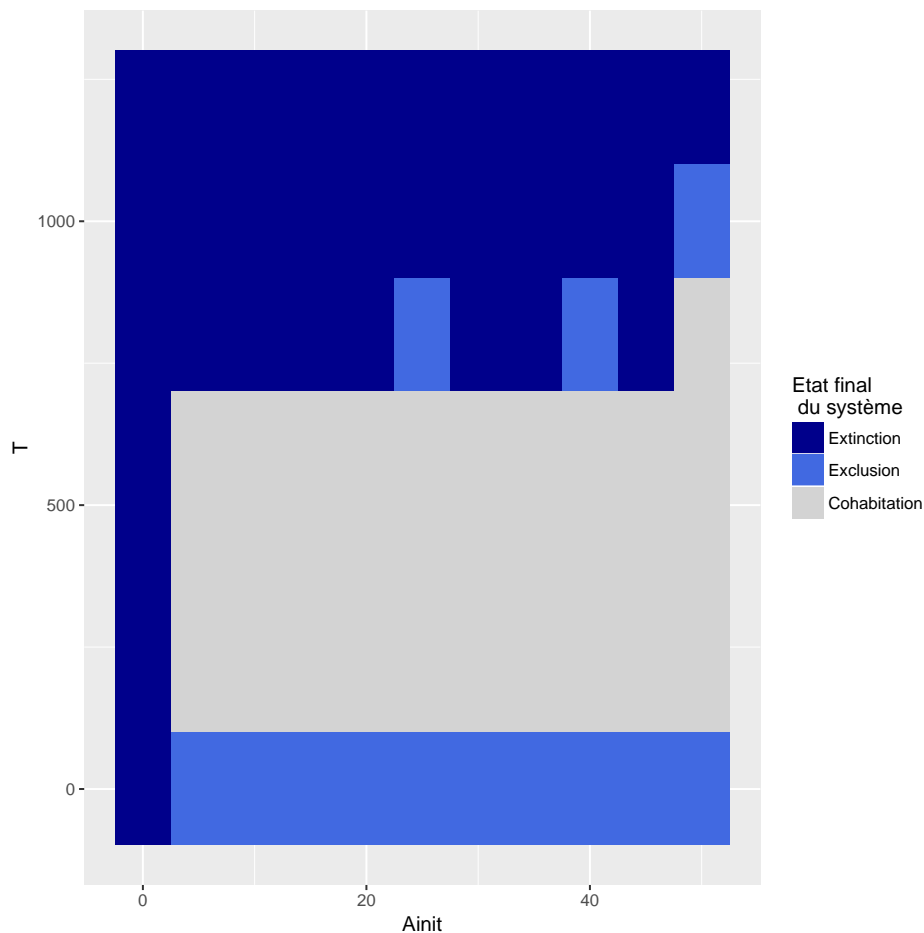
### 3 Diagrammes de phase bidimensionnels et interprétation biologique

Nous allons visualiser l'état du système dans le plan  $(A_{init}, T)$ , pour visualiser l'influence de la quantité de glucose introduite lors des lavages ( $A_{init}$ ), et la fréquence des lavages ( $T$ ).

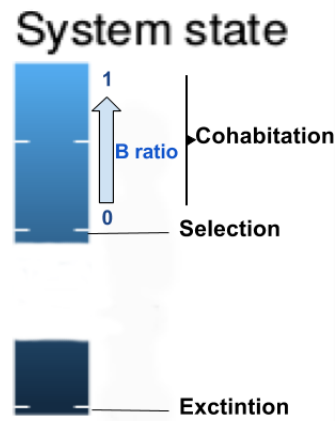
#### 3.1 Sans mutation

Les cellules n'ont ici pas la possibilité de changer aléatoirement de phénotype lors de leur division.

