

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Toulouse 1 Capitole
École doctorale MITT
Unité de recherche : institut de recherche
en informatique de Toulouse (UMR 5505)



Université Med-Khider Biskra
Faculté des Sciences Exactes et des
Sciences de la Nature et de la Vie
Département d'Informatique

THESE EN COTUTELLE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT EN SCIENCE

Spécialité

Informatique

Proposition d'un Modèle Global de Coordination d'Entités Inspiré du Quorum Sensing des Bactéries

Soutenu le : 06/10/2020 par :

Nedjma DJEZZAR

Composition de jury :

Noureddine DJEDI	Professeur,	Directeur de thèse	Université de Biskra
Yves DUTHEN	Professeur,	Directeur de thèse	Université de Toulouse Capitole
Vincent RODIN	Professeur,	Rapporteur	Université de Brest
Salima HASSAS	Professeur,	Rapporteur	Université de Lyon
Mohamed BENMOHAMMED	Professeur	Rapporteur	Université de Constantine 2
Abdelmalik BCHIR	Professeur	Président	Université de Biskra

Remerciement

“Le processus itératif (en boucle) et non-trivial de «rechercher (problématique-solution)» est une étape inévitable de la recherche scientifique dont on doit faire preuve de patience et persévérance, autrement, si le chemin vers la solution était clair ou évident, ce processus ne s’appelait pas RECHERCHE.” Med-Cherif DJEZZAR...mon père.

***E**n premier lieu, Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude à mon directeur de thèse le professeur Yves Duthen, de m’avoir fait et refait confiance tout le temps et depuis le début, de son écoute réceptive, de sa présence permanente et son soutien sans faille surtout dans les moments difficiles ainsi que pour ses suggestions scientifiques inestimables. Je suis également très sensible à ses qualités d’humain attentionné et de scientifique passionné, qu’il sait souvent accompagner avec clairvoyance et enthousiasme.*

Je tiens à exprimer tous mes remerciements à mon directeur de thèse Algérien le professeur NourEddine Djedi, de m’avoir fait l’honneur de diriger ces recherches et d’avoir tout temps eu la foi dans ma volonté à donner le meilleur de moi-même. Qu’il soit ici assuré de mon très grand respect et de ma profonde gratitude.

Je remercie très sincèrement l’ensemble des membres jury qui me font le grand honneur et l’immense plaisir d’avoir accepté de juger mon travail.

De nombreux professeurs, collègues, ou amis méritent des remerciements pour leurs conseils, leurs relectures, leurs suggestions nourries par des éclaircissements pertinents pour la recherche ou leurs soutiens techniques en Anglais ou en administration. En particulier, mes remerciements vont aux professeurs Mohamed Benmohamed, Zizete Boufaïda et Alfonso Rogdriguez-Paton ainsi qu’à Ayad Sohaib, Maamar Sedrati, Djallel Boubiche, Rida Abdesmed, Laid Kahloul, Abdelhamid Djefal, Lila Tlidjane, Andre Robu, Marcos Rodiriguez et Denis Wilson.

Ma famille, en particulier mon mari Abdeldjawed Billel Chiheb et ma chère tante Warda Lagaguine, ont mes remerciements les plus sincères pour leurs soutiens et leurs encouragements continus et inconditionnels pendant ces années de thèse. Leur croyance en moi m’a été d’un grand réconfort.

Enfin, je remercie toutes les autres personnes qui m’ont aidé de près ou de loin et que je n’ai pas cité ici.

A mon mari,
A mon fils
ET à la mémoire de mes parents

Résumé

La biologie est une riche source d'inspiration pour la conception d'artefacts digitaux capables de comportements autonomes, coopératifs et distribués. En particulier, des liens conceptuels peuvent être établis entre (1) des réseaux de communication sans fil et (2) des colonies de bactéries qui *tweetent* à l'aide de molécules de signalisation chimiques.

L'objectif de cette thèse est donc de proposer un modèle multiagent computationnel distribué d'un système de communication bactérien inter-espèces, appelé quorum sensing, et d'analyser son autosuffisance et son aptitude à s'auto-organiser pour former des réseaux sans fil artificiels coopératifs. Plus précisément, nous proposons une approche multiagent « ascendante » associée à des équations différentielles ordinaires, qui représentent une abstraction des dynamiques intracellulaire, tel qu'un modèle proposé de métabolisme.

Les résultats montrent l'émergence de comportements énergétiquement autosuffisants grâce au modèle de métabolisme proposé, qui permet aux bactéries de croître, de se reproduire, d'interagir et de coopérer au niveau populationnel afin d'exhiber des comportements bénéfiques d'hétérogénéité phénotypique et une auto-organisation de la bioluminescence. Les résultats montrent également que les colonies de cellules bactériennes ont des capacités intrinsèques de régénération analysées dans le cas d'endommagement (mort cellulaire) réalisé dans une zone sélectionnée ainsi que dans le cas d'une mort cellulaire aléatoire.

Les réseaux artificiels résultants présentent plusieurs propriétés bénéfiques et pourraient être utilisés pour l'émergence de topologies de réseaux sans fil résilients, sans l'utilisation des données de géolocalisation ni de messages de contrôle global (centralisé). De plus, l'évolution de la coopération lors du développement du réseau artificiel conduit à l'émergence de stratégies coercitives non prédites lors de la conception du système. Il a été démontré que la coercition est bénéfique pour le partage d'intérêts communs entre des variantes de coopérateurs dans le système ce qui permet à une connexion optimale au réseau de toutes les cellules de la population.

Mots clés : vie artificielle, autonomie, comportement distribué, auto-organisation, autorégulation, capacités de régénération, quorum sensing, métabolisme intégré, réseaux sans fil, messages de contrôle global.

ملخص

علم الأحياء مصدر غني للإلهام في تصميم الأنظمة الرقمية القادرة على السلوكيات المستقلة والتعاونية والموزعة. على وجه الخصوص، يمكن إنشاء روابط مفاهيم بين (1) شبكات اتصال و (2) مجموعة من البكتيريا التي تتواصل باستخدام الجزيئات الكيميائية. الهدف من هذه المخطوطة هو اقتراح نموذج حسابي متعدد الوكالات لنظام اتصال بكتيري بين الأنواع، يسمى استشعار النصاب القانوني، وتحليل استدامته الذاتية وقدرته على الصمود في تكوين شبكات لاسلكية اصطناعية بشكل تعاوني. على وجه التحديد، نقترح نهجًا قائمًا على الوكيل من القاعدة إلى القمة مقترنًا بالمعادلات التفاضلية العادية، التي تستخلص الديناميكا داخل الخلايا، مثل نموذج التمثيل الغذائي المقترح الذي يعمل كأساس لشبكات الاستدامة الذاتية. أظهرت النتائج أن الخلايا البكتيرية الصناعية لديها قدرات على التجديد في ضوء موت الخلية العشوائي ومنطقة مختارة لموت الخلايا، والتمثيل الغذائي الذي يسمح لها باستغلال طاقتها المنتجة للتعاون على المستوى السكاني لإظهار الضوء شبه المنظم المثالي للتنظيم الذاتي. إنتاج السلوكيات. تعرض الشبكات الاصطناعية الناتجة العديد من الخصائص المفيدة ويمكن استخدامها لظهور طوبولوجيا شبكة لاسلكية مقاومة دون استخدام الرسائل العامة. علاوة على ذلك، فإن تطور التعاون في تطوير الشبكة الاصطناعية يؤدي إلى ظهور استراتيجيات قسرية لم يتم التنبؤ بها أثناء تصميم النموذج. لقد ثبت أن الإكراه مفيد لتقاسم الاهتمامات المشتركة بين أشكال المتعاونين في النظام الذي يسمح بالاتصال الأمثل بشبكة جميع خلايا الأنظمة.

الكلمات المفتاحية: الحياة المصطنعة الاستقلال الذاتي، السلوك الموزع، التنظيم الذاتي، قدرات التجديد، استشعار النصاب، الأيض المدمج، الشبكات اللاسلكية، الرسائل العامة.

Abstract

Biology is a rich source of inspiration for the design of digital artifacts capable of autonomous, cooperative and distributed behaviors. In particular, conceptual links can be established between (1) wireless communication networks and (2) bacterial colonies that “*tweet*” using chemical signaling molecules.

The aim of this thesis is to propose a distributed computational multiagent model of an inter-species bacterial communication system, called quorum sensing, and analyze its self-sustainability and its ability to self-organize to form co-operative artificial networks. Specifically, we propose a "bottom-up" multiagent approach associated with ordinary differential equations, which represent an abstraction of intracellular dynamics, such as a proposed model of metabolism.

The results show the emergence of energetically self-sustainable behaviors through the proposed metabolism model, which allows bacteria to grow, reproduce, interact and collaborate at the population level to exhibit beneficial behaviors of phenotypic heterogeneity and self-organization of bioluminescence. The results also show that bacterial cell colonies have intrinsic regeneration capacities analyzed in the case of damage (cell death) performed in a selected area as well as in the case of random cell death.

The resulting artificial networks have several beneficial properties and could be used for the emergence of resilient wireless network topologies without the use of location data or overhead messages. In addition, the evolution of cooperation during the development of the artificial network leads to the emergence of coercive strategies not predicted during the design of the system. It has been shown that coercion is beneficial for sharing common interests between variants of cooperators in the system which allows an optimal connection to the network of all the cells of the population.

Key words: artificial life, autonomy, distributed behavior, self-organization, self-regulation, regeneration abilities, quorum sensing, embedded metabolism, wireless networks, overhead messages.

Liste des publications

Conférences

- [1] N. Djezzar, N. Djedi, S. Cussat-Blanc, H. Luga, and Y. Duthen, “L-systems and artificial chemistry to develop digital organisms,” in *2011 IEEE Symposium on Artificial Life (ALIFE)*, 2011, pp. 225–232.
- [2] N. Djezzar, N. Djedi, S. Cussat-Blanc, H. Luga, and Y. Duthen, “Bio-inspired artificial creatures for populating virtual worlds,” in *International Conference on Multimedia Computing and Systems -Proceedings*, 2011.
- [3] N. Djezzar, N. Djedi, and Y. Duthen, “A proposition of Intra-and Interspecies Cell-Cell Communication System,” in *Late-Breaking Abstracts Booklet of the 14th European Conference on Artificial Life (ECAL 2017)*, ECAL 2017, 2017.
- [4] N. Djezzar, I. Fernandez Perez, N. Djedi, and Y. Duthen, “Digital Simulation of Bioluminescent Bacteria Cells Tweeting via Quorum-Sensing Molecules,” in *Artificial Life, Tokyo*, 2018, p. L19.

Revues

- [5] N. Djezzar, I. Pérez Fernández, N. Djedi, and Y. Duthen, “Quorum sensing digital simulations for the emergence of scalable and cooperative artificial networks,” *Int. J. Artif. Intell. Mach. Learn.*, vol. 9, no. 1, p. 22, 2019.
- [6] N. Djezzar, I. Pérez Fernández, N. Djedi, and Y. Duthen, “A Computational Multiagent Model of Bioluminescent Bacteria for the Emergence of Self-Sustainable and Self-Maintaining Artificial Wireless Networks,” *Informatica*, vol. 43, 2019.

Table des matières

Chapitre 1 : Introduction	1
1.1 Contexte de l'étude : Vie artificielle et Quorum sensing bactérien.....	1
1.1.1 Positionnement : Approche multicellulaire versus unicellulaire	3
1.2 Intérêt de l'étude des bactéries, du Quorum sensing, de la coopération et comportement sociales des microbes.....	4
1.2.1 Intérêt de l'étude des bactéries	4
1.2.2 Intérêt de l'étude du Quorum sensing	5
1.2.3 Intérêt de l'étude de la coopération et du comportement social des microbes	6
1.3 Travaux reliés et problématique	7
1.3.1 Quorum sensing.....	7
1.3.2 Capacités de régénération.....	9
1.3.3 Réseaux sans fils bio-inspirés pour des topologies auto-organisées	10
1.4 Contributions	11
1.5 Structure du document	12
1.5.1 Chapitre 2 : Approche pour la vie artificielle.....	12
1.5.2 Chapitre 3 : État de l'art des modèles de vie artificielle basés Quorum Sensing bactérien.....	13
1.5.3 Chapitre 4 : Un modèle multi-agent computationnel du Quorum sensing pour l'émergence des réseaux sans-fils artificiels auto-organisés	13
1.5.4 Chapitre 5 : Expériences et résultats.....	13
Chapitre 2 : Approches pour la vie artificielle	14
2.1 Vie artificielle	15
2.1.1 Définition.....	15
2.1.2 Origine de la vie artificielle et réflexions sur ses origines et la vie naturelle	16
2.1.3 Applications et problèmes à résoudre	17
2.1.4 Domaines connexes liés à la modélisation du vivant biologique.....	19
2.1.5 Principales approches : classification	22

2.2	Approche multicellulaire : embryogenèse artificielle et ingénierie morphogénétique	24
2.2.1	Le vivant biologique multicellulaire.....	25
2.2.2	Modélisation multicellulaire : développement artificielle et ingénierie morphogénétique	28
2.3	Approche unicellulaire	30
2.3.1	Le vivant biologique unicellulaire	31
2.3.2	Bactérie et « intelligence »	36
2.3.3	Modèles unicellulaires basés bactéries.....	37
2.4	Conclusion	40
Chapitre 3 : État de l'art des modèles de vie artificielle basés Quorum Sensing bactérien		
	42	
3.1	Quorum sensing bactérien	43
3.1.1	Mécanisme général : un système capteur-régulateur.....	45
3.1.2	Réponses phénotypiques au QS.....	46
3.1.3	Définitions	47
3.1.4	Paradigmes de communication QS.....	48
3.1.5	Domaine de recherche pluridisciplinaire	50
3.2	Quorum sensing chez d'autres espèces	52
3.2.1	QS chez les fourmis.....	52
3.2.2	QS chez les abeilles	52
3.3	Modèle de Vie Artificielles basés Quorum sensing bactérien.....	53
3.3.1	Evolution digital d'organismes Avida	54
3.3.2	Cycle de vie de bactérie artificielle pour l'optimisation du comportement de recherche de nourriture.....	55
3.3.3	Membrane computing : QS P-system	55
3.3.4	Dynamique de regroupement « clustering »	58
3.3.5	Robots et robot humanoïdes : problème d'optimisation et de synchronisation	59
3.3.6	Nano-robot et essaims de bio-robots.....	63
3.3.7	Théorie de l'information et stratégie de jeux	65
3.3.8	Aide à la décision dans une équipe d'agents mobiles surveillant un champ de mines	67

3.3.9	Logic computing.....	69
3.3.10	Nanomachine computing	69
3.3.11	Simulation	70
3.3.12	Autres modèles	72
3.4	Synthèse	72
3.5	Essai de classification et de comparaison.....	75
3.6	Conclusion.....	77
Chapitre 4 : Un modèle multi-agent computationnel du Quorum sensing pour l'émergence des réseaux sans-fils artificiels auto-organisés		78
1.1	Objectifs.....	79
1.2	Architecture du modèle.....	79
1.3	Modèle des dynamiques cellulaire : modèle multiagent computationnel	80
4.3.1	Quorum sensing : Modèle de communication intercellulaire	81
4.3.2	Cinétique de croissance et division cellulaire	83
4.3.3	Bioluminescence : modèle de bioluminescence	85
4.3.4	Métabolisme.....	87
4.3.5	Synthèse : programme de la cellule (organigramme)	89
1.4	Réseau de communication sans fil artificiel	90
4.4.1	Similitude entre réseau sans fil traditionnel et réseau basé QS.....	91
4.4.2	Différence entre un réseau sans fils traditionnel et un réseau basé QS	91
4.4.3	La Lumière comme choix de modélisation pour établir les liens du réseau .	91
4.4.4	Définition du réseau sans fil artificiel basé QS	92
1.5	Conclusion	95
Chapitre 5 : <i>Expériences et résultats</i>		96
5.1	Evolution des dynamiques cellulaires	97
5.2	Dynamiques du quorum sensing.....	97
5.2.1	Au niveau global et extracellulaire	98
5.3	Au niveau moléculaire intracellulaire : évolution de l'autoinducteur (AHL)	99
5.4	Croissance exponentielle régulière	100
5.5	Autorégulation de la bioluminescence et émergence de comportements auto-organisés	101
5.5.1	Au niveau moléculaire.....	101

