

PROPOSITION ACI BLANCHE

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS (1/2)

Titre du projet :

L'essaimage de *Proteus mirabilis* : Analyse multi-échelle et simulation numérique d'un oscillateur biologique. Validation expérimentale.

Chef de projet : Emmanuel FRENOD

Départements Scientifiques de rattachement à la DR : 1 et 5

Chef de projet :

Nom, prénom : FRENOD Emmanuel
né le 27 octobre 1968
MCF nommé le 1/09/96

Etablissement : Université de Bretagne Sud (UBS)

- Laboratoire : LMAM : Laboratoire Mathématiques et Applications des Mathématiques
dirigé par le Pr. Emile LE PAGE (UBS)
JE n°2207, reconnue en 1998
Systèmes dynamiques
Géométrie différentielle et ergodique
Physique statistique
Analyse
Analyse numérique

- Date de nomination du responsable du projet ou de création de l'équipe :
E. Frenod nommé en septembre 1996

- Adresse complète : 1 rue de la Loi, 56000 Vannes

- Téléphone : 02 97 68 24 21 - Télécopie : 02 97 68 25 53

- Adresse électronique : Emmanuel.Frenod@univ-ubs.fr

Laboratoire partenaire:

LBCM : Laboratoire de Biologie et Chimie Moléculaires
dirigé par le Pr. Jean-Paul LE PENNEC EA n°2594, reconnue en 1998
Dynamique des Systèmes Biologiques
Régulation génétique bactérienne et eucaryote
Physico-chimie des macromolécules
Chimie analytique
12 av St-Symphorien, 56017 Vannes
Tél. : 02 97 01 26 00 -Télécopie : 02 97 68 16 48

Durée du projet : 2 ans

Aide demandée (HT) - en 2000 : 450 KF
- en 2001 : 350 KF

PROPOSITION ACI BLANCHE

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS (2/2)

Titre du projet :

L'essaimage de *Proteus mirabilis* : Analyse multi-échelle et simulation numérique d'un oscillateur biologique. Validation expérimentale.

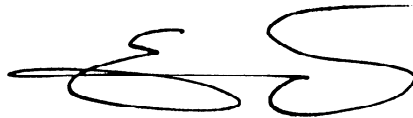
Chef de projet : Emmanuel Frenod

Départements Scientifiques de rattachement : 1 et 5

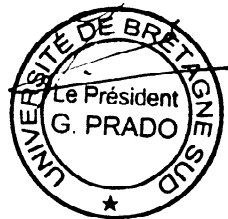
Constitution de l'équipe impliquée dans le projet :

Nom	Prénom	Laboratoire ou équipe de rattachement	Grade	Date de nomination dans le grade	Age	Tps %
FRENOD	EMMANUEL	LMAM	MCF	01/09/96	32	33
LE PAGE	EMILE	LMAM	PR	01/09/87	54	20
SIRE	OLIVIER	LBCM	PR	01/09/96	46	50

Signature du chef de projet :



Visa du responsable de l'établissement :



PROPOSITION ACI BLANCHE

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES (1/2)

Titre du projet :

L'essaimage de *Proteus mirabilis* : Analyse multi-échelle et simulation numérique d'un oscillateur biologique. Validation expérimentale.

Chef de projet : Emmanuel Frenod

Départements Scientifiques de rattachement : 1 et 5

Mots clefs :

- ✓ *systèmes dynamiques*
- ✓ *simulation numérique*
- ✓ *microscopie infrarouge*
- ✓ *comportement collectif*
- ✓ *différenciation cellulaire*

Résumé de la Carrière scientifique du chef de Projet :

Titres Universitaires

16 Décembre 1994: Doctorat de mathématiques de l'université Paris Nord, mention très honorable avec félicitations du jury. Soutenue à l'école normale supérieure de Cachan.

Titre : Homogénéisation d'équations cinétiques avec potentiels oscillants.

Directeurs de thèse : Claude Basdevant et Kamel Hamdache.