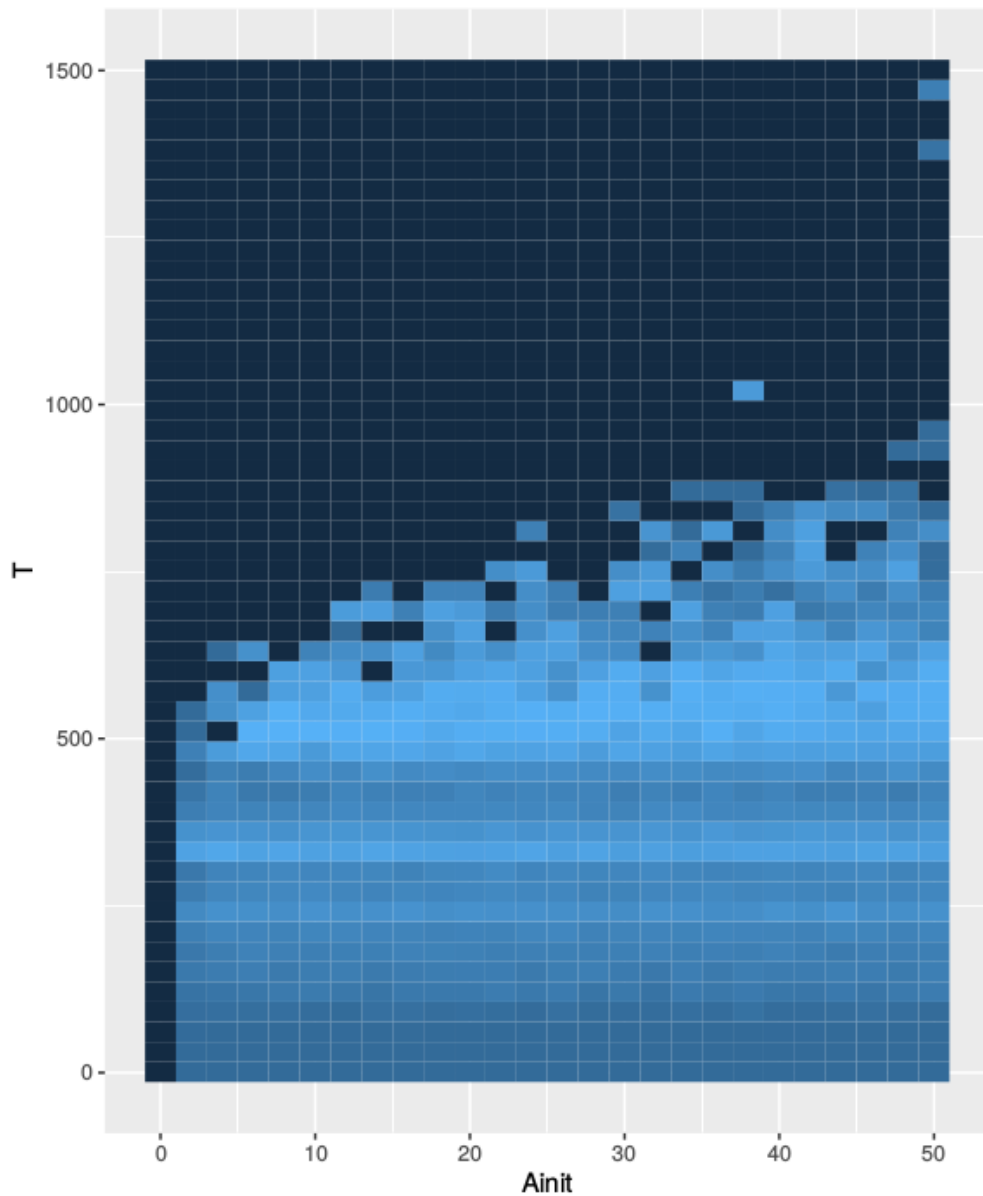
Nous avons dans un premier temps affiché l'issue de la simulation avec des valeurs discrètes : 0,1, ou 2 en fonction du nombre de lignées encore en vie. Cependant, cette méthode nous a posé des problèmes de netteté du graphique : même si une cellule B sur 1000 était encore présente, une cohabitation était retournée. Il en résultait une incapacité à discerner les zones avec la plus forte proportion de lignée B.