5.5.2	Au niveau individuel.....	102
5.5.3	Au niveau populationnel	104
5.5.4	Hétérogénéité phénotypique : Évolution de la gfp	105
5.6	Évolution et régulation du métabolisme	106
5.6.1	Émergence du comportement d'autosuffisance en énergie stable et durable (steady state behavior)	106
5.6.2	Optimisation de la survie et autocontrôle de l'utilisation d'énergie et des ressources	108
5.7	Régénération et capacités de résistance aux attaques	110
5.7.1	Régénération après mort cellulaire aléatoire.....	110
5.7.2	Régénération après sélection d'une zone spécifique pour la mort cellulaire	110
5.8	Dynamiques du réseau artificiel.....	111
5.8.1	Nombre de cellule de chaque type de nœud.....	113
5.8.2	Nombre de liens.....	114
5.8.3	Nombre de cellules en réseau.....	115
5.9	Coopération.....	115
5.9.1	Définition.....	116
5.9.2	Notion d'intérêt communs et de coopération bénéfique.....	116
5.9.3	Mesure de la coopération.....	116
5.9.4	Émergence de stratégie coercitive	117
5.9.5	Stratégie coercitive, problème d'honnêteté et théorie de l'évolution	119
5.9.6	Coopération et métabolisme : Coût énergétique de la coopération	119
5.10	Étude comparative.....	121
5.10.1	Organismes développés et environnement	122
5.10.2	Contrôle décentralisé sans variables de contrôle global	122
5.10.3	Prise en compte du Métabolisme	124
5.10.4	Réseau sans fil artificiel et coopération	125
5.11	Discussions.....	126
5.11.1	Émergence de comportement multicellulaire avec « physiologie de groupe »	126
5.11.2	Métabolisme comme solution biologique au problème d'optimisation d'énergie dans les réseaux sans fil	127

5.11.3	Communication par bioluminescence dans la nature.....	128
5.11.4	Quorum sensing versus processus de contamination pour modéliser la communication	128
5.12	Point forts, limites et points difficiles du modèles	129
5.12.1	Points fort du modèle	129
5.12.2	Limites du modèle : le déterminisme du modèle mathématique	131
5.12.3	Points difficiles.....	131
5.13	Conclusion	132
Chapitre 6 : Conclusion		133
6.1	Perspectives	135
Références		137
Annexe		159
Table des Figures		160
Liste des tableaux		166

Chapitre 1 : Introduction

“The important thing in science is not so much to obtain new facts as to discover new ways of thinking about them.” William Lawrence Bragg.

Observer et mieux comprendre la nature pour en répliquer le génie¹ ... Si l'idée n'est pas neuve, le concept de la bio-inspiration apparaît plus que jamais comme une tendance majeure pour innover dans de nombreux domaines. En informatique, le domaine fer de lance pour les approches d'inspiration biologique est sans aucun doute la Vie Artificielle, qui étudie les systèmes exhibant des propriétés du vivant (évolution, adaptation, auto-organisation, développement, apprentissage et réplication), où l'artificiel (le digital) est conceptuellement corrélé au naturel (le vivant).

1.1 Contexte de l'étude : Vie artificielle et Quorum sensing bactérien

Au cours des trois dernières décennies, la biologie et l'informatique ont convergé pour comprendre, concevoir ou simuler des systèmes résilients, adaptatifs et auto-organisés. On admet aujourd'hui que l'approche qui consiste à s'inspirer de la biologie soit plutôt capitale pour développer les technologies du futur, et ce, en utilisant des techniques du vivant. Alliant informatique, biologie et ingénierie des systèmes complexes, et naissant du croisement de ces disciplines particulièrement entremêlées, la recherche en vie artificielle tend à synthétiser les caractéristiques de la vie par des technologies algorithmiques.

Dans ce manuscrit, nous nous intéressons à la simulation des mécanismes biologiques de l'autorégulation, afin de concevoir des artefacts digitaux affichant des comportements auto-organisés, robustes et évolutifs, qui constituent l'un des objectifs clefs de cette recherche. L'un des principes fondamentaux de l'auto-organisation des organismes vivants est que leurs éléments unitaires ont la capacité de communiquer pour atteindre un objectif commun. D'ailleurs, on reconnaît aujourd'hui, de plus en plus, que la robustesse des systèmes biologiques découle plus souvent de comportements collectifs au niveau

¹ <http://www.cnrs.fr/fr/multimedia/expo/bioinspiration/index.html>

global par des briques de bases plus élémentaires que sont les cellules (Goroehowski, 2016).

Dans le contexte des systèmes biologiques unicellulaires, les bactéries ont été considérées comme des « muets » indépendants jusqu'en 1979 (Bassler, 1999). Il a été démontré que des colonies bactériennes de *Vibrio-fischeri* et de *Vibrio-harveyi* étaient capables d'afficher des comportements collectifs de bioluminescence (émission de la lumière), lorsque la population atteint une certaine densité.

La découverte que les cellules bactériennes peuvent communiquer les unes avec les autres a permis de réaliser que les bactéries sont capables d'effectuer des tâches de coopération complexes que l'on croyait auparavant spécifiques aux organismes multicellulaires. Désormais désignée génériquement par « Quorum Sensing », la communication bactérienne entre cellules permet à une population bactérienne de générer une réponse unifiée. Cette réponse dépendante de la densité est utilisée par les bactéries pour réguler un large éventail d'activités physiologiques. Ces activités incluent la symbiose (bactérie-plantes ou bactérie-cellules de mammifères), la formation de biofilm, la virulence ou pathogénèse, la colonisation, la résistance aux antibiotiques, la compétence, la conjugaison, la synthèse d'antibiotiques, la motilité, la sporulation et également la fermentation, la pigmentation, la production de bioélectricité, la sécrétion d'enzymes digestives et la biodégradation de polluants (“Biotechnol. China I,” 2009; Kalia, 2018; Kalia, Prakash, Koul, & Ray, 2018; Zhang & Li, 2016).

Le principe du quorum sensing englobe la production et la libération de molécules de signalisation par les cellules bactériennes au sein d'une population. De telles molécules sont libérées dans l'environnement et, à mesure que le nombre de bactéries augmente, la concentration extracellulaire de la molécule de signalisation augmente jusqu'à ce que la bactérie détecte qu'un seuil a été atteint. Cela induit l'activation des gènes permettant l'expression de phénotypes spécifiques, *via* le déclenchement d'un système capteur-régulateur.

Du point de vue d'un concepteur de systèmes informatiques intelligents, le quorum sensing bactérien est un parfait exemple naturel d'un système complexe présentant des capacités fascinantes d'auto-organisation d'éléments autonomes plus simples que sont des cellules bactériennes. Nous pensons qu'abstraire les interactions complexes de la communication unicellulaire dans une représentation informatique (un modèle) enrichira notre compréhension des sociétés bactériennes complexes et fournira sans-doute des nouvelles techniques de conception alternatives, notamment pour le développement de systèmes informatiques distribués devant s'adapter à des conditions dynamiques, tolérer des pannes de composants et résister aux cyberattaques.

1.1.1 Positionnement : Approche multicellulaire versus unicellulaire

La communication est omniprésente dans les systèmes vivants naturels et elle est fondamentale pour tout type de processus coordonné, parallèle et distribué dans les systèmes artificiels. Les méthodes de communication ont été étudiées par la communauté de vie artificielle dans deux classes d'approches : unicellulaire et multicellulaire. Les approches multicellulaires comprennent les modèles d'embryogenèse artificielle (Stanley and Miikkulainen, 2003) et d'ingénierie morphogénétique (Doursat, Sayama and Michel, 2013). Ce sont des modèles de *développement* qui consistent à construire un organisme entier (un motif, une morphologie) à partir d'une seule cellule. L'idée sous-jacente est de modéliser le réseau de régulation qui permet à une cellule initiale unique de se répliquer et de se spécialiser pour développer une structure prédéfinie (ou une architecture d'un système complexe). Comme les cellules sont intelligentes par nature, les recherches dans ce domaine tentent donc de recréer cette intelligence dans des systèmes artificiels. L'idée est de s'inspirer des mécanismes d'embryogenèse des cellules vivantes pour essayer de concevoir des systèmes complexes autonomes.

De nombreux modèles multicellulaires existent dans la littérature de vie artificielle. Cependant, nous estimons que la communication multicellulaire biologique résulte d'un réseau très complexe de voies de signalisation juxtacrine, paracrine et endocrinienne, qui sont souvent simplifiés dans des mécanismes de haut niveau dans les modèles informatiques et sont difficiles à analyser en profondeur. D'autre part, les mécanismes de signalisation unicellulaires, tels que le quorum sensing, sont « relativement » plus simples. Chaque bactérie produit et libère une molécule de signalisation qui régule l'expression des gènes sur la colonie bactérienne lorsque la population atteint une densité cellulaire élevée. Malgré cette constatation typique et fondamentale, la signalisation dans les organismes unicellulaires est moins étudiée. En effet, les travaux sur la signalisation unicellulaire sont moins nombreux dans l'état de l'art des modèles de simulation en vie artificielle.

Nous suggérons que l'approche unicellulaire fournit plusieurs propriétés intéressantes, par exemple : tous les organismes sont autonomes et partagent un seul système de communication distribué (QS). En outre, malgré leurs tailles, les organismes unicellulaires tels que les bactéries disposent de capacités autonomes de calcul évolutionnaire pour l'autoréplication et l'auto-organisation (Majumdar and Mondal, 2016). De plus, une meilleure compréhension de la signalisation unicellulaire par QS présente de nombreux avantages scientifiques (Beckmann and Mckinley, 2009) et peut permettre de mieux comprendre l'évolution de la multicellularité elle-même. En effet, comparée à une cellule d'un organisme multicellulaire, une cellule bactérienne est une entité mobile et autonome capable de se développer et d'agir indépendamment au niveau individuel et de coordonner son comportement avec d'autres cellules au niveau de la population. Cette coordination permet de présenter des caractéristiques précédemment

reconnues comme spécifiques aux organismes multicellulaires, p.ex. formation de structures (*shape formation*) (Pascalie *et al.*, 2016).

Le potentiel de QS réside donc dans la simplicité de son principe général qui produit par émergence des comportements complexes. Mais il convient de noter que, bien que le QS soit simple dans ses principes fondamentaux, le mécanisme de QS est complexe dans ses détails biologiques. Bien que de nombreux mécanismes intracellulaires soient maintenant bien compris, des défis considérables restent à relever.

1.2 Intérêt de l'étude des bactéries, du Quorum sensing, de la coopération et comportement sociales des microbes

Nous voulons d'emblée et dès l'introduction souligner l'importance et intérêt de l'étude des bactéries, du quorum sensing et du comportement social des microbes. Cela fera l'objet d'une explication détaillée dans les trois sous-sections suivantes.

1.2.1 Intérêt de l'étude des bactéries

Toute la vie animale sur Terre dépend des bactéries pour sa survie (par exemple, seules les bactéries sont capable de faire la synthèse de la vitamine B12 avec son apport indispensable pour tout au long de la chaîne alimentaire). En plus, il y a environ 5×10^{30} bactéries sur la Terre, formant une biomasse dépassant celle de tous les végétaux et de tous les animaux.

Par ailleurs, de nombreux chercheurs considèrent que les bactéries puissent connaître leur monde. Cette idée est controversée mais non originale (Jennings, 1906). Le biochimiste Daniel Koshland a présenté le système bactérien, en tant que système modèle pour l'étude du comportement, et a fait remarquer que « *the proper study of mankind is the bacterium* » (Koshland, 1980). Le philosophe des sciences, Karl Popper, est allé plus loin et a fait valoir que dans l'évolution de la résolution de problèmes « *de l'amibe à Einstein, il n'y a qu'un pas* » (Popper, 1999).

Plus récemment et compte tenu des progrès considérables dans les méthodes d'étude des cellules individuelles ainsi que du comportement microbien basé populations, dans un livre intitulé « *A computer in every living cell* », la bactérie a été clairement comparée à « *un réseau de traitement parallèle distribué* » (Bray, 2009) affichant une « *cognition minimale* » (Lengeler, Müller and di Primio, 1999; van Duijn, Keijzer and Franken, 2006; Shapiro, 2007a). « *Bacteria are small but not stupid* » est un autre livre faisant le lien entre intelligence et bactérie (Shapiro, 2007b). Les arguments concernant « l'intelligence » bactérienne (Jacob *et al.*, 2004a; Hellingwerf, 2005; Marijuán, Navarro and del Moral, 2010; Tennina *et al.*, 2014) et même la « pensée » des cellules (Ramanathan and Broach,

2007) apparaissent dans plusieurs revues (Allman, 2000; Johnson, 2001; Galperin, 2005; Greenspan, 2007; Richardson, 2012; Lyon, 2015).

1.2.2 Intérêt de l'étude du Quorum sensing

Il y a plus de 100 espèces d'eubactéries (bactéries "vraies") distinctes du point de vue morphologique et génétique qui utilisent le quorum sensing pour contrôler l'expression des gènes. Cette diversité suggère déjà la généralité non négligeable de ce système.

Par ailleurs, une meilleure compréhension du QS pourrait conduire à une meilleure manipulation des bactéries, les rendant ainsi plus utiles aux humains. (Yong and Zhong, 2012). Par exemple, cela peut constituer une étape importante vers une solution possible au problème croissant de la résistance aux antibiotiques. (Burgos and Polani, 2016). De plus, faire progresser ces connaissances sur le QS peut également avoir d'autres applications thérapeutiques. Par exemple, une compréhension plus approfondie de la manière dont les bactéries communiquent pour former des biofilms nocifs constitue une opportunité de développer des méthodes permettant d'inhiber la fidélité des systèmes au quorum sensing (Rutherford and Bassler, 2012; Popat, Pollitt, Harrison, Naghra, K. Hong, *et al.*, 2015; Paarporn, Eksin and Weitz, 2018). En outre, l'étude du QS a des applications qui vont au-delà des problèmes de la résistance et du biofilm. Par exemple, (Lambert *et al.*, 2011) ont établi des analogies entre le QS et le comportement des tumeurs (Noel *et al.*, 2017b).

L'étude du quorum sensing permet également la compréhension d'autres concepts clés comme la multicellularité et la théorie de l'évolution. D'une part, on estime que le QS confère aux bactéries certaines des qualités des organismes supérieurs. L'évolution des systèmes de quorum sensing chez les bactéries aurait donc pu être l'une des premières étapes du développement de la multicellularité (Miller and Bassler, 2001). D'autre part, il a été reconnu que « *du quorum à la coopération, les sociétés bactériennes peuvent donner des leçons sur la théorie d'évolution* » (Lyon, 2007).

Par ailleurs et étant donné que les expériences de biologie moléculaire *in vitro* sont très coûteuses et prennent beaucoup de temps, la construction de modèles informatiques est importante et utile en permettant, à titre préliminaire, de contourner certains des inconvénients liés à la réalisation d'hypothèses en laboratoire. Compte tenu en particulier de l'étendue de la biologie synthétique, de nombreux systèmes biologiques à l'étude n'ont pas pu être trouvés dans la nature car ils sont génétiquement modifiés. Leurs comportements sont donc inconnus et doivent être caractérisés (Esmaeili and Yazdanbod, 2009).

Finalement et au-delà de son intérêt dans les domaines de la biologie et de la santé, l'étude du QS porte également dans plusieurs domaines de recherche scientifiques tels que les mathématiques et la physique mais également dans des domaines non scientifiques y

compris l'art, d'où la popularité contemporaine du sujet. Au-delà de cette diversité intéressante et fascinante des champs d'applications, le Quorum sensing possède clairement un potentiel d'utilisation dans les applications d'intelligence informatique. Nous estimons que les modèles informatiques notamment des systèmes de vies artificielles pourraient aussi tirer profit de ce mécanisme de communication bactérien pour le développement de systèmes de coordination d'entités (systèmes complexes) auto-organisés.

