

A dark blue vertical bar runs down the left side of the page. A blue arrow points to the right from this bar, containing the date.

13/05/2014

Cellules en boîte

Rapport de projet Java™

Several thin, curved lines in dark blue and light grey originate from the bottom left and sweep upwards and to the right.

Olivier Thomas

4V327 : MÉTHODES INFORMATIQUES EN BIOLOGIE
ENSEIGNANTS : B. BILLOUD & D. SHEYNIKHOVICH

Table des matières

Introduction.....	3
Contexte	3
Problématique.....	3
Modèle	3
Présentation générale	4
Schéma de classes	5
Exemples de méthodes	7
La méthode vivre.....	7
Le code	7
Son explication détaillée	8
La méthode d'étalement.....	9
Le code	9
Son explication détaillée	10
Conclusion et perspective	11
Aspect technique.....	11
Aspect modélisation.....	11
Résultats.....	11
Améliorations possibles.....	11
Annexes	12
Version de Java™ utilisée pour le code :	12
Logiciels gratuits utilisés :.....	12
Pour l'écriture du code et les simulations :.....	12
Pour la construction du diagramme de classes :.....	12
Mon code :.....	12

Introduction

Le sujet que j'ai choisi de traiter est le sujet n°3 : à savoir les « cellules en boîte ». Je l'ai choisi car celui-ci illustre un phénomène important en biologie cellulaire qu'est le comportement de prolifération des cellules dans un milieu de culture liquide, et voulant devenir ingénieur en Recherche & Développement dans le domaine des biotechnologies à l'issue de mes études ce phénomène m'intéresse.

Contexte

Dans une boîte de culture in vitro vivent, se reproduisent et meurent des cellules normales. La règle de base est que ces cellules ne se divisent pas lorsqu'elles se trouvent au contact les unes des autres. Toutes ces cellules sont sujettes à des mutations. Certaines de ces mutations sont inoffensives car silencieuses, d'autres mutations conduisent plus ou moins rapidement à la mort cellulaire. Enfin, un type de mutation, plus rare, est potentiellement plus dangereux : en effet, il fait perdre la propriété d'inhibition de contact à la cellule, qui est alors dite « maligne ». Une cellule maligne peut se diviser sans limite, ses descendantes (cellules-filles) étant capables d'empiéter sur le territoire des cellules voisines. L'introduction dans le milieu de culture d'agents antimitotiques (qui tuent une cellule lorsqu'elle entre en division) peut freiner notablement la prolifération des cellules malignes mais n'est pas sans effet sur les cellules normales. Il est donc important de contrôler la posologie du traitement, qui est en général administré en plusieurs prises espacées dans le temps.

Problématique

La problématique de ce sujet consiste donc à écrire un programme capable de simuler l'évolution d'une population de cellules à l'origine normales à l'aide d'une interface graphique AWT capable de distinguer les cellules normales et les cellules malignes. L'utilisateur devra pouvoir paramétrer la prise de drogue antimitotique et en suivre l'effet à l'aide d'une courbe.

Modèle

Pour tenter d'illustrer le phénomène décrit dans le sujet j'ai décidé de considérer les objets suivants :

- Le **milieu** de culture (classe exécutable) : Il porte les différentes mesures de la boîte de culture. Elle organise le déroulement de la prolifération cellulaire au cours de la culture ainsi que l'action de la drogue antimitotique.
- Le **cycle** de culture : C'est l'unité temporelle d'exécution. Elle porte la qualité absence/présence de drogue antimitotique dans le milieu à l'instant donné. Elle porte également le nombre de cellules normales et le nombre de cellules malignes présentes dans le milieu de culture à la fin de cet élément de temps.
- La **cellule** : La cellule est considérée soit génétiquement normale, et dans ce cas elle est soit quiescente soit sur le point d'effectuer sa mitose, soit maligne, auquel cas elle ne cesse de se diviser. La cellule morte existe de manière éphémère car elle disparaît à la fin du cycle pour permettre aux cellules en division à proximité de prendre son emplacement.
- La **plage de cellules** : Elle représente la « colonie » de cellules déposée dans le milieu dans le milieu qui prolifère et dont le diamètre augmente au fur et à mesure des divisions cellulaires.
- La drogue **antimitotique** : Cet objet possède la capacité de tuer un certain pourcentage des cellules en mitose présentes dans le milieu de culture en début d'un cycle, il augmente également les chances de la cellule quiescente de développer une mutation.