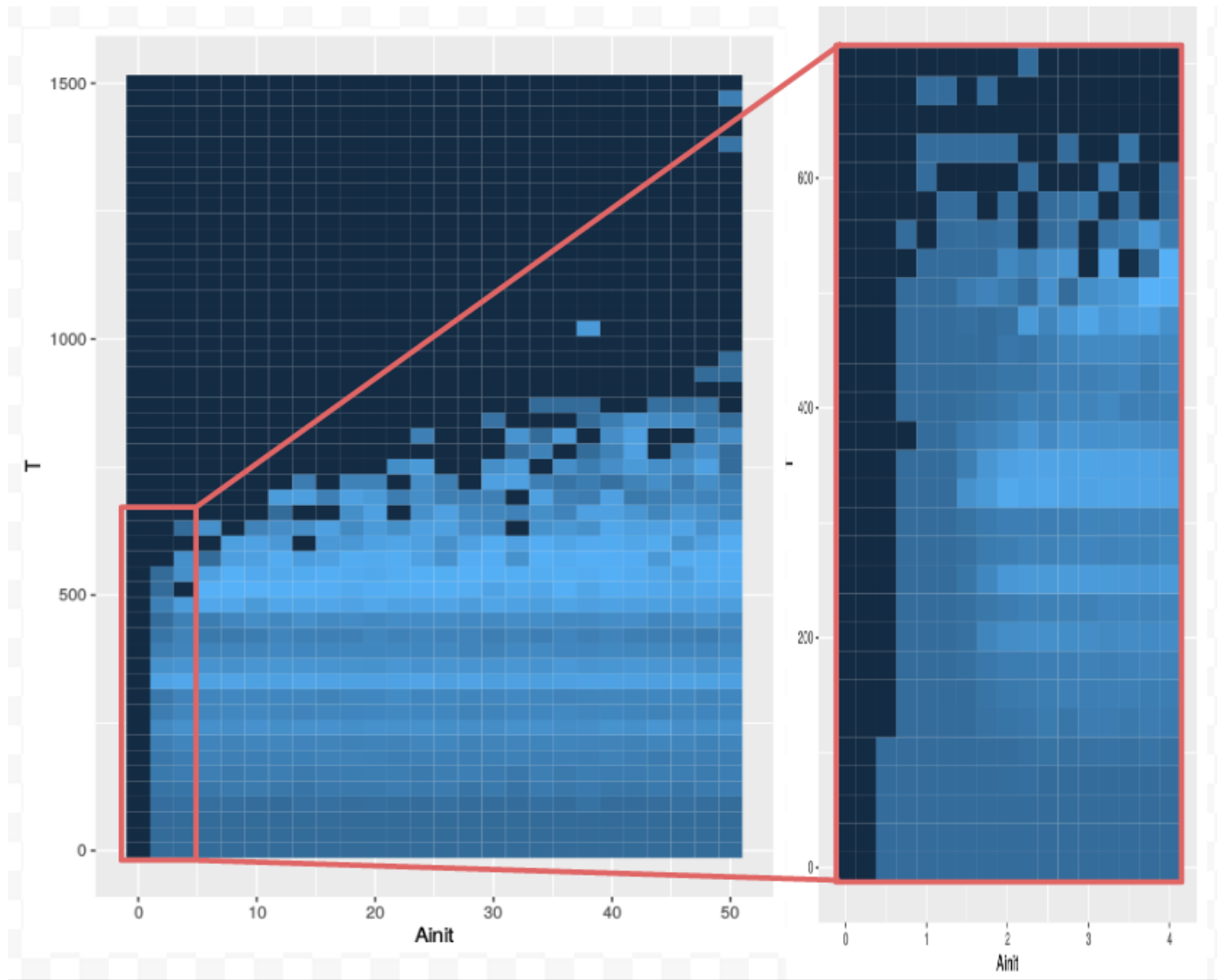
La fixation de limites entre sélection et cohabitation étant fortement liée à l'interprétation biologique, et ayant de lourdes répercussions sur la forme du graphique, nous avons décidé de définir une autre représentation. Dans toute la suite, le code couleurs sera le suivant :



La couleur la plus sombre montre la mort de toutes les cellules. Si le code ne retourne pas 0, il renvoie  $1 + \frac{nB}{nB+nA}$  dans le cas d'une sélection ou d'une cohabitation. Ainsi, nous pouvons différencier l'extinction de la sélection, mais également visualiser le taux de cellules de la petite lignée avec la clarté du bleu.