1.2.3 Intérêt de l'étude de la coopération et du comportement social des microbes

Le QS est un effort de coopération d'une population bactérienne. De nos jours, la coopération devient un domaine de recherche très actif. En fait, l'étude de la coopération a préoccupé les scientifiques depuis des siècles, mais le potentiel de comportement social des microbes n'a été reconnu que récemment.

Des études récentes sur les micro-organismes ont révélé divers comportements sociaux complexes, notamment une coopération dans la recherche de nourriture, la reproduction, la dispersion et la communication (Crespi, 2001).

Depuis la reconnaissance de cette dimension sociale, les recherches sur la coopération microbienne se sont accélérées et les microbes sont devenus un modèle idéal (système de prédilection) pour les raisons suivantes :

- leur évolution rapide, leur facilité d'utilisation en laboratoire et de la possibilité d'investigations moléculaires et génétiques (Tarnita, 2017).
- la compréhension de leur comportement aidera à mettre au point de meilleurs moyens de contrôler les nombreuses bactéries pathogènes qui utilisent les interactions sociales pour affecter les humains. (Crespi, 2001).
- L'observation des comportements sociaux des microbes permet l'avancée de nombreuses disciplines. On peut citer : l'étude du microbiote intestinal avec son intérêt pour la santé humaine, l'étude du microbiote des sols en ce qui concerne la conservation de la biodiversité (de Vrieze, 2015; Knowlton et Rohwer, 2003), le développement des antibiotiques et de son importance pour la menace imminente de la résistance aux antibiotiques (Kaeberlein et al. 2002), etc.
- Ces micro-organismes faisant preuve de coopération devraient fournir de nouveaux systèmes modulables pour l'étude et l'analyse de l'évolution sociale (Crespi, 2001).

Cependant, l'étude des microbes pose également d'importants problèmes notamment :

- le manque de connaissances sur le contexte écologique dans lequel le trait supposé coopératif a évolué et est maintenu (Zhang and Rainey, 2013; O'Brien and Brockhurst, 2015; Rainey and B., 2015).
- Nous ne connaissons pas les interactions microbiennes intra-spécifiques et interspécifiques. En plus, la commodité des études de laboratoire est illusoire car, en fait, la majorité des microbes n'ont pas encore été cultivés avec succès (Tarnita, 2017).

D'où l'intérêt d'étude par d'autres modèles, notamment la synthèse par ordinateur de modèles de simulation de vie artificielle. Outre l'intérêt de tels systèmes pour l'approfondissement de ces études biologiques, la connaissance de la manière dont des organismes relativement simples coopèrent pour effectuer des tâches complexes peut également être bénéfique au développement de systèmes informatiques distribués devant tolérer des conditions dynamiques et survivre aux pannes de composants et aux cyberattaques.

1.3 Travaux reliés et problématique

Les travaux reliés avec les problématiques associées sont regroupés en trois sous-sections : quorum sensing, capacité de régénération, conception de topologies de réseaux sans fil auto-organisés.

1.3.1 Quorum sensing

De nos jours, le Quorum sensing, en tant que système de communication biologique à la fois puissant et (relativement) simple, suscite l'intérêt de recherches interdisciplinaires. Dans le contexte général des applications de vie artificielle, le QS a été étudié sous différents angles, notamment les écosystèmes artificiels (Ouannes *et al.*, 2016), l'informatique membranaire (Romero-Campero and Pérez-Jiménez, 2008), l'évolution digitale (Beckmann and McKinley, 2009), la robotique humanoïde (Bechon and Slotine, 2012), la nano-robotique (Zhao *et al.*, 2015; Amir *et al.*, 2019) et bio-nano robots (Chandrasekaran and Houghton, 2006), l'informatique logique (Hu *et al.*, 2015), le clustering dynamique (Feng Tan et Slotine, 2013), les nanomachines (Wiedermann, 2011), les systèmes synthétiques (Shum and Balazs, 2017), les modèles multiagents bioinspirés (Niu *et al.*, 2013), les systèmes d'aide à la décision pour agents mobiles (Sofge and Lawless, 2011), la théorie des jeux (Paarporn, Eksin and Weitz, 2018), ainsi que les réseaux booléens aléatoires (Ruz, Zúñiga and Goles, 2018). D'une part, (1) seulement un petit nombre de travaux ont proposé des simulations informatiques du QS bactérien en considérant des mécanismes essentiels tels que le métabolisme et la bioluminescence. D'autre part, (2) peu de travaux ont exploré l'analogie entre les réseaux de communication

informatiques et des simulations de bactéries artificielles communiquant via Quorum sensing. Les deux sous-sections suivantes détailleront ces deux points.

Quorum sensing et modèles de simulation de vie artificielle

Dans le cadre des approches de vie artificielles relatives à la synthèse notamment la simulation d'organismes, seulement un petit nombre de travaux ont proposé des simulations informatiques du QS bactérien en considérant des mécanismes essentiels tels que le métabolisme et la bioluminescence. Alors que dans les travaux fondamentaux de (Williams *et al.*, 2008) et (Melke *et al.*, 2010), une simulation du QS a été introduite, leurs modèles ne tiennent pas compte du métabolisme bactérien pour la production et la consommation **d'énergie**. Nous estimons que l'énergie est vitale pour tout processus physiologique (ou physique) chez les systèmes vivants (ou digitaux). A cette fin, nous proposerons un modèle de métabolisme permettant de modéliser le cycle de vie énergétique des entités artificielles que nous simulons : des bactéries qui seront plus tard des abstractions des nœuds de réseaux.

De plus, nous proposerons un modèle computationnel de bioluminescence utilisant le même modèle de QS et le même environnement partagé par les cellules. De tels comportements de bioluminescence dans les cellules naturelles ont suscité un intérêt croissant de plusieurs recherches. Il s'agit de la lumière «bio». Callaway a étudié la possibilité d'utiliser des systèmes bioluminescents pour l'éclairage bio et, comme exemple concret, une plante bioluminescente a été développée (Callaway, 2013). Plus récemment, et dans une perspective plus abstraite, Song et Yamada (Song and Yamada, 2018) ont proposé un modèle basé bioluminescence pour simuler des interactions homme-robot. Dans notre modèle, nous proposons la simulation d'un tel mécanisme de bioluminescence qui sera utilisé ensuite comme base pour la formation coopérative de réseaux sans fils artificiel.

Analogie entre les réseaux de communications et des simulations de bactérie communiquant via Quorum sensing

Peu de travaux ont exploré l'analogie entre les réseaux de communication et des simulations de bactéries artificielles qui *tweetent* via des molécules de communication du Quorum sensing. L'un des objectifs de ce travail est d'établir un lien conceptuel entre le QS des bactéries et des réseaux de communication artificiels. Wei et al. ont proposé un modèle de réseau de communication basé-QS (Wei *et al.*, 2015) mais leur modèle utilise des molécules de signalisation (d'autoinducteur) comme base pour établir des communication bidirectionnelles. Dans notre travail, nous abordons une problématique similaire en proposant une approche centrée-réseau, mais nous introduisons un protocole de communication basé-lumière (bioluminescence) plutôt que des autoinducteurs, car :

- la propagation de la lumière est peu limitée par la distance contrairement à la diffusion de molécules de signalisation ;

- les différentes intensités lumineuses sont favorables aux structures hiérarchiques, avec plusieurs types de cellules : des super-épandeurs de lumière appelés coopérateurs de type sauvage, des épandeurs simples appelés coopérateurs et des cellules non bioluminescentes qui ne répandent pas de lumière, appelées tricheurs. Les structures hiérarchiques sont réputées bénéfiques pour l'optimisation des ressources des réseaux (Dressler and Akan, 2010; Aziz *et al.*, 2013) ;
- en outre, la lumière permet d'établir ce lien souhaité entre réseaux sans-fils et réseau de bactérie. La communication par la lumière offre naturellement cet aspect « sans fils » qui veut dire sans lien physique. Nous avons donc proposé l'utilisation de la lumière car elle assure ce concept sans fils et offre comme nous le verrons plus tard, un mécanisme d'auto-sélection des types de nœuds sans contrôle centralisé.

A l'inverse la communication par biofilm par exemple implique un attachement à une surface via la production d'un polymère (EPS pour *Extracellular Polymeric Substances*) et nécessite donc un lien physique. Ce qui signifie qu'on ne peut avoir le concept « sans-fil » dans une modélisation par biofilm.

1.3.2 Capacités de régénération

En milieu naturel, la régénération est la capacité d'un organisme, unicellulaire ou multicellulaire, à résister aux dommages via la recréation et le renouvellement de cellules mortes. La régénération matérielle, souvent appelée autoréparation, est une technique qui permet aux systèmes électroniques de se reconfigurer si une partie d'une unité tombe en panne. Les modèles de *développement* bioinspirés sont généralement utilisés. Cette partie de l'électronique est communément appelée embryogenics. Miller a développé un système d'auto-réparation (Miller, 2003) utilisant des automates cellulaires et la programmation génétique cartésienne (CGP). Son modèle peut générer un drapeau français capable de se reconstruire lorsque l'environnement déplace les cellules de manière aléatoire. Ce travail a été reproduit par Liu (Liu, Miller and Tyrrell, 2004) sur un navire électronique reprogrammable, montrant des capacités de tolérance aux pannes.

Comme modèles supplémentaires sur la régénération d'organismes multicellulaires artificiels, nous pouvons citer la régénération de cellules mortes dans des études antérieures tels que : les formes bidimensionnelles et tridimensionnelles de Fleischer (Fleischer, 1996), l'étoile de mer de Cussat-Blanc et al. (Cussat-Blanc, Luga and Duthen, 2009) et la chauve-souris et écrevisse artificielles de Djezzar et al. (Djezzar, Noureddine Djedi, *et al.*, 2011). Dans (Ferreira, Scheutz and Levin, 2018), un mécanisme efficace de communication de cellule à cellule permettant le maintien de formes ressemblant à des vers a été introduit. L'efficacité du modèle a été vérifiée dans le contexte de destruction cellulaire aléatoire. Cependant dans ces travaux, la régénération pour une zone complète détruite n'a pas pu être réalisée par le mécanisme proposé.

Il est à noter que dans les modèles de simulation de vie artificielle **unicellulaire**, la régénération est moins étudiée. Il existe peu de travaux sur la régénération et la résistance des organismes unicellulaires.

Dans cette thèse nous présentons un modèle de communication unicellulaire avec des capacités de régénération émergentes étudiées dans deux cas : (1) une mort cellulaire aléatoire et (2) et une zone sélectionnée pour la mort cellulaire en raison de facteurs tels que l'action d'un antibiotique ou des dommages sur une zone spécifique de la structure unicellulaire. Ces capacités de régénération sont bénéfiques pour le développement de topologies de réseau auto-organisées avec des propriétés de maintien de la structure.

1.3.3 Réseaux sans fils bio-inspirés pour des topologies auto-organisées

L'un des principaux défis lors de la conception des réseaux sans fil est la conception de leur topologie. La topologie du réseau ou le placement physique des nœuds est l'infrastructure de base qui a un impact considérable sur les performances du réseau. En effet, le placement judicieux des nœuds dans un réseau sans-fil peut constituer un moyen d'optimisation efficace pour résoudre de nombreux problèmes de limitation des ressources tels que l'énergie, les besoins en données de localisation, le temps de calcul et en particulier les messages de contrôle globaux (messages généraux), telles que les messages de configuration « Hello ». Les messages généraux présentent des problèmes courants lors de la conception d'une topologie de réseau, notamment :

- le temps et l'énergie nécessaire pour le calcul.
- les vulnérabilités de sécurité. Par exemple, lors de l'échange de messages d'en-tête (Hello), un nœud écouteur peut enregistrer des informations importantes sur la structure du réseau, telles que l'emplacement des têtes de grappe.
- l'auto-adaptation lorsque la topologie est soumise à des défaillances. Une faille dans la topologie nécessite la relance des contrôles généraux ainsi que l'intervention humaine.

Les mécanismes bio-inspirés de l'auto-organisation pourraient constituer une solution efficace pour réduire les coûts de contrôle lors de la conception d'une topologie de réseau sans-fil. En effet, l'intelligence par essaim a une longue histoire d'utilisation en tant qu'approche alternative bioinspirée capable de transformer les schémas naturels de comportements collectifs en modèles utiles pour des topologies de réseau auto-organisées. On peut citer les modèles inspirés des fourmis (Cobo, Quintero and Pierre, 2010), des abeilles (Giagkos and Wilson, 2013), des lucioles (*fireflies*) (Bojic *et al.*, 2012; Al-Mekhlafi *et al.*, 2016), des Boids of Reynolds (Bahloul *et al.*, 2018), etc. Le lecteur trouvera dans (Dressler and Akan, 2010) une revue complète sur les réseaux bioinspirés.

Un point important à noter est que dans la plupart des approches existantes, bioinspirées ou non, il est nécessaire de disposer des données géographiques sur les nœuds telles que leur localisation ainsi que d'échanger des messages globaux. Cela impose un coût de calcul important pouvant épuiser les ressources du réseau.

Considérer le réseau sans fil comme un système biologique est très intéressant pour palier à ces problèmes. La vie artificielle, et en particulier l'ingénierie morphogénétique, est une idée originale et prometteuse pour exploiter les capacités d'autorégulation, de coopération et de régénération des colonies de bactéries en vue de l'émergence de topologies de réseau présentant ces caractéristiques. En conséquence, dans cette thèse, nous proposons un modèle de simulation de la vie artificielle basé QS bactérien pour l'émergence de topologies de réseaux sans fil et dans le but :

- d'éliminer les messages de control globaux et
- d'acquérir des capacités de régénération, de résilience et de tolérance aux défaillances ou à des attaques externes.

1.4 Contributions

Dans cette thèse, nous avons choisi d'approfondir l'approche unicellulaire pour la puissance de ses caractéristiques : autonomie des individus, et partage d'un seul système de communication distribué (QS), permettant une auto-organisation au niveau global.

À cette fin, nous utilisons une approche ascendante à base d'agents et proposons un modèle cellulaire couplé à des équations différentielles ordinaires (ODE) comprenant un modèle de croissance, un modèle de bioluminescence et un modèle de métabolisme. Nous testons notre modèle dans un ensemble d'expériences où nous évaluons la durabilité et les capacités de communication des colonies bactériennes, leur comportement de bioluminescence auto-organisé et leurs capacités de régénération. Nos expériences révèlent plusieurs informations sur les comportements des cellules pour développer des réseaux de communication artificiels évolutifs. En résumé, nos principales contributions sont :

- i.** La communication étant essentielle à tout type de processus parallèles et coordonné dans les systèmes naturels et artificiels, nous proposons un modèle basé agent d'un du système de communication bactérien appelé QS.
- ii.** Le métabolisme, en tant que processus biologique permettant la production d'énergie, est essentiel à tout comportement fonctionnel. Ainsi, nous proposons un modèle de métabolisme permettant la production de l'énergie au sein des bactéries, leur permettant de croître, de se diviser et de communiquer en utilisant l'énergie produite par elles-mêmes. Ce métabolisme représente une solution au problème d'énergie dans les réseaux sans-fils et sert de base pour la régulation et l'optimisation de l'énergie au sein de ces réseaux.

