

## Modélisation Cellulaire Multi-Echelles

application à la modélisation multi-agents du comportement de la nucléoline au

cours d'une infection par le virus herpès

<http://prisma.insa-lyon.fr/moceme/>

### CONTEXTE

La plupart des projets de "cellule virtuelle" actuellement en cours sont basés sur des modèles compartimentaux, ce qui limite leur puissance explicative puisqu'ils ne permettent pas de modéliser les comportements moléculaires fins (liés, par exemple, à un faible nombre de molécules ou dépendants de leur localisation spatiale). C'est pourquoi il semble nécessaire de développer une méthodologie - et les outils associés - basée sur des modèles plus pertinents. Pour cela les systèmes multi-agents (SMA) semblent être une approche prometteuse. Leur mise en œuvre est cependant plus difficile que celle des modèles compartimentaux. C'est pourquoi elle ne peut être envisagée que dans le cadre d'intégration forte entre les disciplines impliquées dans la démarche de modélisation afin de développer une réelle pluridisciplinarité au sein de l'équipe projet. C'est pourquoi nous réunissons, dans ce projet, des équipes reconnues dans les différents domaines abordés (biologie moléculaire et cellulaire, mathématiques et informatique). Ces équipes sont volontairement regroupées sur un même campus universitaire afin de permettre des échanges permanents. Ces échanges sont formalisés au sein d'un groupe de travail transdisciplinaire en « Biologie des Systèmes et Modélisation Cellulaire » (BSMC – <http://bsmc.insa-lyon.fr>)

### MOTS-CLES

Simulation ; Cellule virtuelle ; Modélisation individu-centrée ; Structures nucléaires ; Nucléole ; Dynamique nucléaire ; Protéines ; Auto-organisation

### OBJECTIFS DU PROJET

- Proposer une modélisation individu-centrée et multi-échelles pour la simulation du comportement de grands ensemble de protéines.
- Développer les outils logiciels adaptés.
- Tester ces outils sur une problématique biologique reconnue.

### PROBLEMATIQUE BIOLOGIQUE

Afin d'ancrer notre démarche sur une problématique biologique réelle, nous centrons notre étude – et le modèle – sur un sous-système (le nucléole) et sur une condition physiologique particulière qui modifie ce sous-système (l'infection par le virus de l'Herpès). Outre les développements méthodologiques, nous attendons donc de ce projet des résultats biologiques (étude des conditions de délocalisation de la nucléoline au cours de l'infection par HSV-1) dont la portée sera le gage de la pertinence de la méthode de modélisation proposée.

### DEVELOPPEMENTS LOGICIELS

Au fur et à mesure de l'avancée du projet MOCEME, la démarche de modélisation est affinée au fil des interactions entre biologistes, informaticiens et mathématiciens. Le logiciel 3DSPI (3D Simulation of Proteins Interactions) accompagne ces évolutions grâce à une démarche de prototypage rapide basée sur le RAD (Rapid Application Development) et l'Extrem Programming. Cette méthode de développement nous conduit à des changements de version fréquents. A l'issue de cette première année, nous disposons de deux versions de 3DSPI et la troisième est en cours de développement.

**3DSPI-V1** : Mouvement Brownien, interactions probabilistes et/ou mécaniques, deux types de protéines, protéines isotropes. Nombre d'entités simulées : jusqu'à  $10^3$  (versions stables Windows et Linux disponibles pour la communauté scientifique sur le site MOCEME, Soula *et al.* Soumis).

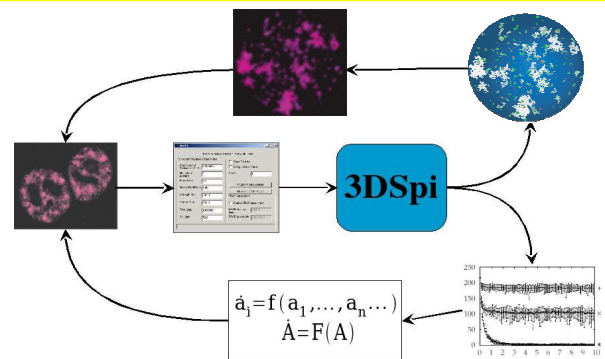
**3DSPI-V2** : Mouvement Brownien, interactions par champs de forces et échanges mécaniques, nombre d'espèce protéique quelconque, protéines composées de *domains* isotropes (les protéines elles-mêmes ne sont donc plus isotropes), interface XML et outil interactif de design des protéines : kprotmaker. Nombre d'entités simulées : jusqu'à  $2 \cdot 10^3$  (versions instables Linux, non distribuée)

**3DSPI V3** : Mouvement Brownien, interactions unifiées (champs de forces, forces électroniques et forces de Van Der Waals), agentification multi-échelles. Nombre d'entités simulées : supérieur à  $10^5$  (développement en cours)

### LABORATOIRES IMPLIQUES

- Centre de Génétique Moléculaire et Cellulaire [UMR UCBL-CNRS 5534]
- Laboratoire PRISMa [EA INSA-UCBL 2058]
- Laboratoire d'Informatique en Images et Systèmes d'Information [UMR INSA-UCBL-Lyon 2-ECL-CNRS 5205]
- Institut Camille Jordan [UMR INSA-UCBL-CNRS 5208]

### DEMARCHES DE MODELISATION

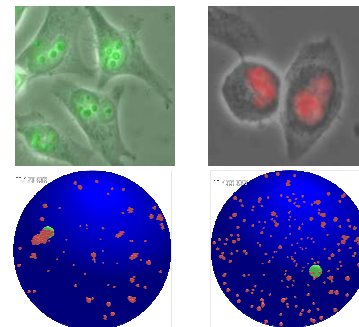


#### Formation de structures nucléaires (3DSPI V1) :

A partir des données biologiques (à gauche), les paramètres du modèle sont proposés et le logiciel 3DSPI est utilisé pour produire des comportements réalistes (en haut à droite) puis des images réalistes (en haut). La dynamique et l'influence des paramètres peuvent ensuite être analysées numériquement (en bas à droite) dans le but, de modéliser mathématiquement le comportement observé. Dans les deux cas (simulation/modélisation), l'objectif est toujours de « revenir à la biologie » afin d'enrichir le modèle.

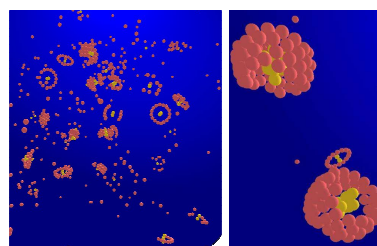
### EXEMPLE DE SIMULATIONS

#### Dynamique de la délocalisation des protéines nucléaires (3DSPI V2) :



Expérimentations biologiques (en haut) : désagrégation des nucléoles observée en microscopie optique. Simulation correspondante (en bas). Ici une protéine nucléaire s'agrége sur l'extrémité d'un chromosome (à gauche). La désagrégation peut ensuite être provoquée, par exemple en augmentant la température ou en modifiant les concentrations relatives des protéines.

#### Génération de structures auto-organisées (3DSPI V3) :



3DSPI peut être utilisé pour étudier les phénomènes d'auto-organisation des structures multi-protéiques. Les interactions unifiées permettent de générer des structures complexes dont la forme et la dynamique dépend des concentrations relatives des protéines (concentrations locales et globales). Ici deux protéines en interaction.