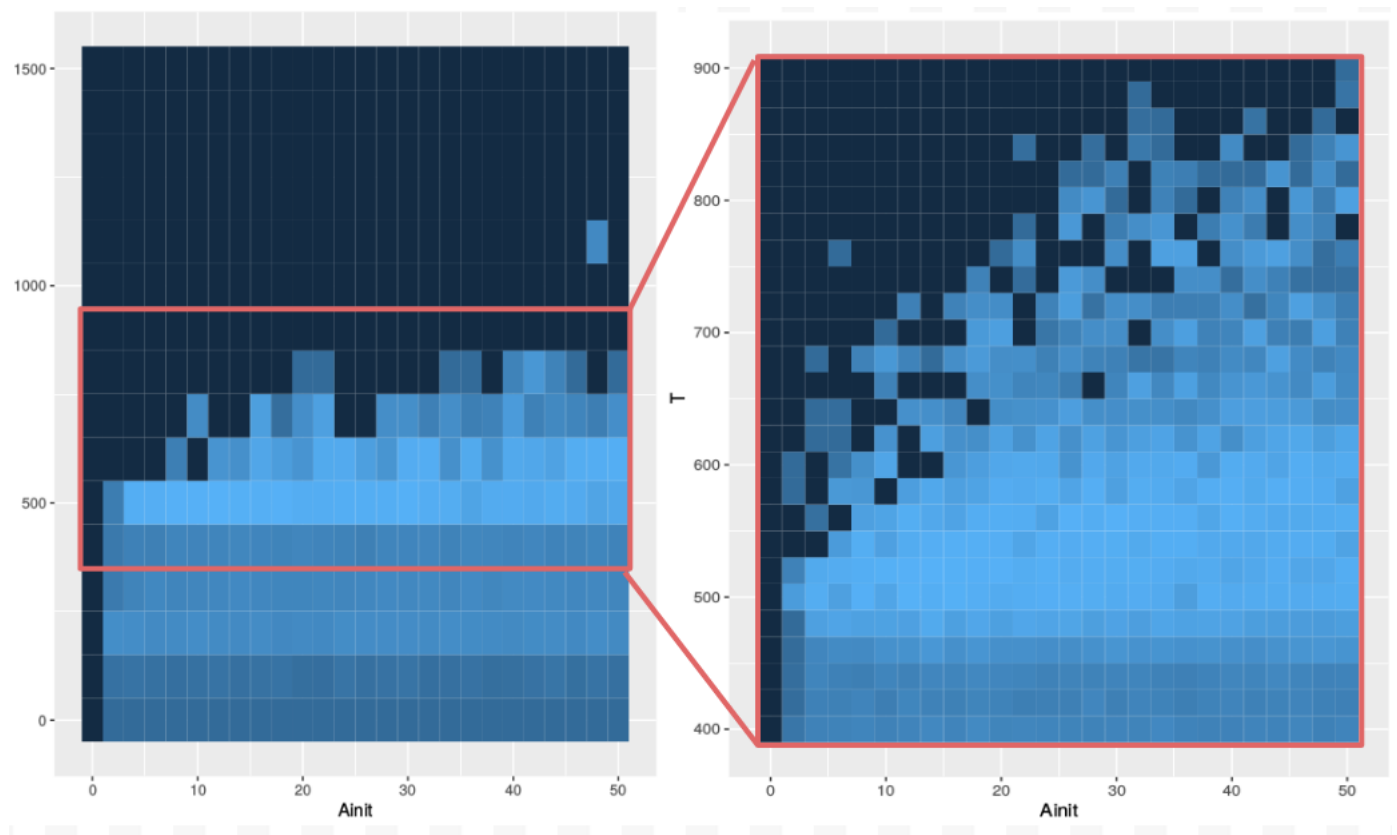
Voici ce que nous obtenons après un temps de calcul conséquent, pour une résolution acceptable. Nous pouvons expliquer biologiquement les zones du diagramme obtenu. Lorsque Ainit est nul, le glucose du milieu n'est pas renouvelé pour maintenir les cellules A en vie. Les cellules B ne peuvent pas se développer sans les cellules A. On a donc une extinction des 2 lignées. La zone d'extinction se prolonge pour de fortes valeurs de T : plus on tarde à changer le milieu, plus les cellules A consomment le glucose jusqu'à son épuisement. Cela entraîne la mort des 2 types cellulaires. Nous n'avons pas un seuil horizontal pour l'extinction car le long intervalle entre les lavages est compensé lorsque le glucose initialement introduit augmente. La zone d'extinction est donc repoussée vers le haut à droite du diagramme.