- iii.** Notre modèle de communication unicellulaire possède des capacités de régénération émergentes dans deux cas : une mort cellulaire distribuée au hasard et une mort cellulaire particulière dans une région spécifique de la colonie.
- iv.** La bioluminescence est utilisée comme base pour la formation d'un réseau artificiel coopératif. Le réseau de communication émergent présente des propriétés intéressantes : autoproducteur des nœuds du réseau (division cellulaire), formation coopérative des liaisons réseau (QS) et autonomie via des nœuds de réseau autonomes (métabolisme). Ces propriétés intrinsèques du réseau entraînent l'évolution de la coopération vers des objectifs communs, tels que l'augmentation du nombre de cellules en réseau.
- v.** Un parallèle est établi entre les réseaux sans fil et les simulations de colonies de bactéries qui communiquent à l'aide de molécules QS. Le réseau artificiel qui en résulte pourrait potentiellement être utilisé pour l'émergence de réseaux autonomes pouvant résoudre des problèmes tels que l'élimination d'utilisation de messages de configuration communément appelés messages généraux.
- vi.** L'évolution de la coopération conduit à l'émergence de stratégies coercitives. Il a été démontré que la stratégie coercitive permettait de partager les intérêts communs entre deux variantes de coopérateurs, faute de quoi le système pourrait être envahi par une variante de coopérateurs ne coopérant forcément pas pour des intérêts communs du système.

1.5 Structure du document

La suite du document est structurée en quatre chapitres et une conclusion dont les contenus sont détaillés ci-après.

1.5.1 Chapitre 2 : Approche pour la vie artificielle

Le deuxième chapitre se consacre à la présentation du domaine d'étude : la Vie Artificielle, sa définition, son origine et les vastes champs d'application allant jusqu'aux travaux récents relatifs à l'art dans la science de l'artificiel (Stanley, 2018). Une section sur les domaines connexes liés à la modélisation du vivant (tel que l'intelligence artificielle ou la biologie synthétique) fait aussi parti des éléments clefs de ce chapitre.

Cette section est spécialement importante pour situer ce domaine de recherche, émergent, à caractère intrinsèquement interdisciplinaire et dont l'impact est peu reconnu par des revues non spécialisées, une difficulté que nous avons rencontrée lors de la réalisation de cette thèse.

Nous pensons aussi que de conscrire et de bien positionner le domaine enlèvera la confusion et aidera les futurs étudiants en vie artificielle à bien présenter leurs travaux et mieux choisir les revues dans lesquelles ils peuvent publier leurs articles. Une présentation générale des approches de vie artificielle relatives à la synthèse est également

présentée. Particulièrement, une classification originale sur les modèles de simulation d'organismes que nous appelons approches unicellulaire et approches multicellulaire caractérisera aussi ce chapitre avec présentation des principaux travaux de chaque approche.

1.5.2 Chapitre 3 : État de l'art des modèles de vie artificielle basés Quorum Sensing bactérien

Le troisième chapitre présente un état de l'art original sur le Quorum Sensing. Il retrace l'histoire de ce mécanisme en présentant l'origine de sa terminologie. Il propose un ensemble conséquent de définitions qui ont particulièrement retenues notre attention. Il détaille ses paradigmes de communication et montre son intérêt pour la recherche interdisciplinaire. Le chapitre présente une synthèse détaillée des travaux de vie artificielle basés bactérie et finit par une classification et comparaison de ce système avec les techniques informatiques classiques tels que les systèmes d'aide à la décision.

1.5.3 Chapitre 4 : Un modèle multi-agent computationnel du Quorum sensing pour l'émergence des réseaux sans-fils artificiels auto-organisés

Le quatrième chapitre a pour objectif d'exposer en détail le modèle proposé. Comme le modèle est constitué d'une architecture à deux niveaux d'abstraction, le chapitre comporte deux parties principales. La première partie présente **le niveau d'abstraction 1** : un modèle cellulaire des dynamiques du quorum sensing représenté par un modèle multi-agent computationnel. La deuxième partie présente **le niveau d'abstraction 2** : un modèle de réseau artificiel sans fil construit sur la base des dynamiques cellulaire du quorum sensing (niveau d'abstraction 1).

1.5.4 Chapitre 5 : Expériences et résultats

Dans le chapitre Cinq, notre modèle est testé à travers un ensemble d'expériences. Nous évaluons les capacités de communication des colonies bactériennes, leurs comportements de bioluminescence auto-organisée et leurs capacités durables à former en coopération des réseaux de communication artificiels. Chaque résultat est confronté à des comparaisons avec des résultats de travaux liés, voir des découvertes biologiques récentes. Le chapitre présente également des discussions portant sur plusieurs volets informatiques et biologiques ainsi qu'une étude comparative avec des travaux de référence. Il s'ensuit des réflexions sur les points difficiles, points forts et limites du modèle proposé.

En fin, une conclusion avec un aperçu des travaux futurs viennent clore le manuscrit.

Chapitre 2 : *Approches pour la vie artificielle*

"L'ordre ne crée pas la vie.", Antoine de Saint-Exupéry

Les relations interdisciplinaires entre l'informatique et la biologie conduisent à des développements de recherches influencées par chacun de ces domaines, en particulier au sein de disciplines émergentes comme la Vie Artificielle. A l'interface entre biologie et informatique s'inscrit les travaux de recherche en vie artificielle, qui constitue le contexte principal de notre recherche.

Ce chapitre présente une classification originale des différentes approches de vie artificielle, en hardware (par ex. robotique), software (par ex. synthèse de programmes), et en wetware² (par ex. molécules organiques, acides nucléiques ou autres, répliquant et évoluant). Le chapitre met l'accent sur la deuxième catégorie, dans laquelle nous distinguons deux types d'approches relatives à la simulation des organismes : l'approche multicellulaire sur laquelle nous avons travaillé dans les débuts de nos travaux de thèse et qui a fait l'objet d'une publication dans ALIFE, et l'approche unicellulaire pour laquelle nous avons développé un modèle unicellulaire et qui a fait l'objet de deux revues internationales.

² Technologie utilisant des supports organiques à des fins computationnelles (programmation du vivant).

Vie artificielle

La compréhension du vivant et la conception de systèmes ayant des propriétés du vivant (évolution, adaptation, développement, auto-organisation, apprentissage et réplication) sont les défis étudiés par la Vie Artificielle. Les mécanismes informatiques inspirés des créatures vivantes sont nombreux et nous pouvons citer les fameux réseaux de neurones et les algorithmes génétiques ou plus récemment des concepts encore puisés dans la biologie comme le *wetware* et le *soft-to-wet*³. Sur la même lignée et à l'intersection entre la biologie et l'informatique, la recherche en vie artificielle tend à synthétiser des processus de vie par des moyens artificiels, en utilisant notamment la technologie informatique. L'objectif est de créer des systèmes numériques (en *wetware*, ou *hardware*) capables de répondre à divers besoins dans des domaines d'application tels que la santé, l'aéronautique, la chimie verte, les matériaux composites, l'énergie, l'environnement ou encore les nanotechnologies.

En informatique, les objectifs de la synthèse de processus de vie en systèmes de vie artificielle sont divers; notons par exemple la compréhension des mécanismes adoptés par le vivant pour concevoir des entités capables d'exécuter des tâches complexes et s'adapter dans des environnements spécifiques. Nous pouvons également citer la conception de systèmes automatiques ne nécessitant pas l'intervention de programmeurs ou de développeurs pour chaque étape. Cela peut engendrer un gain majeur dans la conception et la fabrication (impression 3D) de nouveaux robots dans un futur proche. Une des applications de ces systèmes peut être aussi la commercialisation de nouveaux jeux vidéo évolutifs, ou l'étude par simulations d'expérimentations réalisées en biologie. D'autres applications potentielles peuvent inclure : un nouveau type d'impression 3D développemental (impression de créatures cellulaires), la croissance d'organes, les bio-circuits ou les futures maisons végétales et toutes les applications de la biologie synthétique.

2.1.1 Définition

Selon l'un des pionniers de vie artificielle⁴, C. Langton, la vie artificielle est « *l'étude de systèmes fabriqués par l'homme qui présentent des comportements caractéristiques des systèmes vivants naturels* » (C. Langton, 1988). Ray distingue deux types d'approches : l'approche par décomposition et l'approche synthétique et définit la vie artificielle comme « *l'entreprise qui consiste à comprendre la biologie en construisant des phénomènes biologiques à partir de composants artificiels, plutôt que de décomposer les formes de vie naturelles en leurs composants. C'est l'approche synthétique (plutôt que l'approche réductionniste) qui consiste en la synthèse de formes de vie artificielles* »

³ « Soft-to-wet » : semblable à un compilateur classique « soft-to-hard », vise à combler le fossé entre la description de haut niveau d'un biosystème et ses exigences physiques de bas niveau.

⁴ Vie artificielle appelée aussi communément Alife ou AL, diminutifs pour *Artificial Life*.

présentant une évolution naturelle » (Ray, 1993). Ray met l'accent sur l'évolution naturelle et la considère comme le processus fondamental de la vie et le générateur de la forme vivante. L'approche synthétique en informatique est connue généralement sur le nom des approches ascendantes (*bottom-up*) recherchant la source de comportements rationnels intelligents de bas en haut au lieu de haut en bas qui fait référence aux approches descendantes (*top-down*) appelées aussi approche par décomposition.

Kim et Cho propose une définition de la vie artificielle et ses caractéristiques via les champs d'application de celle-ci. La définition et les caractéristiques d'ALife sont illustrées par ses champs d'application à travers une revue d'état de l'art sur environ 180 articles d'applications ALife (Kim and Cho, 2006). La définition proposée de la vie artificielle *via* les applications n'est pas différente de celle de Langton ou de Ray, elle stipule que « la vie artificielle est la création de la vie synthétique sur ordinateurs pour étudier, simuler et comprendre les systèmes vivants ».

Plus récemment, Hadaeghi et al. utilisent un terme fondamental dans l'informatique qu'est le traitement de l'information et stipule que la vie artificielle est « l'étude des processus fondamentaux des systèmes vivants dans des environnements artificiels afin de mieux comprendre le traitement complexe de l'information qui définit ces systèmes vivants » (Hadaeghi, He and Jaeger, 2017).

D'une manière très généraliste, le paradigme de vie artificielle se compose essentiellement de deux mots « vie » et « artificiel ». Dans une section de leur livre appelée « *La vie artificielle, par où commencer et où aller ?* », Green et Bossomaier stipulent que ni « la vie » ni « l'artificiel » ne sont des concepts bien définis. C'est le cas en particulier si nous voulons généraliser « la vie » au-delà de la base de carbone à partir de laquelle est constituée cette planète, et si nous voulons généraliser « l'artificiel » au-delà de « fabriqué selon des spécifications ». Cependant, ce sont justement les généralisations que nous visons dans le domaine de recherche appelé « Vie Artificielle ». Nous voulons généraliser « la vie » à une propriété dynamique et informatique et nous voulons généraliser « l'artificiel » vers quelque chose qui a « *une vie propre* » (Green and Bossomaier, 1993).

2.1.2 Origine de la vie artificielle et réflexions sur ses origines et la vie naturelle

La vie artificielle doit ses deux racines intellectuelles les plus profondes à John Von Neumann et Norbert Wiener. Von Neumann a conçu le premier modèle de vie artificielle (sans s'y référer en tant que tel) lorsqu'il a créé ses célèbres automates cellulaires à reproduction automatique et à calcul universel (Neumann and Burks, 1966). À peu près au même moment, Wiener a commencé à appliquer la théorie de l'information et l'analyse des processus d'autorégulation à l'étude des systèmes vivants (Langton *et al.*, 1989;

Adami, 1998). La première conférence en vie artificielle a été réalisé par l'un de ses pionnier C. Langton en 1988 (CG Langton, 1988). *Artificial life*, le journal dédié à la société internationale de vie artificielle a été créée en 1993, édité par Mark A Bedau et publié par MIT Press.

Nous pensons que l'origine de la vie artificielle est tout d'abord la vie naturelle telle que nous la connaissons. Les questions en vie artificielle nous emmènent donc à d'écrire ce que c'est la vie. Deux chemins controversés qui constituent donc un cercle vicieux : 1) comprendre « la vie » naturelle pour essayer de synthétiser des formes de celle-ci afin de 2) mieux comprendre « la vie ». Par soucis de concision, dans ce manuscrit de thèse nous ne rentrons pas dans des détails de définition de la vie naturelle car la question de « ce que c'est la vie » implique différentes visions philosophiques liées à l'être et l'âme et les origines de la vie naturelle sont différentes selon l'éthique et la culture. Par ailleurs, le vivant biologique est aussi défini de plusieurs manières selon les sciences, chimie, psychologie, biochimie, biologie évolutionnaire, ... Par exemple, l'approche la plus adoptée de définition de « ce qu'est la vie ? » implique de constituer une petite liste de propriétés définissant la vie, puis de tester les candidats sur la base de l'apparition ou non de ces propriétés. Le problème principal de cette approche est qu'il y a un désaccord sur ce qui devrait figurer sur la liste. Par exemple, la liste de Ray (Ray, 1993) ne contient que deux éléments : l'autoréplication et l'évolution (*open ended evolution*). Cependant, cela reflète un avis personnel de Ray en tant que biologiste de l'évolution. Il convient aussi de noter qu'il existe une origine de la vie artificielle dans les mythes, sans oublier aussi les différents livres ayant associé, la cellule à l'intelligence (Jacob *et al.*, 2004a; Hellingwerf, 2005; Marijuán, Navarro and del Moral, 2010; Tennina *et al.*, 2014) ou la cellule à l'ordinateur comme le livre « *A computer in every living cell* » (Bray, 2009). Le sujet étant trop vaste pour qu'il soit résumé même de façon non-exhaustive, nous nous contentons dans cette section de souligner les grandes lignes émanant de notre propre réflexion sur le sujet.

2.1.3 Applications et problèmes à résoudre

Essentiellement, la recherche en vie artificielle tente de comprendre les propriétés générales essentielles des systèmes vivants en synthétisant un comportement réaliste dans les logiciels, le matériel et les produits biochimiques (Bedau, 2003). Les thèmes traités dans l'état de l'art actuel sont vastes mais incluent souvent les dynamiques évolutives, les propriétés émergentes des systèmes collectifs, le bio-mimétisme, ainsi que des questions connexes relatives à la philosophie de la nature de la vie et à l'utilisation des propriétés vivantes dans les œuvres artistiques (Hadaeghi, He and Jaeger, 2017).

Originellement, les recherches rassemblées dans (Boden, 1996) explorent des thèmes fondamentaux tels que la nature de la vie, la relation entre la vie et l'esprit et les limites de la technologie.

Bedau et al. (2000) fournissent une liste structurée de problèmes non résolus dans la vie artificielle. L'un des problèmes fondamentaux non résolus dans la vie artificielle consiste à expliquer comment des hiérarchies dynamiques à plusieurs niveaux robustes émergent uniquement des interactions d'éléments au niveau le plus bas (Bedau *et al.*, 2000).

Bedau (2003) met en exergue l'état actuel de la vie artificielle en matière de hiérarchie dynamique, d'auto-organisation moléculaire, de robotique évolutive, d'évolution de la complexité et du langage, ainsi que d'autres applications pratiques (Bedau, 2003). Il spécule sur les liens futurs entre la vie artificielle et les sciences cognitives. L'auto-organisation et l'auto-réplication sont des questions importantes qui sont abordées.

Afin de montrer l'état de la recherche sur les applications ALife, Kim et Cho proposent principalement une revue qui réunit environ 180 articles d'application ALife (Kim and Cho, 2006). Ils stipulent que le calcul évolutif (evolutionary computation) est la méthode la plus populaire pour concevoir de telles applications, mais récemment, l'intelligence en essaims (swarm intelligence), les réseaux immunitaires artificiels, les hyperNeat, et la modélisation à base d'agents ont également produit des résultats. Les applications étaient initialement limitées à la robotique et à l'infographie, mais actuellement, de nombreuses applications différentes dans les domaines de l'ingénierie ainsi que dans de domaines variés tel que l'Art présentent un intérêt (Kim et Cho, 2006).

Apport et dimension de l'art dans la science de l'artificiel

L'art n'est pas nouveau dans la vie artificielle en particulier dans le calcul évolutif (Smith, 1991; Baluja *et al.*, 1994; Greenfield, 2000). En explorant deux programmes d'art évolutif (Fagerlund, 2005; Ferstl, 2006) basés spécifiquement sur les hyperNeat (NeuroEvolution of Augmenting Topologies) développés par Stanley et Miikkulainen (Stanley and Miikkulainen, 2002), Stanley était surpris que les hyperNeat étaient capables de produire des images (voir Figure 2.1a) alors que ces modèles étaient conçus à l'origine pour des problèmes de contrôle.