À côté de ces objets « modèle » j'ai également créé des objets utilitaires :

- La **fenêtre** d'interface **utilisateur** : Cette interface organise les éléments de la fenêtre permettant à l'utilisateur de sélectionner les paramètres qu'il souhaite utiliser pour la culture cellulaire. Elle enregistre alors ces choix en vue de leurs utilisations par les méthodes de la culture.
- L'**adaptateur pour l'évènement déclenché** par les boîtes à choix déroulants : Cette classe permet d'utiliser les ComboBox de l'interface utilisateur pour mettre directement à jour l'instance de Paramètres appartenant à l'interface.
- Les **paramètres** de culture : Ce sont la durée de la culture et la posologie du traitement antimitotique qui sera effectué pendant la culture.
- Les **coordonnées d'un point** : Ce sont l'abscisse et l'ordonnée d'un point, une méthode pour les récupérer et des méthodes de calcul de distance entre deux points.
- Le **pixel** : C'est l'unité de surface de notre représentation graphique. À un instant t il prend un état parmi « être en dehors de la boîte », « être disponible », « être occupé par une cellule maligne », « être occupé par une cellule normale en mitose » et « être occupé par une cellule normale quiescente ».

Présentation générale

Au démarrage du programme celui-ci génère une fenêtre permettant à l'utilisateur de paramétrer le traitement du milieu de culture cellulaire par une drogue antimitotique : ces paramètres sont la durée totale de la culture, le nombre de fois que la drogue est placée dans le milieu, la durée de son effet, l'espacement entre deux traitements et le temps à partir duquel le premier traitement débute. Si ce formulaire est validé et que le paramétrage sélectionné est correct (la totalité du traitement ne devant pas dépasser la durée totale de la culture) alors la culture démarre.