Ici, nous avons élargi la zone de transition entre l'extinction et le maintien en vie des bactéries. Sur le reste du diagramme, la sélection est visible pour de faibles valeurs de T, c'est à dire des lavages assez fréquents du milieu. En effet, celui renouvelle les nutriments du génotype A pour le maintenir en vie. Mais comme les lavages éliminent l'organite B, nécessaire au second type cellulaire, celui ci s'éteint. Seul la lignée se nourrissant du glucose reste. La cohabitation, elle, est observable dans la partie intermédiaire entre l'extinction et la sélection. Les cellules B ont le temps de métaboliser suffisamment d'acétate pour garder une fitness élevée et se diviser.

### 3.2 Avec mutation

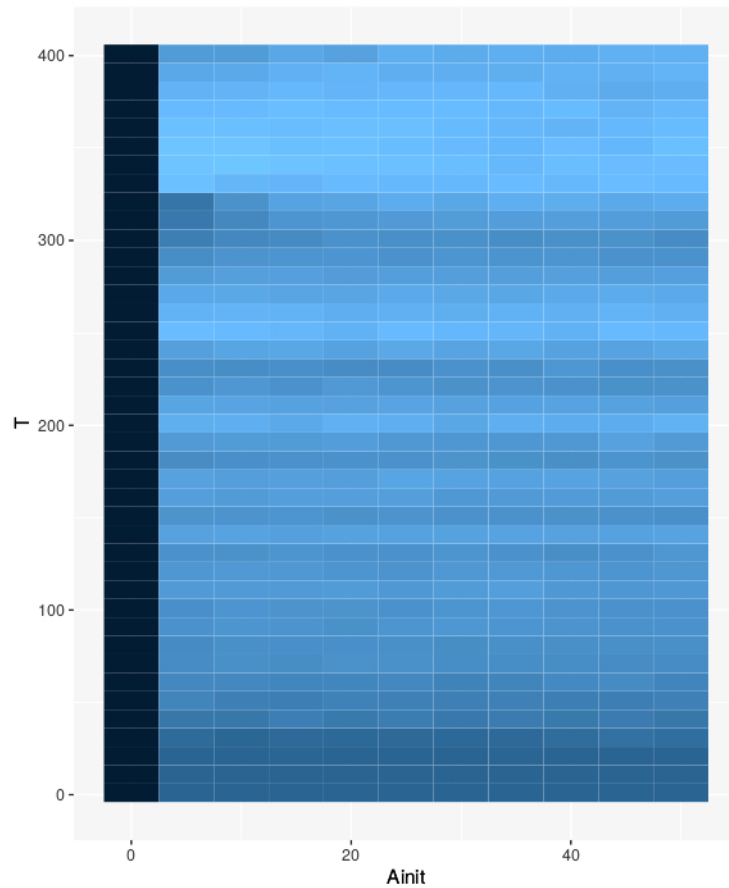
Ici, nous prenons une probabilité de mutation de 0.001.



Voici le graphique obtenu, qui ne varie que très peu en comparaison à celui sans mutation. La zone de mort est un petit plus floue et aléatoire. Nous avons restreint les bornes des axes dans une nouvelle simulation pour zoomer sur cette partie.

## 4 Observations

Avec une résolution plus forte sur la grandeur  $T$ , nous avons noté l'apparition de bandes plus sombres dans la zone de cohabitation. Ces bandes sont présentes sur les graphiques avec et sans mutation.