Cette découverte a conduit au nouveau codage appelé réseaux de production de modèles de composition (CPPN), qui sont en fait des réseaux de fonctions développés par NEAT (Stanley, 2007). L'idée est que ces fonctions peuvent être conçues comme représentant des étapes dans la formation^(a) de motifs (voir Figure 2.1b) au cours d'un processus de développement, introduisant ainsi une nouvelle abstraction du développement. Les CPPN ont ensuite été à la base de nombreuses applications Alife, de la génération de musique (Hoover, Rosario and Stanley, 2008; Hoover, Szerlip and Stanley, 2011) et danse (Dubbin and Stanley, 2010) à la morphologie de robots (Cheney *et al.*, 2013; Risi, Cellucci and Lipson, 2013). Stanley affirmait que ces domaines de recherche actifs n'existeraient pas à l'heure actuelle sans cette première impression de quelques images de vaisseaux spatiaux sur son écran d'ordinateur (Stanley, 2018).

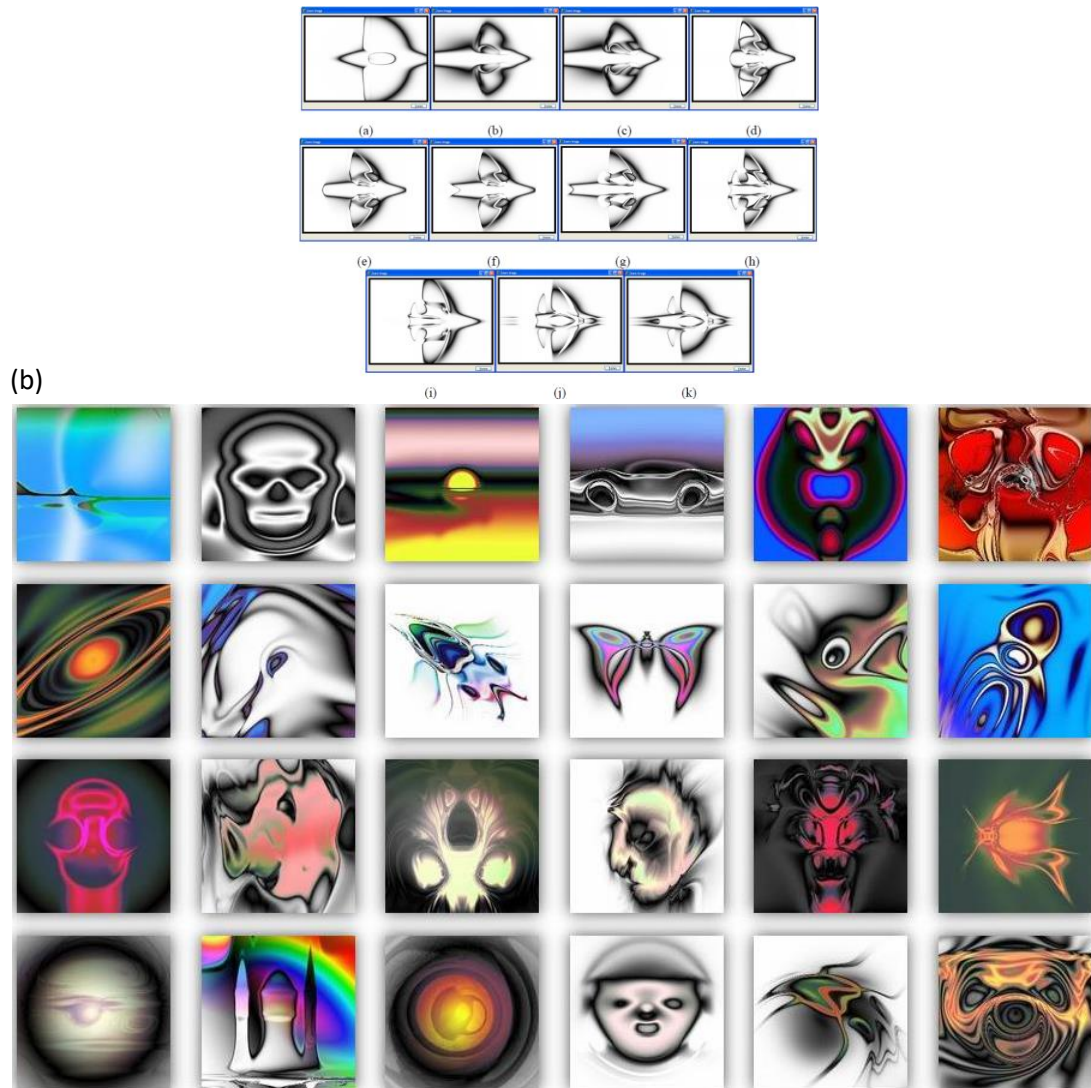


Figure 2.1 : images produites par des programmes basés sur hyperNeat. (a) Séquence de vaisseaux spatiaux évolués de manière interactive qui ont inspiré les CPPN. (b) pattern formation produite par CPPN (Compositional Pattern Producing Networks).

Stanley, donc, met en évidence que les sciences de l'artificiel, que ce soit intelligence artificielle ou plus particulièrement la vie artificielle, ont un rapport particulier à l'art et à la subjectivité qui est absente dans la plupart des sciences. « Tout comme l'art est souvent une représentation ou une interprétation de la nature, il en va de même pour les algorithmes des sciences de l'artificiel » (Stanley, 2018).

2.1.4 Domaines connexes liés à la modélisation du vivant biologique

Traditionnellement, la biologie, qu'elle soit moléculaire, cellulaire, de l'évolution ou du développement, représente la science qui lit et qui raconte le vivant. Depuis plusieurs années, la vie naturelle et la modélisation du vivant biologique intéressent plusieurs domaines de recherche, ce qui a permis l'émergence de nouvelles disciplines comme la

biologie computationnelle, l'informatique naturelle (*natural computing*), l'intelligence artificielle, la biologie synthétique, et plus récemment la vie artificielle. Faire la comparaison entre ces domaines de recherche et la vie artificielle permet de mieux éclaircir et cerner cette dernière.

Vie artificielle versus intelligence artificielle

La vie artificielle complète les sciences biologiques traditionnelles concernées par l'analyse des organismes vivants en essayant de synthétiser des comportements « réalistes » au sein d'ordinateurs et d'autres supports artificiels (C. Langton, 1988). Elle complète également le domaine de *l'intelligence artificielle* en recherchant la source de comportements rationnels intelligents de bas en haut (approche synthétique) au lieu de haut en bas (approche par décomposition). Cependant, si le but des modèles d'intelligence artificielle est de concevoir des modèles informatiques « intelligents » qui peuvent présenter les caractéristiques de l'auto* (self* en anglais pour auto-organisation, autonomie, autoréplication,...). Nous suggérons que le terme intelligence qui fait référence principalement à l'intelligence du vivant animal est beaucoup plus spécifique et ne représente pas tous les systèmes vivants qui peuvent présenter les caractéristiques du self *. Les caractéristiques du self sont communes à tous les êtres vivants y compris les plantes et ne sont pas restreint à l'intelligence de l'être animal (essaims de particules ou colonie de fourmis). De ce fait, nous soutiendrons l'idée que le terme vie artificielle est plus général et englobe donc la recherche en intelligence artificielle.

Vidal stipule que le paradigme de la vie artificielle (AL) diffère fortement de la modélisation traditionnelle ou le paradigme de l'IA en étudiant non seulement la « vie telle que nous la connaissons », mais aussi la « vie telle qu'elle pourrait être » (Vidal, 2008). Ainsi, dans (Vidal, 2008), les auteurs proposent d'étendre cette technique de modélisation à n'importe quel processus et pas seulement à la vie, ce qui conduit à la distinction plus générale des processus tels que nous les connaissons et des processus tels qu'ils pourraient être. Ils ont différencié les deux types de modélisation : la modélisation dans le monde réel et la modélisation dans le monde artificiel.

Vie artificielle versus Natural Computing

Du point de vue logiciel, la vie artificielle a une relation avec la famille des « naturel/ non conventionnel computing » (Amos et al., 2012) à l'interface entre l'informatique et le génie biologique (Pascalie *et al.*, 2014).

L'informatique naturelle (*natural computing*) est un domaine de recherche qui lie également biologie et informatique. Il couvre principalement trois branches: l'informatique inspirée par la nature (la bio-inspiration), la synthèse de phénomènes naturels dans les ordinateurs (la simulation), et la computation (informatique) avec des matériaux naturels (de Castro, 2007). De Castro considère la vie artificielle comme l'un des principaux domaines qui traite de ces trois branches. Parfois, Il y a tendance à

considérer la vie artificielle comme un domaine d'étude de la seconde branche de l'informatique naturelle : la synthèse de forme naturelle. Cependant, Selon les revues présenté par (Bedau *et al.*, 2000; Bedau, 2003; Kim and Cho, 2006; Hadaeghi, He and Jaeger, 2017), les problèmes à résoudre, détaillés en section 2.1.3, sont très larges. Nous pensons donc que cette catégorisation correspond plutôt à une seule branche de la vie artificielle qu'est la synthèse de formes (ou génération de pattern). Par conséquent, nous pensons que *natural computing*, la biologie computationnelle, les systèmes complexes, *biosystems* ainsi que d'autres domaines de recherche illustrés par la Figure 2.2 sont des domaines connexes à la vie artificielle ou parfois représentent une des branches de celle-ci.

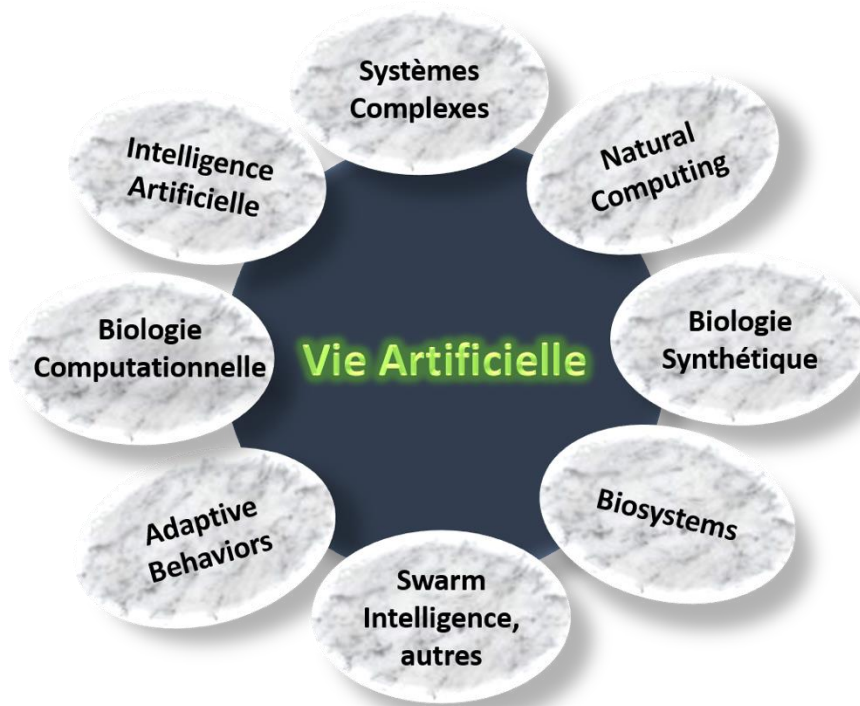


Figure 2.2 : Aperçu de quelques domaines de recherches connexes à la vie artificielle.

Vie artificielle versus biologie synthétique

La biologie synthétique est une discipline scientifique émergente qui encourage la fabrication normalisée de composants biologiques sans équivalent naturel. Elle est actuellement à la recherche de principes de conception pour atteindre un niveau de fonctionnalité fiable et sécurisé à partir de pièces biologiques réutilisables, comme des BioBricks.

L'objectif des systèmes de synthèse de la vie artificielle est de créer des systèmes de vie artificiels capables de répondre à divers besoins dans des domaines d'application tels que les soins de santé, la nanotechnologie et la chimie. Au-delà des problèmes de génie génétique et des outils de bio-informatique, dans la recherche en vie artificielle, les

informaticiens considèrent la biologie synthétique comme un défi de conception de systèmes synthétiques et la comparent à de grands systèmes logiciels et à des circuits électroniques (Pascalie *et al.*, 2014).

Vie artificielle versus bio-informatique

Il existe un autre aspect de bio-inspiration qui puise de la biologie : la bio-informatique. Celle-ci consiste à créer des systèmes informatiques à partir d'une base biologique (in vitro, et in vivo). En contrepartie, la recherche en vie artificielle vise à créer des systèmes biologiques in-silico avec des éventuelles réalisations physiques (robot ou circuits électroniques) quoique quelques recherches en vie artificielle considèrent la création des systèmes biologiques in vivo et vitro comme des défis de conception.

D'une manière générale, tous les domaines liés à la biologie peuvent avoir un lien direct avec la vie artificielle et les sujets de recherche peuvent intersecter les domaines qui relèvent du « bio ». Par ailleurs, comme la vie artificielle fournit une nouvelle approche de ce qu'est la vie, de la façon dont on voit la vie et de comment la synthétiser (Castro, 2006), c'est un sujet naturellement interdisciplinaire d'intérêt direct pour TOUS les domaines de recherche de la chimie et la physique à la mathématique jusqu'à l'art et la philosophie.

2.1.5 Principales approches : classification

Dans nos travaux de thèse, on s'intéresse à un domaine spécifique de la vie artificielle qu'est la synthèse d'artefacts digitaux. Si on essaye de classifier d'une manière générique les différentes applications de vie artificielle relatives à la synthèse, le découpage le plus général qui n'exclut aucune application, ce serait celui proposé par Ray (Ray, 1993). Cette classification stipule que la recherche en vie artificielle couvre trois approches principales de la synthèse : dans le hardware (par exemple, la robotique, la nanotechnologie), dans le software (par exemple, la réplication et l'évolution des programmes informatiques), dans le wetware (par exemple, des molécules organiques, acides nucléiques ou autres, répliquant et évoluant). La Figure 2.3 présente une classification d'approches Alfie relative à la synthèse.

Nos travaux s'inscrivent plus particulièrement dans la deuxième approche qu'est la synthèse de programmes (*software synthesis*). Ray suggère que les synthèses de logiciels en vie artificielle pourraient être divisées en deux types : les simulations et les instanciations de processus de la vie.

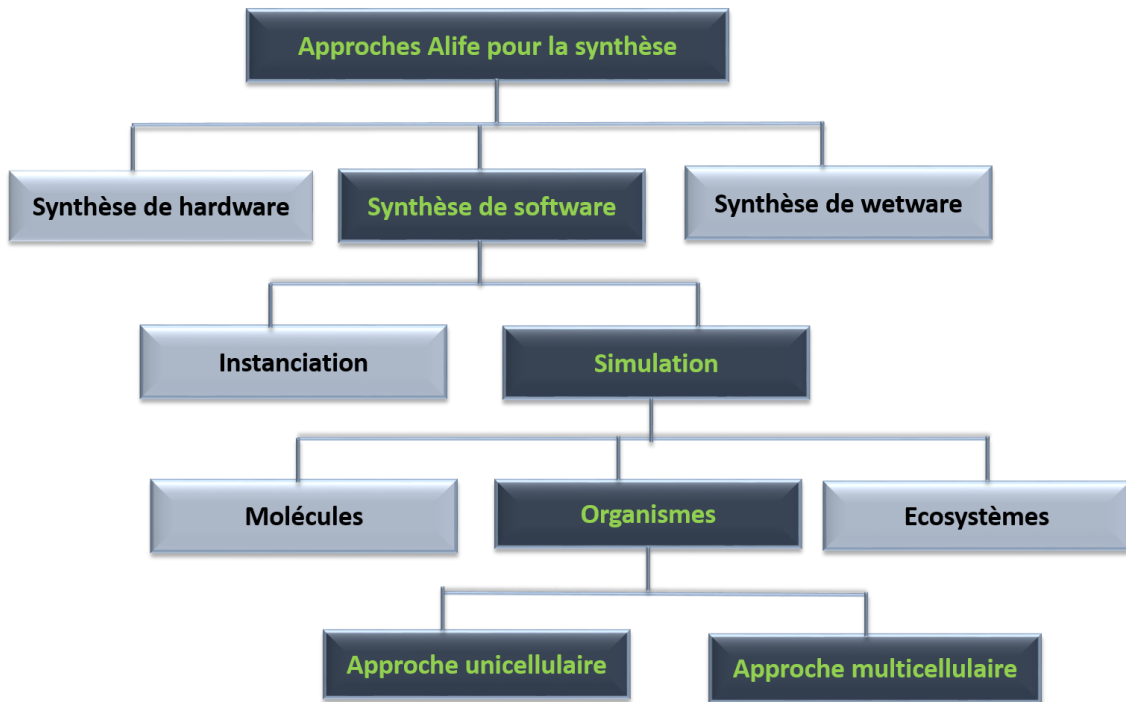


Figure 2.3 : Approches Alife relatives à la synthèse : classification.