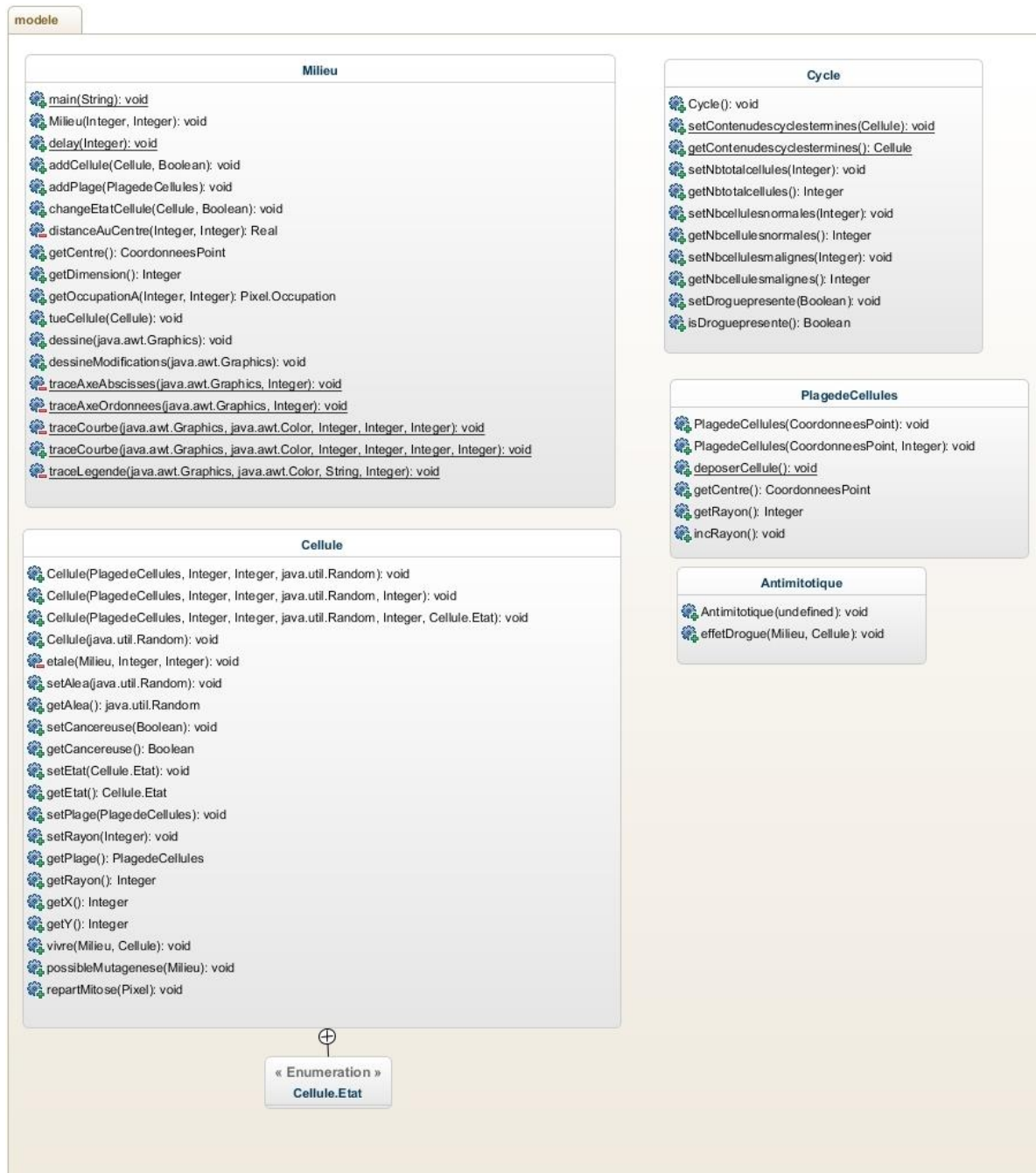
Les différents cycles, servant d'unité de temps, sont alors paramétrés de manière à décrire la présence ou non de la drogue antimitotique à chaque instant de la culture. À la fin de chaque cycle, des compteurs enregistrent les nombres de cellules totales, normales et malignes présentes dans le milieu de culture et représente ces valeurs en dessinant trois courbes de suivi de la numération.

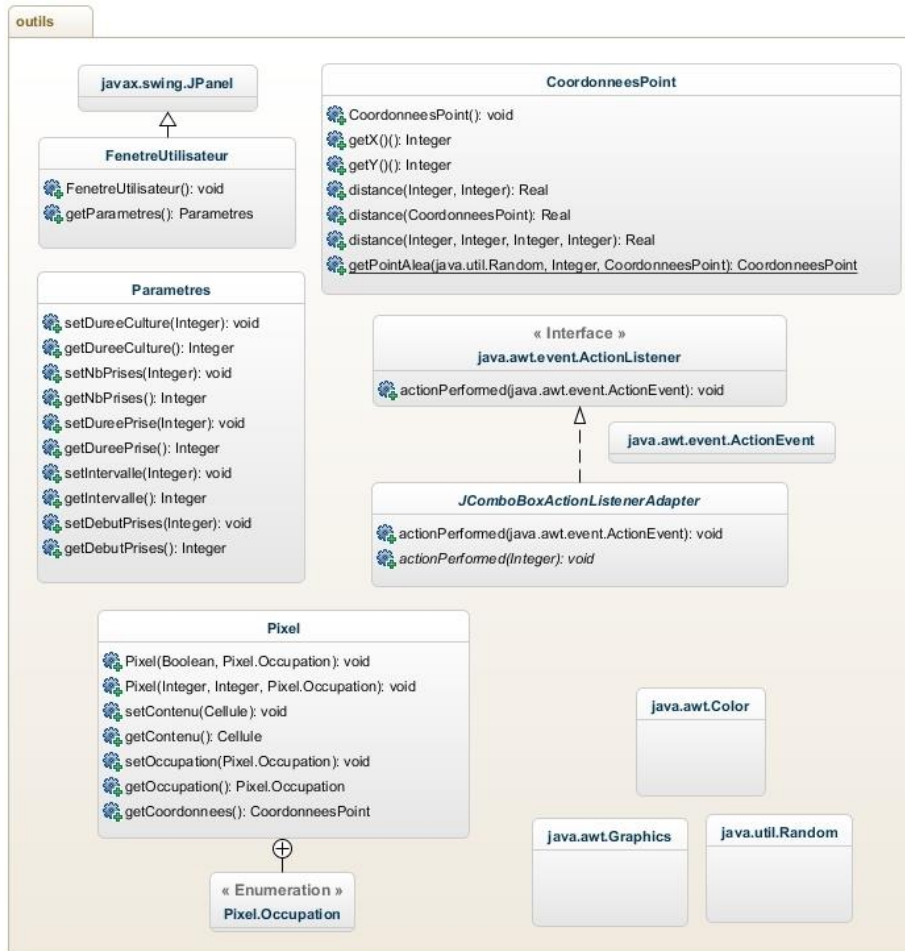
100 « colonies élémentaires » de cellules sont déposées dans la boîte et celles-ci vont à chaque tour vivre, c'est-à-dire qu'elles proliféreront si elles sont en capacité d'effectuer la mitose (c'est-à-dire si elles ne subissent pas d'inhibition de contact, pour les cellules normales) mais également subir aléatoirement des mutations qui peuvent les rendre malignes (c'est-à-dire présenter un comportement invasif vis-à-vis des autres cellules, en plus d'être capables de se diviser sans être sujet à l'inhibition de contact) ou bien les tuer.