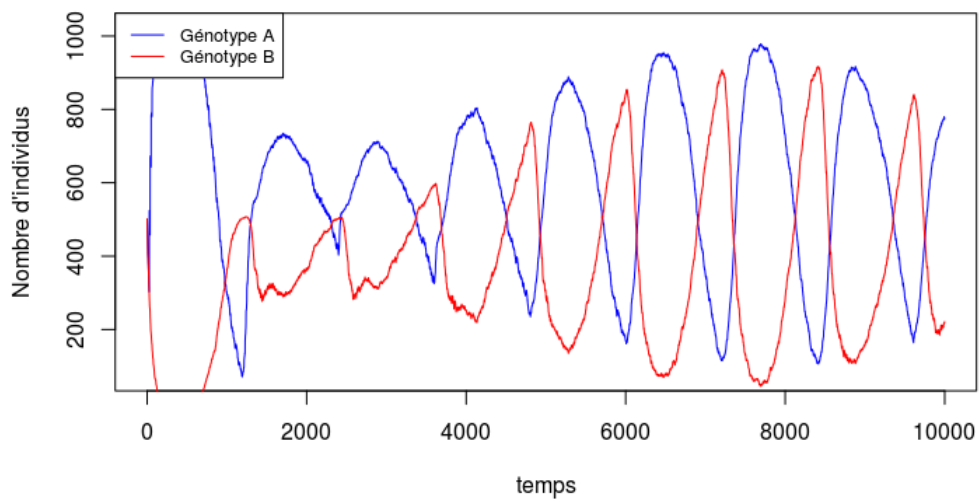


Nous pouvons l'expliquer en disant que la progression du taux de cellules B n'est pas constante, mais plutôt qu'elles progressent par vagues. Cela peut également être dû au temps de simulation et à l'aspect périodique des cohabitations : la simulation pour un  $T$  donné s'arrête toujours dans une phase du cycle où les cellules B sont moins nombreuses.

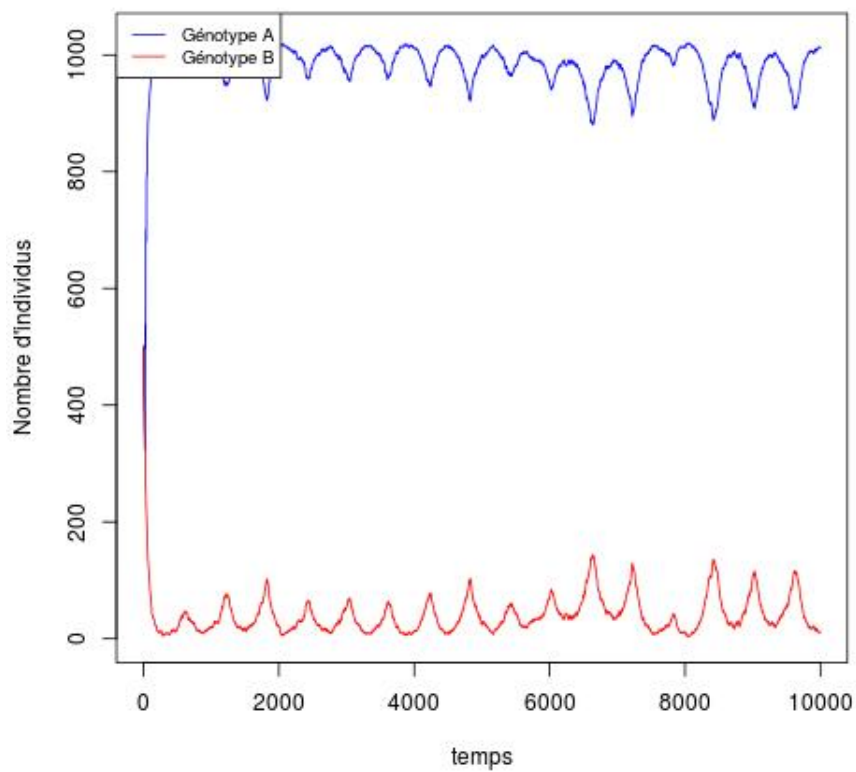
Nous avons ensuite remarqué l'apparition de certains phénomènes biologiques caractéristiques. Par exemple, une situation de **commensalisme** est observable : l'un des individus tire profit de l'autre sans l'affecter directement en retour. Nous avons cherché à visualiser précisément leur évolution conjointe au cours du temps. Pour des valeurs propices à la cohabitation ( $T = 1200$  et  $A_{init} = 30$ ), un régime oscillatoire s'établit. La population A s'impose progressivement. Puis, les B se divisent plus fréquemment en raison de l'abondance d'acétate rejeté dans le milieu. Ils disparaissent cependant par la suite car il n'y a plus assez de A pour en produire leur nutriment. Ces événements s'enchaînent de manière cyclique autour d'un d'équilibre stable.