- ✓ Juin 1991 DEA d'analyse numérique de l'université Paris Nord (DEA commun X, Ulm, UPMC, UPN).
- ✓ Juin 1990 Maîtrise de sciences et techniques de mathématiques appliquées de l'université Paris Nord.
- ✓ Juin 1988 Deug SSM, option mathématiques physique, de l'université Paris Nord.

Parcours professionnel

- ✓ Depuis Septembre 1996 : Maître de conférences à l'Université de Bretagne Sud.
- ✓ Novembre 1995 - Aout 1996 : ATER au département de mathématiques de l'ENS de Cachan, Chercheur au CMLA, ENS de Cachan et collaboration avec le CEA/CEL-V pour le développement d'un logiciel de simulation numérique en physique des plasmas.
- ✓ Septembre 1991 - Octobre 1993 et Novembre 1994 - Octobre 1995 : Allocataire de recherche au CMLA, ENS de Cachan.
- ✓ Novembre 1993 - Octobre 1994 : Stagiaire militaire au CEA/CEL-V. Développement et test d'une méthode numérique nouvelle pour simuler les plasmas.
- ✓ Mai-juillet 1990 : Implantation d'une méthode de gradient conjugué dans le code de simulation numérique CESAR développé au Laboratoire Central des Ponts et Chaussées.

Publications récentes du chef de projet (3) :

1. E. Frenod and E. Sonnendrücker. Homogenization of the Vlasov equation and of the Vlasov- Poisson system with a strong external magnetic field. *Asymp. Anal.*, 18(3,4) :193-214, Dec. 1998.
2. E. Frenod and E. Sonnendrücker. Long time behavior of the two dimensionnel Vlasov equation with a strong external magnetic field. Accepté, pour publication à *Math. Mod. Meth. Appl. Sciences*.
3. E. Frenod and B. Lucquin-Desreux. On conservative and entropic discrete axisymmetric Fokker- Planck operators. *Math. Mod. and Num. Anal.*, 32(3) :307-339, 1998.

Bibliographie éventuelle sur le programme (2 références) :

1. **Dufour A., Furness, R.B. & Hughes C.**
« Novel genes that upregulate the *Proteus mirabilis* *flhDC* master operon controlling flagellar biogenesis and swarming »
Mol. Microbiol. (1998) 29, 741-751.

2. Esipov, S. E. & Shapiro, J.A.
« Kinetic model of *Proteus mirabilis* swarm colony development »
J. Math. Biol. (1998) 36, 249-268.

PROPOSITION ACI BLANCHE

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES (2/2)

Titre du projet :

L'essaimage de *Proteus mirabilis* : Analyse multi-échelle et simulation numérique d'un oscillateur biologique. Validation expérimentale.

Chef de projet : Emmanuel Frenod

Départements Scientifiques de rattachement : 1 et 5

Ce programme de recherche ne fait l'objet d'aucun contrat incitatif.

Description résumée du projet :

Tout processus du vivant s'inscrit dans un schéma temporel qui lui est propre. Quelque soit l'entité biologique considérée -molécule, cellule, organisme- les propriétés qui la caractérisent dépendent de phénomènes élémentaires ayant des fréquences propres: fluctuations d'une protéine, oscillations d'une réaction chimique autour d'un équilibre, croissance cellulaire,... Cette dimension temporelle est rarement prise en compte dans la description des systèmes biologiques. Si l'on considère un système intégré, il importe de comprendre comment un processus se déroulant en quelques millisecondes peut être corrélé à des phénomènes se déroulant sur des échelles de temps beaucoup plus vastes.

La migration coordonnée (essaimage ou *swarming*) de *Proteus mirabilis* sur milieu solide constitue un modèle de choix pour l'étude des corrélations spatio-temporelles au sein d'un système biologique. Cette bactérie, vivant en milieu liquide sous forme d'un court (2 μm) bâtonnet motile, peut se différencier lorsqu'elle est au contact d'une surface solide pour former une cellule allongée (jusqu'à 80 μm de long) multinuclée, non-septée et hyperflagellée. La différenciation n'est pas un phénomène individuel puisqu'elle n'a lieu qu'à partir d'une certaine densité de population. Les bactéries différenciées s'alignent et sont capables de migrer de façon coordonnée dans l'espace et le temps sur une surface solide à partir d'un inoculum central, pouvant entièrement coloniser une boîte de pétri en 8-10 h. Le contact entre bactéries est indispensable pour qu'elles migrent (une bactérie isolée s'immobilise), les bactéries présentent donc un comportement multicellulaire. La migration n'est pas continue, mais on observe sur une période de quelques heures une alternance de phases de migration de cellules différenciées et de