La drogue antimitotique est une espèce chimique qui, si elle se trouve présente dans le milieu de culture à un instant t va tuer une grande partie des cellules malignes ainsi que des cellules normales sur le point d'effectuer leur mitose et favoriser le développement de mutations chez les cellules quiescentes.

Après action de la drogue antimitotique, les cellules survivantes capables d'effectuer la mitose et les cellules quiescentes dont l'inhibition de contact a été levée reprennent le cycle normal de culture.

Schéma de classes





Sur les deux parties du schéma :

- Les « plus » verts représentent les méthodes publiques.
- Les « moins » rouges représentent les méthodes privées.
- Les écritures en italiques représentent les éléments (classes ou méthodes) abstraits.
- Les méthodes soulignées sont les méthodes à contexte statique.

À noter : étant donné que les fichiers doivent être envoyés sous le format Java, l'organisation en sous-packages comme présenté dans ces deux pages n'est pas présente.

Exemples de méthodes

La méthode vivre

Le code

```
public void vivre(Milieu culture, Cellule cellule) {
    if (etat == Etat.NORMALE_EN_MITOSE || etat == Etat.MALIGNNE) {
        possibleMutagenese(culture);
        etale(culture, this.coordonnees.getX() - 1,
this.coordonnees.getY() - 1);
        etale(culture, this.coordonnees.getX() - 1,
this.coordonnees.getY());
        etale(culture, this.coordonnees.getX() - 1,
this.coordonnees.getY() + 1);
        etale(culture, this.coordonnees.getX(),
this.coordonnees.getY() - 1);
        etale(culture, this.coordonnees.getX(),
this.coordonnees.getY() + 1);
        etale(culture, this.coordonnees.getX() + 1,
this.coordonnees.getY() - 1);
        etale(culture, this.coordonnees.getX() + 1,
this.coordonnees.getY());
        etale(culture, this.coordonnees.getX() + 1,
this.coordonnees.getY() + 1);

        if (etat == Etat.NORMALE_EN_MITOSE) {
            if (cancereuse == true) {
                this.etat = Etat.MALIGNNE;
                setPlage(new PlagedeCellules(this.coordonnees));
                culture.addPlage(this.getPlage());
                culture.changeEtatCellule(this, false);
            } else if (this.age > 2) { // Les cellules saines trop
agees (eloignees du front de proliferation) deviennent quiescentes et
//
cessent de se diviser.

                this.etat = Etat.NORMALE_QUIESCENTE;
                culture.changeEtatCellule(this, false);
            }
            this.age++; // La cellule vieillit d'un cycle
cellulaire.
        }
    }
}
```


Son explication détaillée

La méthode vivre fait intervenir deux paramètres : une instance de la classe Milieu ainsi qu'une instance de la classe Cellule.