**Population des 2 types cellulaires au cours du temps**

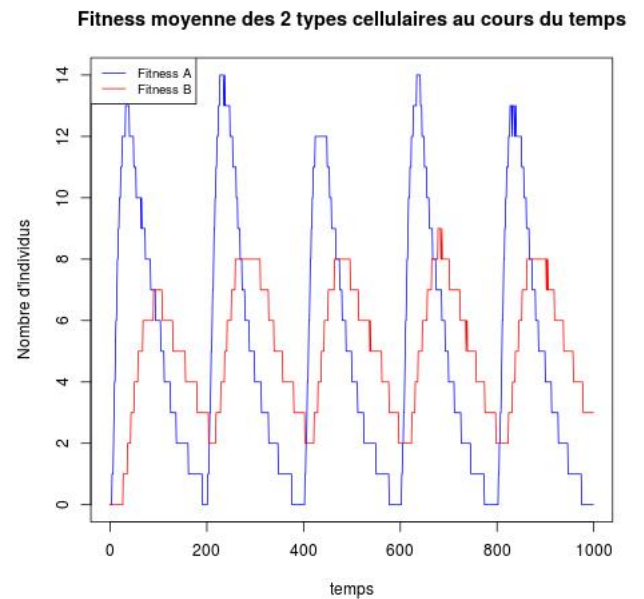
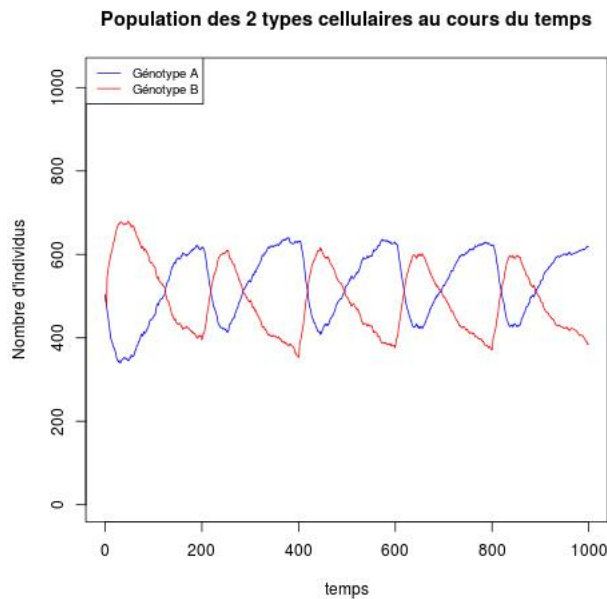