phases de consolidation où les bactéries à la périphérie de la colonie ne migrent plus et se divisent. La répétition de cycles de migration/consolidation conduit à la formation de terrasses concentriques sur boîte de pétri. Il est à noter que *P. mirabilis* est un pathogène opportuniste des voies urinaires et que les gènes de pathogénicité sont exprimés de façon synchronisée avec les gènes entraînant la différenciation.

Il a été montré que l'opéron *flhDC* intègre plusieurs signaux et constitue le point de contrôle principal dans le déclenchement de la différenciation (ref.1). Pourtant, si la génétique moléculaire a permis de comprendre les mécanismes de la morphogénèse, elle ne peut révéler la dynamique des interactions impliquées. Dans de nombreux cas similaires, un jeu complexe d'interactions est à l'origine de propriétés émergentes qui ne dépendent pas d'un « *trigger* » moléculaire mais bien plutôt de l'intégration hiérarchisée d'oscillateurs constitués par les différents événements impliqués dans la dynamique du système tels que la migration/consolidation (1 heure), la formation de mouvements ondulatoires au sein des phases de swarming (≈ 10 min) ou la rotation des flagelles (≈ 100 ms). Le passage de la cellule non-différenciée à la cellule différenciée constitue une bifurcation. La localisation dans l'espace, l'âge de la colonie, la densité locale de population sont autant de paramètres auxquels la bifurcation est sensible. Il est important de rappeler que la présence d'un gradient chimique diffusant n'est pas seul en cause dans la synchronicité observée puisque que deux colonies adjacentes, mais d'âges différents, conservent leur dynamique propre. Le rôle de l'âge dans les oscillations a notamment été pris en compte dans le modèle développé par Esipov et Shapiro (ref.2). Le temps de la colonie n'est donc pas lié aux bactéries individuelles, mais aux relations qu'elles ont entre elles. Nous pouvons donc introduire une succession temporelle liée à ce flux de corrélations et plus précisément aux transitions entre corrélations successives.

Des études préliminaires menées au LBCM par microscopie infrarouge ATR ont montré qu'il est possible de suivre *in situ* la différenciation et la migration de *P. mirabilis* en temps réel sans perturber la colonie, et ce, avec une résolution spatiale de 50 μm . Nous avons pu caractériser spectralement les domaines correspondant à l'inoculum, au swarming et à la consolidation. Au cours de la différenciation, le suivi temporel des déplacements en fréquence des bandes vibrationnelles des constituants membranaire montre que la synthèse de flagelles et d'exopolysaccharides et la microviscosité membranaire présentent des évolutions distinctes (absence ou présence de délai temporel, plateaux,...). Le modèle mathématique, construit par Esipov et Shapiro, décrivant le swarming fait intervenir un système couplé d'une équation intégrodifférentielle et d'une équation aux dérivées partielles. Afin de valider ce modèle, nous développerons un logiciel de simulation numérique et nous le confronterons à l'expérience.

Ensuite, nous étudierons le modèle, du point de vue de l'analyse asymptotique, afin de déduire des comportements qualitatifs valides à différentes échelles de temps.

L'enjeu est de comprendre les connexions, la complexité et le comportement d'un tel système plutôt que de rechercher les propriétés inhérentes aux individus. Les systèmes biologiques constituent la clé pour aborder de tels problèmes car des concepts biologiques bien établis comme la régulation homéostatique par feed-back, la gestion de l'information sensorielle, la réponse comportementale et l'intégration hiérarchique s'appliquent à tous les systèmes complexes.

Brièvement, le financement demandé concernera deux années de postdoc, un complément en optique (Nomarski), l'acquisition d'outils de calcul (hardware et logiciel) et du fonctionnement (achat de fluides : azote liquide).