Simulation versus instanciation de processus de vie

Les simulations Alife représentent un progrès de la modélisation biologique, basée sur une approche ascendante (bottom-up), rendue possible par l'augmentation de la puissance de calcul. (Ray, 1993) fait la différence entre simulation et instanciation de processus de vie. La simulation en vie artificielle consiste à :

- Créer une population de structures de données, chaque instance de la structure de données correspondant à une seule entité (qui peut être une abstraction de : molécule, gène, cellule, etc.).
- Ces structures contiennent des variables définissant l'état d'un individu. Les règles définissent la manière dont les individus interagissent les uns avec les autres et avec l'environnement.
- Au cours de la simulation, les populations de ces structures de données interagissent en fonction de règles locales et le comportement global du système émerge de ces interactions.

Plusieurs très bons exemples de modèles écologiques ascendants sont parus dans la littérature d'Alife (Hogeweg, 1987; Taylor *et al.*, 1989). Cependant, les écologistes ont également développé cette même approche indépendamment du mouvement ALife et ont appelé cette approche des modèles «individuels», modèle basé individu (*individual-based models*) (DeAngelis and Gross, 1992, 2018). La deuxième approche de la synthèse logicielle est ce que Ray appelle l'instanciation plutôt que la simulation.

En simulation, des structures de données contenant des variables représentant les états des entités modélisées sont créées. Le point important est que, dans la simulation, les données de l'ordinateur peuvent être traitées comme une représentation d'autre chose, comme une population de moustiques, d'arbres ou de nœuds d'un réseau sans-fils comme le propose ce manuscrit.

En instanciation, les données de l'ordinateur ne représentent rien d'autre. Les modèles de données dans une instanciation sont considérés comme des formes vivantes à part entière et ne sont des modèles d'aucune forme de vie naturelle. On peut parler ici de la plausibilité biologique qui n'est pas forcément requise dans les modèles de vie artificielle. Cette classification relève d'une question de base de la biologie comparative (Smith, 1992).

Principalement, l'objet d'une instanciation en vie artificielle est d'introduire la forme et le processus naturels de la vie dans un milieu artificiel. Il en résulte une forme de vie artificielle dans un autre milieu que la chimie du carbone et ne constitue pas un modèle des formes de vie organique (Ray, 1993).

Modèles de simulation en vie artificielle

La recherche sur les modèles de simulation en vie artificielle peut être menée à différents niveaux ; à partir de molécules (tel que le modèle de réaction/diffusion de Turing), GRN (réseau de régulation génétique), RBN (réseaux booléens aléatoires), cellules, tissus, organes, système d'organes, organismes, communauté (population), et écosystème. Pour simuler des organismes naturels dans le contexte d'Alife, nous distinguons à nouveau deux types d'approches : les approches multicellulaires et les approches unicellulaires.

L'approche multicellulaire est communément appelée embryogenèse (ontogenèse) artificielle ou également *morphogenetic engineering*. Nos travaux de magister et les débuts de travaux de thèse s'inscrivent dans le cadre de cette approche. Nous avons développé un modèle de développement cellulaire basé sur deux classes qui sont, un encodage (*mapping*) direct basé sur les L-systèmes et encodage indirect basé sur une chimie artificielle. L'approche multicellulaire sera détaillée en section 2.2.

L'approche unicellulaire représente les modèles de simulation-basés organisme unicellulaire tel que la bactérie. La principale partie de nos travaux de thèse est concentrée sur cette approche où nous introduisons un modèle artificiel de réseaux sans fils-basé sur une simulation d'un système de communication bactérien appelé Quorum sensing.

2.2 Approche multicellulaire : embryogenèse artificielle et ingénierie morphogénétique

Les approches multicellulaires correspondent à une classe de système appelée collectivement approches d'embryogenèse artificielle (AE, parfois «ontogenèse

artificielle» ou simplement «développement artificiel »). Cette approche est apparue il y a moins d'une vingtaine d'année entre autre à travers les travaux et revues de de Garis (De Garis, 1992; Garis, 1999), Bentley et Kumar (Bentley and Kumar, 1999), Miller et Banzhaf (Miller and Banzhaf, 2003) ou Stanley et Miikkulainen (Stanley and Miikkulainen, 2003). Hugo de Garis est l'un des premiers chercheurs ayant travaillé sur l'embryogenèse artificielle et même le premier à avoir utilisé ce terme. Il a développé des "embryons" artificiels qui sont en fait des sortes de formes bidimensionnelles, convexes ou concaves, constituées par un ensemble de cellules. La reproduction de celles-ci est contrôlée par un automate cellulaire qu'il a fait évoluer par un algorithme génétique.

Inspirée par le développement biologique des organismes multicellulaire, l'embryogenèse artificielle recouvre les modèles de développement consistant à synthétiser (développer) un organisme entier (ou un phénotype) à partir d'une cellule unique (ou génotype). L'idée sous-jacente est de modéliser le comportement de la manière dont une cellule unique pourrait se reproduire et se spécialiser pour générer une forme souhaitée sous des contraintes spécifiques. La forme souhaitée peut être un motif (*pattern*), une structure, une morphologie, une créature artificielle ... ou une architecture d'un système complexe à part entière. Cette approche est appelée plus généralement morphogenèse ou plus récemment elle s'inscrit dans un cadre encore plus général d'un nouveau domaine de recherche émergent appelé l'ingénierie morphogénétique (*morphogenetic engineering*).

Selon les fondateurs de ce nouveau domaine de recherche qui a fait l'objet de plusieurs publications et workshops, l'ingénierie morphogénétique (Doursat, Sayama and Michel, 2013), est le transfert de la morphogenèse naturelle à la conception des capacités d'auto-organisation des éléments de systèmes complexes. L'idée fondamentale est que les organismes biologiques multicellulaires sont des exemples naturels parfaits de systèmes complexes qui sont à la fois entièrement auto-organisés et fortement architecturés. En conséquence, l'ingénierie morphogénétique établit un nouvel objet de recherche qui met l'accent sur la « **programmabilité** » **de l'auto-organisation dans les systèmes complexes** (Doursat, Sayama and Michel, 2013).

Une multitude de modèles rentrant dans le cadre des approches multicellulaires (embryogenèse artificielle plus généralement) existe dans la littérature d'Alife. Nous présentons dans cette partie un bref tour d'horizon sur l'ensemble de ces travaux ainsi que les principaux outils de modélisation utilisés pour la conception de tels systèmes. Cela après une petite description du vivant biologique multicellulaire présenté dans la section suivante.

2.2.1 Le vivant biologique multicellulaire

Les organismes multicellulaires sont composés de plus d'une cellule, avec des groupes de cellules se différenciant pour assumer des fonctions spécialisées. Un tissu, un organe ou

un organisme composé de nombreuses cellules est dit multicellulaire. Les animaux, les plantes et les champignons sont des organismes multicellulaires et, souvent, il existe une spécialisation de différentes cellules pour diverses fonctions. En revanche, les organismes unicellulaires ont une taille beaucoup plus petite et sont moins complexes car ils sont composés d'une seule cellule qui détecte son environnement, rassemble les nutriments et se reproduit de manière asexuée.

Chez l'homme, les cellules se différencient dans les premières phases de développement pour devenir des cellules nerveuses, des cellules cutanées, des cellules musculaires, des cellules sanguines et d'autres types de cellules. Leur structure est liée à leur fonction, ce qui signifie que chaque type de cellule prend une forme particulière afin de servir au mieux son objectif.

Donc, les cellules des organismes multicellulaires peuvent avoir une apparence différente selon les organites nécessaires à l'intérieur de la cellule. Par exemple, les cellules nerveuses ont des appendices appelés dendrites et axones qui se connectent avec d'autres cellules nerveuses pour exciter les muscles, envoyer des signaux aux glandes, enregistrer des stimuli sensoriels... Les cellules cutanées externes forment des piles aplaties qui protègent le corps de l'environnement. Les cellules musculaires sont des fibres minces qui s'assemblent pour la contraction musculaire. Les cellules du pancréas doivent produire de nombreuses protéines et avoir plus de ribosomes et de réticules endoplasmiques rugueux pour répondre à cette demande. Bien que toutes les cellules aient des organites en commun, le nombre et le type d'organites présents révèlent le fonctionnement de la cellule.

Cellule animale

Les cellules animales constituent l'unité de base de la vie dans les organismes du royaume Animalia. Ce sont des cellules eucaryotes, ce qui signifie qu'elles ont un noyau contenant l'ADN et des structures spécialisées appelées organites qui remplissent différentes fonctions. Les cellules animales n'ont pas de parois cellulaires ni de chloroplastes, l'organite qui effectue la photosynthèse chez les végétaux.

La cellule animale a une variété de compartiments différents. Elle contient de nombreux types différents d'organites spécialisés qui remplissent toutes ses fonctions. Toutes les cellules animales ne possèdent pas tous les types d'organites, mais en général, les cellules animales contiennent la plupart, sinon la totalité, des organites. La Figure 2.1 montre une structure typique d'une cellule animale.

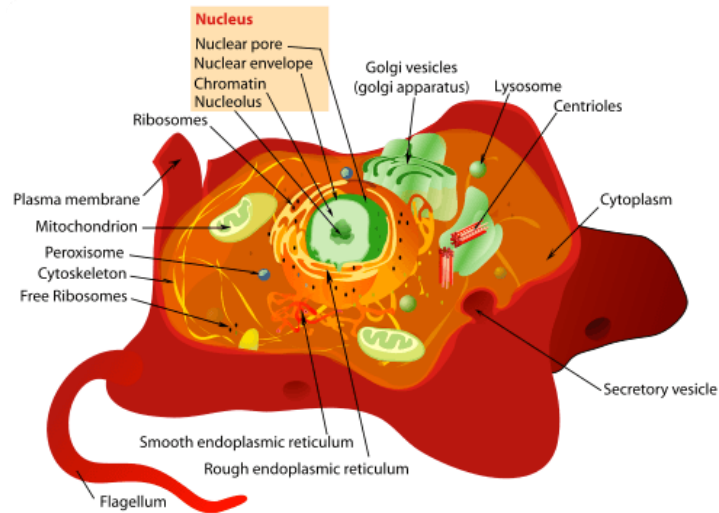


Figure 2.4: Structure typique d'une cellule animale (Eukaryotic Cell vs Prokaryotic Cell - Difference and Comparison / Diffen, no date).

Cellule végétale

Les cellules végétales constituent l'unité de base de la vie dans les organismes du règne Plantae. Ce sont des cellules eucaryotes, qui ont un véritable noyau ainsi que des structures spécialisées appelées organites qui remplissent différentes fonctions.

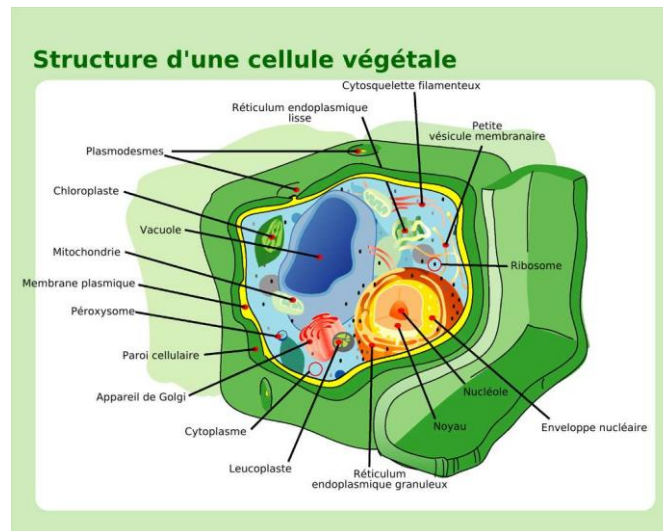


Figure 2.5 : Structure typique d'une cellule végétale. (Eukaryotic Cell vs Prokaryotic Cell - Difference and Comparison / Diffen, no date).

Les cellules végétales possèdent des organites spéciaux appelés chloroplastes qui synthétisent des sucres via la photosynthèse.

Les cellules végétales et animales présentent plusieurs différences et similitudes. Par exemple, les cellules animales n'ont pas de paroi cellulaire ni de chloroplastes comme les

cellules végétales. Les cellules animales sont généralement de forme ronde et irrégulière, tandis que les cellules végétales ont des formes fixes et rectangulaires.

Les cellules végétales et animales étant toutes deux des cellules eucaryotes, elles ont donc plusieurs caractéristiques communes, telles que la présence d'une membrane cellulaire et d'organites cellulaires, comme le noyau, les mitochondries et le réticulum endoplasmique.

2.2.2 Modélisation multicellulaire : développement artificielle et ingénierie morphogénétique

De nombreux modèles multicellulaires ont été développés dans la littérature d'Alife (voir la *Figure 2.6*). Ces modèles sont utilisés pour résoudre différents problèmes tels que la morphogenèse des drapeaux français (Wolpert, 1969; Miller and Banzhaf, 2003; Chavoya and Duthen, 2008; Nichele, Glover and Tufte, 2016); la morphogenèse évolutive de formes prédéfinies 2D/3D (Fleischer, 1996), des organismes 3D (Eggenberger-Hotz, 1997), des organismes différenciés (Knabe, Schilstra and Nehaniv, 2008), le développement d'agents autonomes (Bongard and Pfeifer, 2003), les créatures artificielles (Djezzar, Noureddine Djedi, *et al.*, 2011), les robots (Cussat-Blanc and Pollack, 2012); Amorphous Computing (Bhattacharyya, 2006); les systèmes génératifs développementaux (GDS) (Lindenmayer, 1968; Fernández *et al.*, 2012); la neurogenèse (ou Neuroevolution) (Kowaliw *et al.*, 2014; Miller, Wilson and Cussat-Blanc, 2020); l'embryomorphing engineering (Doursat, 2009); les modèles d'Autopoesis (Maturana and Varela, 1980; Hiouani *et al.*, 2016); les modèles basés réseaux de régulations génétiques (GRN) (Cussat-Blanc and Banzhaf, 2017; Cussat-Blanc, Harrington and Banzhaf, 2019); les systèmes à base d'agents; les systèmes à base de chimie artificielle; biomorph (Smith, 1991), les modèles mécaniques (MeCacell) (Disset, Cussat-Blanc and Duthen, 2015); les modèles chimiques (protocell); organic computing; etc. La *Figure 2.6* présente un ensemble de travaux développés dans cet axe de recherche. La liste des travaux et références cités est seulement à titre indicative et non exhaustive.

Les nombreuses contributions développées dans cet axe de recherche, utilisent différentes techniques de modélisation. Ces techniques associent des abstractions cellulaires et des techniques de modélisation continues ou discrètes, plus ou moins spécifiques au domaine, telles que : les équations différentielles ordinaires, les L-systèmes (Lindenmayer, 1968), la chimie artificielle (Dittrich, Ziegler and Banzhaf, 2001), les automates cellulaires (Wolfram, 1983), les P-systèmes (Păun, 2000), les réseaux booléens aléatoires (Kauffman *et al.*, 2003), les réseaux de réactions chimiques (pour CRN *Chemical Reaction Networks*), la modélisation à base d'agent, réseaux de neurones, système de classeurs, réseaux de régulation génétique etc.