**Population des 2 types cellulaires au cours du temps**



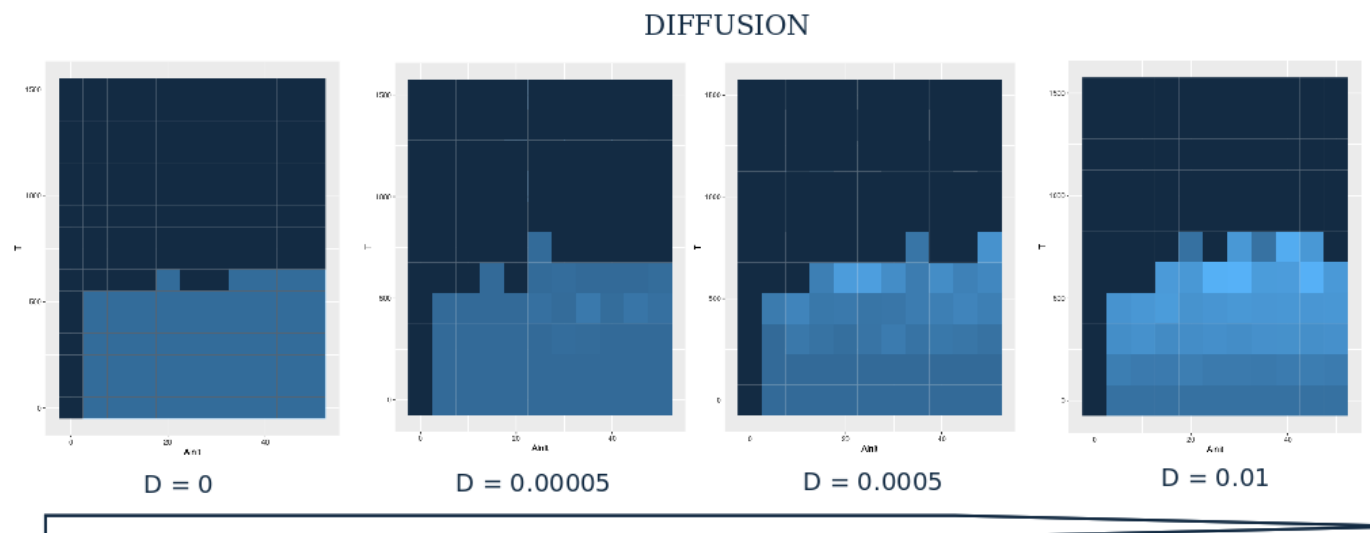
Dans le second cas, les lavages sont trop resserrés pour permettre à la lignée S de s'imposer par rapport à la L, mais elles suivent toujours toutes les deux une dynamique cyclique.

Enfin, nous avons tracé la fitness moyenne au cours du temps, pour la comparer à l'évolution du nombre d'individus :



La fitness est déphasée par rapport au nombre d'individu correspondant. Quand la fitness des A est au maximum, les cellules B sont majoritaires. C'est à partir de ce moment qu'elles commencent donc à se diviser, mais à perdre également en fitness. La fitness des B augmente alors, pendant que la population de A augmente. Cela montre le décalage entre l'acquisition des métabolites pour s'assurer une bonne fitness, et la colonisation du milieu.

## 5 Une nouvelle dimension : exploration de la constante de diffusion



Nous concluons que des évolutions du diagramme sont visibles pour de petites valeurs de la constante de diffusion. Tout d'abord, il est à noter que pour aucune diffusion, aucune cohabitation n'apparaît. En effet, l'organite B étant relâché lors de la mort des cellules A, les individus B ont besoin que celui-ci leur parvienne. Comme ils n'en possèdent initialement pas, il est impossible qu'ils parviennent à se diviser sur une case en contenant en raison de leur trop faible fitness. Progressivement, avec l'augmentation de la diffusion, la cohabitation devient possible

sur la zone au dessous de l'extinction. A partir de  $D = 0.001$ , les résultats sont similaires à ceux des parties précédentes, pour  $D = 0.1$ .

## 6 Conclusion

Nous pouvons donc conclure que les paramètres  $A$  et  $T$  sont des leviers que l'on peut manipuler pour créer l'émergence d'une seconde lignée et maintien de la cohabitation. Lorsque les 2 lignées vivent ensemble, elles évoluent de manière périodique dans un jeu pour leur ressource respective. La probabilité de mutation rajoute un côté un peu plus aléatoire aux simulations. Le taux de diffusion lui, permet la propagation des déchets de la grande lignée pour nourrir la seconde. Lorsqu'il est insuffisant, seuls les individus  $A$  survivent.

Ce projet a constitué pour nous une restitution complète du cours de développement logiciel et de C++. Il nous a fallu apprendre à gérer le temps de calcul considérable requis pour faire les graphiques, et donc à nous questionner sur l'optimisation de l'algorithmie et de la mémoire.