On teste ensuite l'état de la cellule actuelle :

- Si celle-ci est une cellule normale en mitose ou une cellule maligne :
 - Elle subit une possible mutagénèse.
 - Elle cherche à s'étaler sur les cellules situées immédiatement :
 - en haut ;
 - en haut à droite ;
 - à droite ;
 - en dessous à droite ;
 - en dessous ;
 - en bas à gauche ;
 - à gauche ;
 - en haut à gauche.
 - Si son état est normale en mitose :
 - Si son attribut cancéreuse est vrai alors :
 - On change l'état de la cellule en cellule maligne.
 - On crée une nouvelle plage de cellules ayant pour origine cette cellule.
 - On ajoute la nouvelle plage de cellules à la culture.
 - On met à jour l'état de la cellule dans culture.
 - Si ce n'est pas le cas et que son âge est supérieur à 2 cycles :
 - On change l'état de la cellule en cellule normale quiescente.
 - On met à jour cet état dans l'instance culture de la classe Milieu.
 - On incrémente l'âge de la cellule.

La méthode d'étalement

Le code

```

private void etale(Milieu culture, int x, int y) {
    // On suspend cet etalement au cycle suivant.
    // Permet de maintenir l'aspect circulaire de la colonie.
    if (this.getPlage().getCentre().distance(x, y) >
        (getPlage().getRayon())) {
        return;
    }
    Pixel.Occupation etatPixel = culture.getOccupationA(x, y);
    switch (this.etat) {
        case MALIGNNE:
            switch (etatPixel) {
                case EXTERIEUR:
                case OCCUPE_CELLULE_MALIGNNE:
                    return;
                case OCCUPE_CELLULE_QUIESCENTE:
                case OCCUPE_CELLULE_EN_MITOSE:
                case DISPONIBLE:
                    culture.addCellule(new Cellule(this.getPlage(), x, y,
this.alea, mutation, Etat.MALIGNNE), true);
                    return;
            }
            break;
        case NORMALE_EN_MITOSE:
            switch (etatPixel) {
                case EXTERIEUR:
                case OCCUPE_CELLULE_MALIGNNE:
                    return;
                case OCCUPE_CELLULE_QUIESCENTE:
                case OCCUPE_CELLULE_EN_MITOSE:
                    if (this.cancereuse == true) {
                        PlagedeCellules nouvellePlage = new
PlagedeCellules(new CoordonneesPoint(x, y));
                        culture.addCellule(new Cellule(nouvellePlage, x,
y, this.alea, mutation, Etat.MALIGNNE), true);
                        culture.addPlage(nouvellePlage);
                    }
                    return;
                case DISPONIBLE:
                    if (this.cancereuse == true) {
                        PlagedeCellules nouvellePlage = new
PlagedeCellules(new CoordonneesPoint(x, y));
                        culture.addCellule(new Cellule(nouvellePlage, x,
y, this.alea, mutation, Etat.MALIGNNE), true);
                        culture.addPlage(nouvellePlage);
                    } else {
                        culture.addCellule(new Cellule(this.getPlage(),
x, y, this.alea, mutation), false);
                    }
                    return;
            }
            break;
        default:
            break;
    }
}

```

Son explication détaillée

La méthode d'étalement est destinée à être uniquement appelée depuis une instance de la classe Cellule (via la méthode vivre décrite précédemment), elle fait intervenir une instance de la classe Milieu ainsi que des coordonnées x et y.

Si la distance entre le point de coordonnées x et y et le centre de l'instance de PlagedeCellules est supérieur au rayon de cette instance alors on quitte la méthode.

On récupère ensuite l'occupation de l'instance de Pixel de coordonnées x et y.