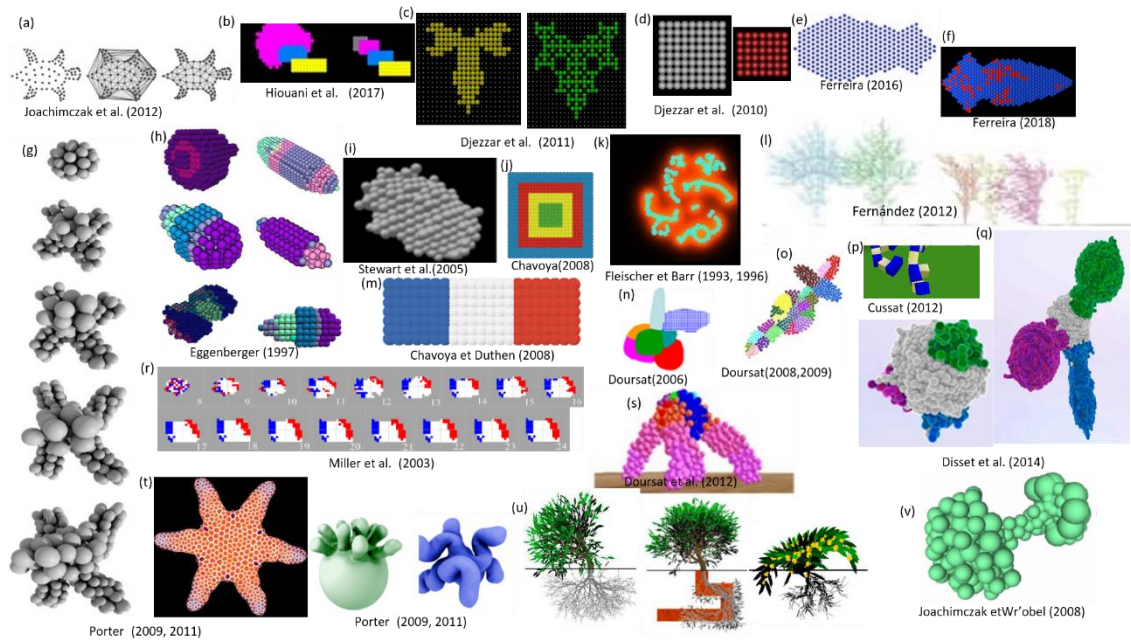


Figure 2.6 : Approche multicellulaires : différents modèles morphogénétiques proposés dans la littérature d'Alife pour résoudre différents problèmes. (a) coévolution de la forme et de la morphologie d'animaux multicellulaires (Joachimczak and Wróbel, 2012). (b) Système auto-poïétique à différents niveaux (Hiouani et al., 2016). (c) Développement de créatures artificielles à partir d'une cellule unique utilisant un encodage hybride, système générative et chimie artificielle (Djezzar, N Djedi, et al., 2011; Djezzar, Noureddine Djedi, et al., 2011). (d, j) Développement de structures 2D/3D prédéfinies (Chavoya and Duthen, 2008; Djezzar, 2010). (e) Développement d'un ver contenant 339 cellules (Ferreira et al., 2016) avec autoréparation et maintien de la structure. (f) Ver avec cellules somatiques (en bleue) et cellules néoblastes (en rouges) (Ferreira, Scheutz and Levin, 2018). (g, t) synthèse de formes organiques (Porter, 2009). (h) Morphologies 3D avec différenciation (Eggenberger-Hotz, 1997). (i) Développement d'un embryon en forme de cigare composé de 684 cellules (Stewart, Taylor and Konidaris, 2005). (k) Formation d'un organisme multicellulaire avec formes non-triviale, cellules en bleu et molécules en rouge (Fleischer and Barr, 1994; Fleischer, 1996). (l) Développement d'un Monde végétal typique dans un environnement hostile (Fernández et al., 2012). (m, r) Drapeau français (Miller and Banzhaf, 2003; Chavoya and Duthen, 2008). (n, o, s). Embryomorphous computing, architecture organique décentralisée (Doursat, 2008, 2009). (p) Morphologies de robot basés sur un modèle de développement basé-cellules (Cussat-Blanc and Pollack, 2012). (q) Développement de créatures artificielles en utilisant un modèle mécanique, mecacell (Disset, Cussat-Blanc and Duthen, 2014, 2015). (u) (Bornhofen and Lattaud, 2009) développement de plante dans un écosystème artificiel. (v) Développement de formes multicellulaires 3D non-triviales (Joachimczak and Wróbel, 2008).

Le schéma de la Figure 2.7 présente un ensemble de travaux (champs de recherche) menés dans cet axe de recherche avec les techniques de modélisations.

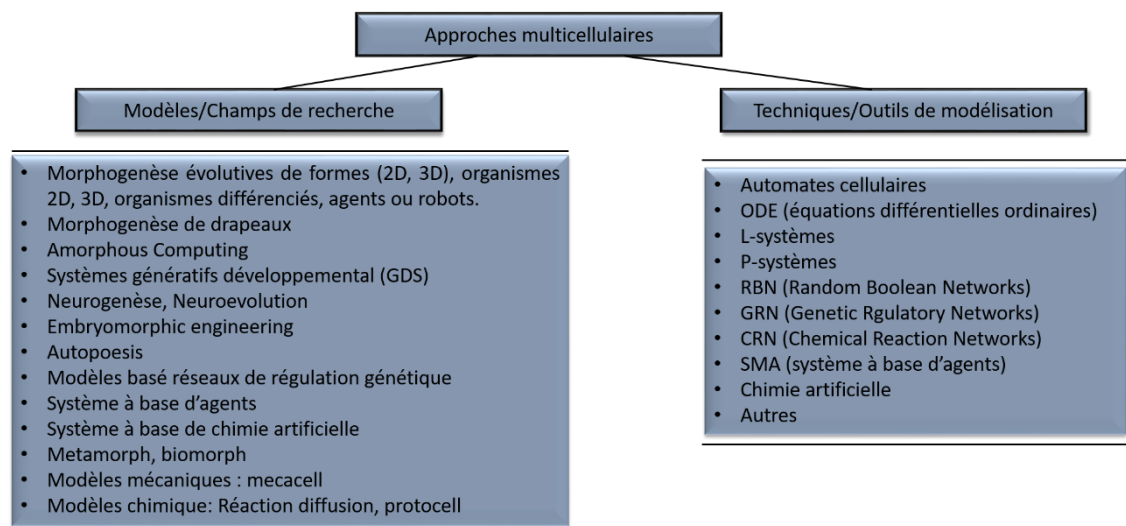


Figure 2.7 : Approche multicellulaire : différents modèles et techniques de modélisations utilisées.

2.3 Approche unicellulaire

Une autre partie des travaux de simulation en vie artificielle se base sur la simulation de processus de vie dans des êtres vivants composés d'une cellule unique appelés organismes unicellulaires. Cette catégorie de travaux n'est pas présentée en tant que telle dans la littérature Alife mais nous suggérons que cette catégorie a un grand potentiel dans la morphogenèse des systèmes complexes auto-organisés. En effet, malgré leurs tailles, les organismes unicellulaires possèdent des capacités de calcul intéressantes pour l'autoréplication et d'auto-organisation évolutives (Majumdar and Mondal, 2016). Cependant, l'élément le plus essentiel et le plus caractéristique est que les organismes unicellulaires ont une propriété fondamentale absente chez les organismes multicellulaires qui est une **forme d'autonomie individuelle**. En effet, par rapport à une cellule d'un organisme multicellulaire, la cellule de l'organisme unicellulaire est une entité mobile et autonome capable de se développer et d'agir de manière complètement indépendante, autonome au niveau individuel (entité composant le système) et de coordonner son comportement avec d'autres cellules au niveau de la population (système entier avec tous ses composants).

Actuellement que les travaux basés sur les organismes unicellulaires sont moins nombreux dans le domaine Alife que ceux basés sur les organismes multicellulaires, mais ce champ est amené à se développer car les bactéries sont les êtres les plus anciens et les plus nombreux sur terre (50% de la biomasse) et sont indispensables à de très nombreuses formes de vie. Nous présentons dans cette partie quelques travaux mais avant cela nous présentons d'abord le vivant biologique unicellulaire ainsi que la potentialité du lien qui existe entre un organisme unicellulaire tel que la bactérie et l'intelligence informatique.

2.3.1 Le vivant biologique unicellulaire

Fondamentalement, les organismes unicellulaires sont des organismes vivants qui existent sous forme de cellules uniques. Les exemples incluent des bactéries telles que la Salmonella et des protozoaires comme l'Entamoeba coli. Étant des organismes unicellulaires, divers types existent et possèdent des structures et des caractéristiques différentes qui leur permettent de survivre.

Bien qu'il existe un grand nombre d'organismes unicellulaires sur la terre, ils sont divisés en cinq groupes : protozoaires, champignons unicellulaires (levure), algues unicellulaires, archée et bactéries. Cependant, malgré leur diversité, ils partagent un certain nombre de caractéristiques de base. Parmi lesquelles :

- **Organisation** : Les organismes unicellulaires possèdent diverses structures qui leur permettent de survivre. Ces structures sont contenues dans le cytoplasme et comprennent des structures telles que le réticulum endoplasmique et le matériel génétique, entre autres.
- **Croissance** : Étant donné qu'ils sont des êtres vivants, la taille des organismes unicellulaires augmente.
- **Reproduction** : Les organismes unicellulaires se reproduisent également, ce qui leur permet de former d'autres organismes qui se ressemblent. Le matériel génétique que possèdent ces micro-organismes se divise, ce qui permet à chacune des cellules filles d'obtenir une copie exacte du matériel génétique contenu dans la cellule d'origine.
- **Réponse à l'environnement extérieur** : Les organismes unicellulaires détectent les molécules dans leur environnement et réagissent également à diverses conditions telles que les changements de température, la lumière et le contact. C'est cette capacité de détection et de réaction aux changements environnementaux qui permet aux organismes unicellulaires de trouver de la nourriture et de survivre.

Étant donné que les organismes unicellulaires ont les caractéristiques du vivant, les virus n'en font pas partie. Cela est dû au fait que les virus ne sont pas considérés comme des êtres vivants malgré le fait qu'ils possèdent du matériel génétique et des caractéristiques variées des organismes vivants. Un certain nombre de caractéristiques distinguent les virus des organismes unicellulaires, notamment :

- les virus ne grossissent pas une fois qu'ils sont formés,
- ils ne consomment pas d'énergie comme les autres organismes unicellulaires et enfin,
- ils dépendent de la cellule hôte pour se reproduire car ils sont incapables de se reproduire eux-mêmes.

Protozoaire

Les protozoaires sont des organismes unicellulaires qui vivent dans l'eau ou dans des endroits humides. L'amibe en est un exemple (Delaine, 2016). Bien que ce ne soit qu'une cellule, elle a des capacités d'adaptation qui laissent se comporter un peu comme un animal, par exemple :

- Elle produit des pseudopodes (faux pieds) qui lui permettent de se déplacer.
- Ses pseudopodes peuvent entourer les aliments et les emmener à l'intérieur de la cellule.

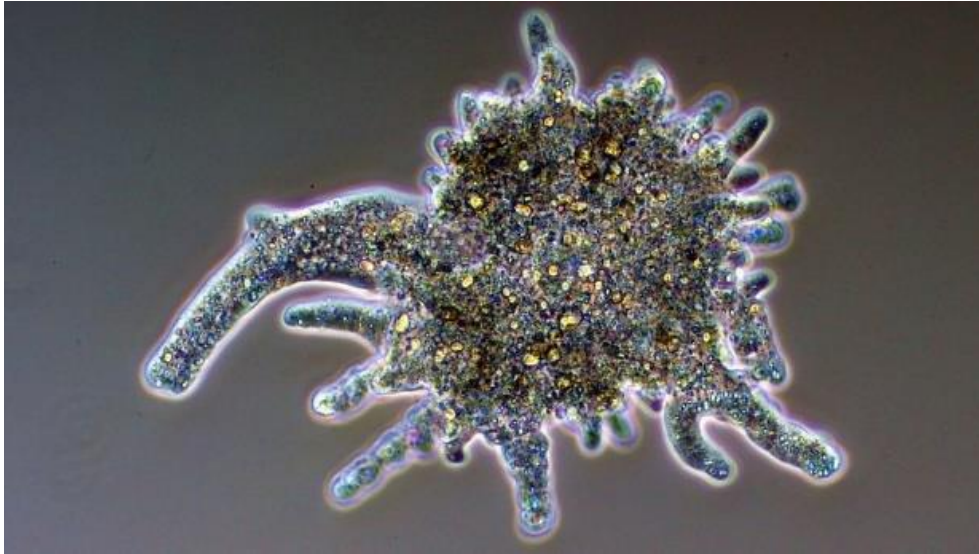


Figure 2.8 : Exemples d'organismes unicellulaires. (a) : Image au microscope optique d'un protozoaire, une amibe montrant plusieurs pseudopodes. (Cells to systems - Revision 5 - KS3 Biology - BBC Bitesize, no date)

Levure (champignon unicellulaire, yeast)

Les levures sont des champignons unicellulaires. Selon le Center for Disease Control and Prevention, la Terre hébergerait environ 1,5 million d'espèces de champignons. Parmi celles-ci, plus de 800 espèces de champignons unicellulaires (levures) ont été identifiées.

Les levures possèdent un noyau cellulaire et d'autres organites cellulaires. Ils se trouvent généralement dans des environnements humides et comprennent : l'espèce *Saccharomyces Cerevisiae* (voir Figure 2.9). C'est la levure en herbe qui est connue pour convertir les glucides en dioxyde de carbone et en alcools. Cette espèce de levure est particulièrement utilisée dans l'industrie alimentaire et notamment pour la fabrication du pain. Le dioxyde de carbone produit lors de la décomposition des glucides qui font lever la pâte. Étant donné que le processus produit également de l'alcool, la levure est également utilisée dans l'industrie des boissons alcoolisées.



Figure 2.9 : La levure *Saccharomyces cerevisiae* (Yeast). Des cicatrices jaunes peuvent être vues à la surface. Il est utilisé dans la production de bière, de vin et de pain (About Microbiology – Overview, no date).

Les levures ont une paroi cellulaire, comme les cellules végétales, mais pas de chloroplastes. Cela signifie qu'elles doivent absorber les sucres pour se nourrir plutôt que de pouvoir fabriquer leur propre nourriture par photosynthèse. La levure peut se reproduire en produisant un bourgeon. Le bourgeon se développe jusqu'à ce qu'il soit assez grand pour se séparer de la cellule mère en une nouvelle cellule de levure.

Alors que certaines levures sont bénéfiques et sont utilisées dans des industries telles que l'industrie alimentaire, d'autres sont pathogènes et ont tendance à causer des maladies. Ce sont principalement des agents pathogènes opportunistes, ce qui signifie qu'ils causent des infections chez les personnes dont le système immunitaire est faible. Un exemple de levure pathogène comprend *Cryptococcus neoformans*.

Algue unicellulaire

Les algues comprennent un groupe diversifié d'organismes photosynthétiques qui peuvent être trouvés dans un large éventail d'habitats (du milieu aquatique au sol). Les algues unicellulaires sont pour la plupart des autotrophes (peuvent fabriquer leur propre nourriture) ressemblant à des plantes qui sont capable de générer leurs propre matière organique à partir d'éléments minéraux. La *Figure 2.10* montre un exemple d'algue unicellulaire, la *Gephyrocapsa oceanica*.

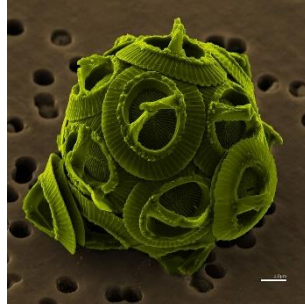


Figure 2.10 : Algue unicellulaire. *Gephyrocapsa oceanica* de NEON ja, coloré par Richard Bartz [CC BY-SA 2.5 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5>)], via Wikimedia Commons. (Kallmeyer et al., 2012).