On cherche à changer l'état d'occupation du pixel qu'on souhaite coloniser par un test switch sur l'état de l'instance de Cellule qui cherche à se diviser. Ce test permet d'effectuer une opération en fonction de la valeur retrouvée :

- **Si la cellule cherchant à se diviser est une cellule maligne** et que le pixel qu'elle cherche à coloniser :
 - Est situé à l'**extérieur de la boîte** ou **occupé par une cellule maligne** :
 - On quitte la méthode.
 - Est **occupé par une cellule normale quiescente** ou **normale en mitose** ou que celui-ci est **vide (disponible)** :
 - On génère une nouvelle cellule maligne à l'emplacement du pixel, on l'intègre à la culture
 - Puis on quitte la méthode.
- **Si la cellule cherchant à se diviser est une cellule normale en mitose** et que le pixel qu'elle cherche à coloniser :
 - Est situé à l'**extérieur de la boîte** ou **occupé par une cellule maligne** : On quitte la méthode.
 - Est **occupé par une cellule normale quiescente** ou **normale en mitose** :
 - **Si la cellule voulant se diviser a son attribut cancéreuse sur vrai** : si et seulement si c'est le cas alors on génère une nouvelle plage de cellules d'origine cette cellule et comprenant une cellule maligne qu'on intègre à la culture, **sinon rien**.
 - Puis on quitte la méthode.
 - Est **disponible** alors on teste alors l'**attribut cancéreuse** de la cellule voulant s'étaler :
 - **Si cancéreuse est vrai** alors on génère une nouvelle plage de cellules comprenant une cellule maligne qu'on intègre à la culture.
 - **Si cancéreuse est faux** alors on génère une nouvelle cellule normale qu'on intègre à la culture.
 - Puis on quitte la méthode.
- **Si la cellule cherchant à se diviser est un autre type de cellule** (morte ou quiescente) :
 - On quitte la méthode.

Conclusion et perspective

Aspect technique

D'un point de vue technique mon programme fonctionne sans erreur technique et respecte l'encapsulation de l'ensemble des attributs autres que les attributs ponctuels utilisés au cours des boucles. Il emploie un héritage entre la classe FenetreUtilisateur qui hérite de la classe JPanel appartenant au package javax.swing.

Aspect modélisation

Résultats

Les différentes simulations que j'ai réalisées semblent montrer que le traitement antimitotique est efficace lors de prise de longue durée afin de forcer la chute brutale des populations de cellules malignes.

Améliorations possibles

Le réalisme de mon programme pourrait être amélioré, notamment lors des premiers dépôts de cellules dans la culture : en effet afin d'obtenir des plages de cellules circulaires les étalements initiaux se font sur un rayon de trois pixels soit 13 cellules. Ceci entraîne un biais dans la cinétique de prolifération.

Le système d'étalement ne permet pas de s'assurer qu'une cellule ne se divise qu'une seule fois par tour. Le réalisme de ce système n'est donc valable que pour une cellule sur un front d'une plage de cellules et non pas pour une cellule isolée. Cependant il possède un avantage qui est qu'il accorde les mêmes conditions de prolifération quel que soit la direction de prolifération testée.

Le système d'étalement présente un défaut lorsqu'il s'agit de régénérer des plages de cellules à la suite des catastrophes causées par la drogue antimitotique : dans certains cas cela entraîne l'apparition de plages de cellules de forme carrée.

La modélisation pourrait également être complétée par l'apport de classes filles de la classe Antimitotique qui décriraient chacune une drogue antimitotique aux propriétés différentes (toxicité sur les cellules en mitose, influence sur la mutagenèse des cellules. Une boîte de choix défilants pourrait alors être ajoutée afin de pouvoir sélectionner le poison utilisé.

Les paramètres de susceptibilité aux mutations ainsi que la règle de létalité de la mutation peuvent être affinés.

Annexes

Version de Java™ utilisée pour le code :

Java™ 7 update 55 (jdk 1.7.0_55), <https://www.java.com/fr/download>

Logiciels gratuits utilisés :

Pour l'écriture du code et les simulations :

Eclipse Standard/SDK, version Kepler Service Release 2, <http://eclipse.org/eclipse>

Pour la construction du diagramme de classes :

Genmymodel, <http://www.genmymodel.com>

Mon code :

Voir fichiers fournis en pièces-jointes du courriel d'envoi du présent rapport.