Archées (*Archaea*)

Les archées, anciennement appelées archéobactéries sont des procaryotes⁵ comme les bactéries. Les évolutionnistes supposent que la lignée des bactéries et celle des archées ont divergé il y a plus de deux, voire trois milliards d'années. Bien qu'elles soient des procaryotes semblables à des bactéries, les archées se distinguent par leur biochimie, ce qui les distingue des bactéries et des autres eucaryotes unicellulaires. Par exemple, contrairement aux bactéries, la paroi cellulaire des archées est dépourvue de peptidoglycane.

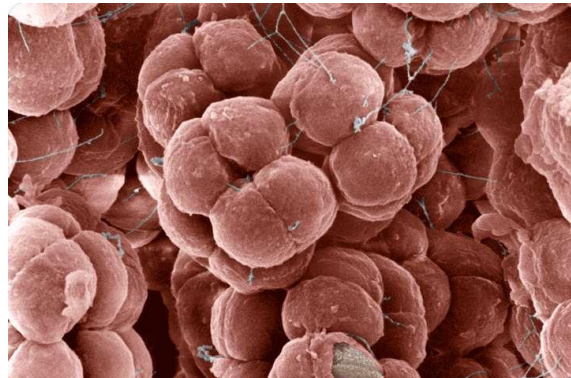


Figure 2.11 : Des archées *Halococcus salifodinae*. Ces organismes unicellulaires qui vivent à des pH compris entre 6,8 et 9,5 ont été isolés d'une mine de sel en Australie. © Eye Of Science, Science Photo Library (*Halococcus archaea*, SEM - Stock Image - B244/0039 - Science Photo Library, no date).

De plus, les lipides des archées sont dépourvus d'acides gras (les acides gras sont remplacés par des unités d'isoprène), que l'on retrouve aussi bien chez les bactéries que chez les eucaryotes. La Figure 2.11 donne un exemple d'archées, les *Halococcus Salifodinae*.

⁵ Un microorganisme unicellulaire dont la structure cellulaire ne comporte pas de noyau (s'oppose à eucaryote).

Bactérie

Les bactéries sont des micro-organismes procaryotes d'une longueur typique de quelques micromètres. Elles se présentent sous différentes formes, allant des sphères aux bâtonnets et aux spirales. Les bactéries ont été parmi les premières formes de vie à apparaître sur Terre il y a environ 3 à 4 milliards d'années.

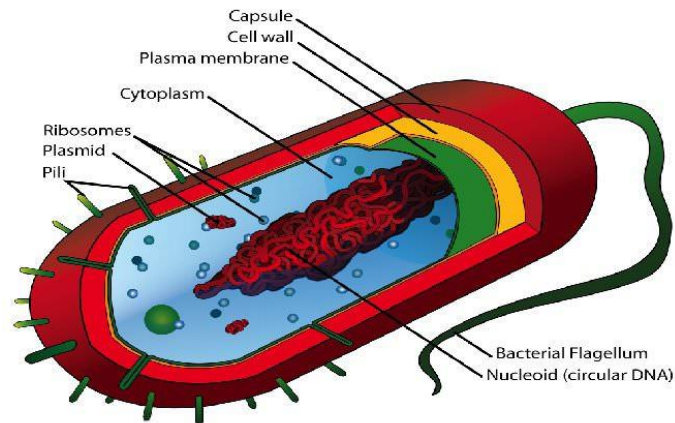


Figure 2.12 : Structure typiques et composants d'une cellule bactérienne à Gram positif (une cellule procaryote.) (Eukaryotic Cell vs Prokaryotic Cell - Difference and Comparison | Diffen, no date).

Les bactéries peuvent être trouvées dans le sol, l'eau, les plantes, les animaux, les déchets radioactifs, dans les profondeurs de la croûte terrestre, dans les glaces et les glaciers arctiques et dans les sources chaudes.

Pratiquement toute la vie animale sur Terre dépend des bactéries pour sa survie, seules les bactéries et certains d'entre eux possédant les gènes et les enzymes nécessaires à la synthèse de la vitamine B12, également appelée cobalamine, et à son apport tout au long de la chaîne alimentaire.

Il y a généralement 40 millions de cellules bactériennes dans un gramme de sol et un million de cellules bactériennes dans un millilitre d'eau douce. Il y a environ 5×10^{30} bactéries sur la Terre, formant une biomasse dépassant celle de tous les végétaux et de tous les animaux.

La fameuse notion selon laquelle les cellules bactériennes présentes dans le corps humain sont 10 fois plus nombreuses que les cellules humaines a été démystifiée. Le microbiote humain contient environ 39 trillions de cellules bactériennes personnifiées par un « homme de référence⁶ », alors qu'il y a 30 trillions de cellules humaines dans le corps. Cela signifie que même si les bactéries ont l'avantage en chiffres réels, ils ne représentent

⁶ Homme de 70 kg, d'une hauteur de 170 cm.

que 30%, et non 900% du nombre total des cellules du corps humain (Ravat, Jault and Gabard, 2015).

Classification

Il existe différents types de classifications des bactéries. Par exemple selon leur formes il existe trois type de base : sphérique, spirale et en forme de bâtonnet. La classification la plus importante pour nous dans ce manuscrit de thèse est la classification qui a un lien typique avec les paradigmes de communication bactérien : la classification grâce à la coloration de gram. La coloration de gram, permet de distinguer deux types de bactéries : les bactéries à **Gram positif** (Gram +, possédant une membrane) et les bactéries à **Gram négatif** (Gram -) selon la structure de la paroi cellulaire (voir Figure 2.13).

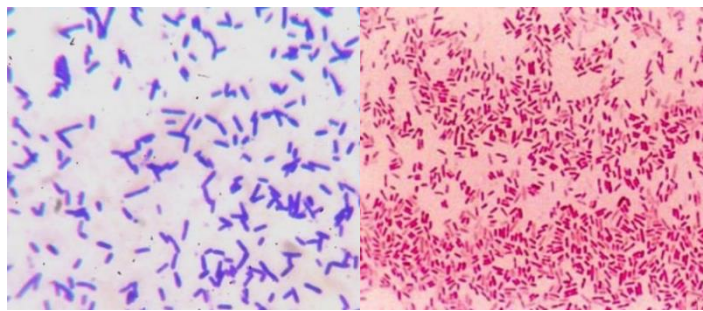


Figure 2.13 : Bactérie Gram positif (gauche) versus bactérie Gram négatif (droite). Bactérie gram positif (gauche) restent coloré avec du violet car sa paroi est imperméable à l'alcool (décolorant organique). Bactéries Gram négatif restent incolores car leur paroi est perméable à l'alcool.

La coloration de Gram doit son nom au bactériologiste Hans Christian Gram qui a mis au point cette technique en 1884. Elle consiste à procéder à un coloriage de bactéries avec une solution violette. Ensuite la préparation est traitée avec un solvant organique, tel que l'alcool. Les bactéries Gram positif résistent à la décoloration par l'alcool car leur paroi bactérienne est imperméable à l'alcool. Les bactéries à Gram négatif sont rapidement décolorées parce que leur paroi bactérienne est perméable à l'alcool.

On verra dans le chapitre suivant que le système de communications Quorum sensing est différent selon le type de bactérie : Gram-négatif ou Gram-positif.

2.3.2 Bactérie et « intelligence »

Jacob *et al.* décrivent la communication bactérienne intra et intercellulaire comme une « communication basée-sens » qui permet l'identité coloniale, un comportement intentionnel, une prise de décision (par exemple, pour sporuler) et la reconnaissance et l'identification d'autres colonies - caractéristiques qui ont été associé à « une intelligence sociale bactérienne » (Jacob *et al.*, 2004b).

Dans une revue intitulée « *cellule cognitive: le comportement bactérien reconsidéré* », Pamela Lyon réunit de nombreuses recherches multidisciplinaires sur l'intelligence de la bactérie (Lyon, 2015). En effet, compte tenu des progrès considérables dans les méthodes d'étude des cellules individuelles (cell-based models) ainsi que du comportement microbien basé populations (population-based models), la bactérie a été explicitement comparée à un réseau de traitement parallèle distribué (*parallel distributed processing* (PDP) network) (Bray, 2009) affichant une « cognition minimale » (Lengeler, Müller and di Primio, 1999; van Duijn, Keijzer and Franken, 2006; Shapiro, 2007a). Les arguments concernant « l'intelligence » bactérienne (Jacob *et al.*, 2004a; Hellingwerf, 2005; Marijuán, Navarro and del Moral, 2010; Tennina *et al.*, 2014) et même la « pensée » des cellules (Ramanathan and Broach, 2007) apparaissent dans des revues grand public, y compris la série spéciale *Science and Technology of Microbial Intelligences* du journal *Frontier in Microbiology*. Le psychologue Richardson (Richardson, 2012), qui mène des recherches sur l'intelligence humaine depuis le début des années 1970, a récemment conclu que l'étude de l'intelligence unicellulaire pourrait fournir la clé pour comprendre l'intelligence chez les vertébrés complexes, y compris les humains. Un microbiologiste spécialisé en biologie computationnelle a présenté une formule plausible pour établir un « QI bactérien » (Galperin, 2005). Enfin, les neuroscientifiques et neurobiologistes retraçant l'évolution d'un comportement complexe, basé sur le cerveau humain, localisent de plus en plus ses origines dans le domaine microbien (Allman, 2000; Johnson, 2001; Greenspan, 2007).

2.3.3 Modèles unicellulaires basés bactéries

Plusieurs travaux basés-bactérie existent dans la littérature d'Alife. La majorité avec des applications en biologie synthétique, centrées sur la bactérie individuelle. Nous nous focalisons dans cette partie à donner un aperçu sur les travaux de simulation de cellules bactérienne, en présentant essentiellement deux travaux réalisés par quelques membres de notre équipe.

Simulation du processus chimiotactique au sein d'un écosystème bactérien

Ouannes et al. ont présenté un écosystème de vie artificiel dans lequel le génome des bactéries simulées codent le processus chimiotactique⁷. Ce processus doit permettre aux bactéries de : détecter les ressources de l'environnement, contrôler leur mouvements et produire un comportement de recherche de nourriture (Ouannes *et al.*, 2014). Pour ce faire, les auteurs proposent une approche hybride qui utilise un modèle algébrique pour l'activité des récepteurs placés sur les membranes des bactéries et des équations différentielles ordinaires pour la dynamique d'adaptation, ainsi qu'un modèle simple de métabolisme.

⁷ Chimiotaxie : attraction ou répulsion (des êtres unicellulaires) par les substances chimiques.

Les résultats présentés permettent, entre-autres, d'analyser le mouvement des bactéries (voir Figure 2.14) et son effet sur les comportements de populations générés par évolution. Les données montrent une amélioration du taux de croissance et de la durée de vie collective de la population car les bactéries apprennent à consommer moins d'énergie et à rassembler plus de nourritures. Le comportement du système favorise donc l'évolution vers des meilleures capacités pour détecter les aliments et éviter les toxines (éviter la mort cellulaire) ; processus chimiotactique.

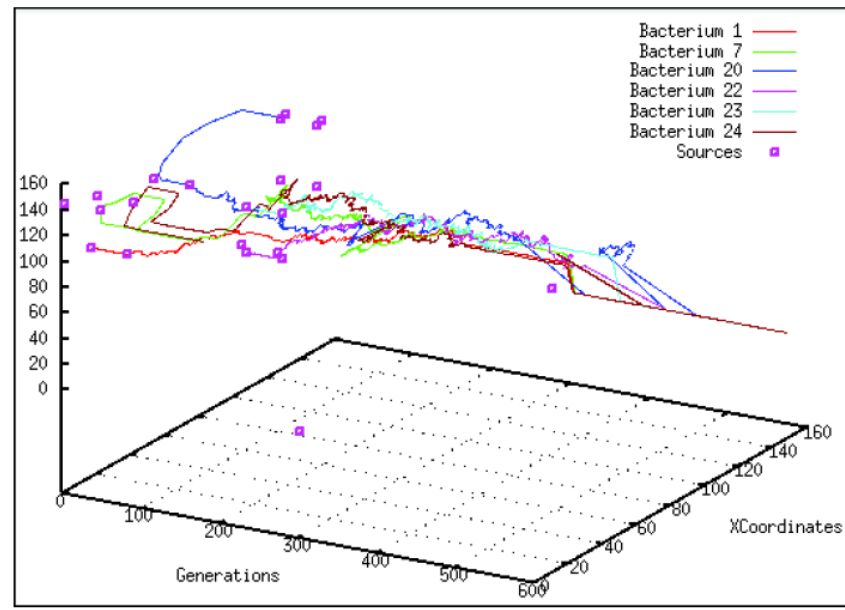


Figure 2.14 : Positions des bactéries par rapport aux sources de nourritures. Les carrés présentent les sources de nourritures présentes dans l'espace 2D. Les traits représentent les chemins adoptés par les bactéries.

Dans (Ouannes *et al.*, 2016), les auteurs ont intégré la simulation du quorum sensing bactérien afin d'intégrer la notion de colonie et d'explorer l'effet de la communication pour le développement de structures multicellulaires. Cela sera présenté en Section 3.3.11 lors de la présentation de l'état de l'art des modèles de simulation de vie artificielles basés Quorum sensing bactérien.

Développement de structures multi-bactériennes avec ramification

Dans le cadre d'un projet européen Symbiotic, Pascalie *et al.* proposent la conception de formes bactériennes virtuelles conçues à travers un processus interactif (Pascalie *et al.*, 2016). Dans une première étape, les auteurs ont commencé par expérimenter des mécanismes fondamentaux tels que : l'homéostasie, l'autoréparation et le développement de formes pouvant générer des comportements collectifs basés sur un assemblage de cellules (y compris des cellules procaryotes non sujettes à la multicellularité). Ces mécanismes sont décrits par un ensemble de règles au niveau cellulaire implémentées

dans le simulateur (Jang *et al.*, 2012; Gutiérrez *et al.*, 2017). La Figure 2.15 montre un exemple de processus homéostatique⁸ basé sur :

- la division cellulaire (prolifération),
- la diffusion de morphogènes par des cellules leaders
- et la mort cellulaire des cellules followers en l'absence de morphogènes.

Une fois qu'une première population stable est obtenue (Figure 2.15a), une sous-population centrale se différencie en cellules leaders (Figure 2.15b) et la prolifération recommence. Le processus conduit à des structures stables avec des capacités d'autoréparation.

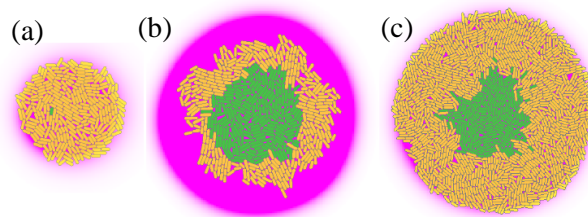


Figure 2.15 : Processus de croissance homéostatique en deux étapes. (a) étape 1 : une cellule leader (verte) émet un morphogène (rose). D'autres cellules (jaunes) se divisent continuellement mais meurent à la périphérie où la concentration en morphogène diminue. (b, c) étape 2 : une région centrale s'est différenciée en cellules leaders.

Dans une seconde expérimentation, les auteurs proposent une approche décentralisée sans faire appel à des cellules leaders (Figure 2.16). Dans ce scénario, toutes les cellules émettent un morphogène à diffusion lente et, lorsqu'une cellule meurt, elle envoie également un signal de diffusion plus rapide qui réagit avec le morphogène et le dégrade. Cette différence de taux crée un mécanisme de renforcement des frontières. De plus, il s'est avéré que les forces mécaniques induites par les contacts bactériens et la prolifération favorisent également l'apparition de structures de ramification (Figure 2.16). Cela peut être considéré comme un mécanisme émergent de haut niveau, dans lequel les conditions locales dirigent l'ensemble du processus vers une structure spécifique.

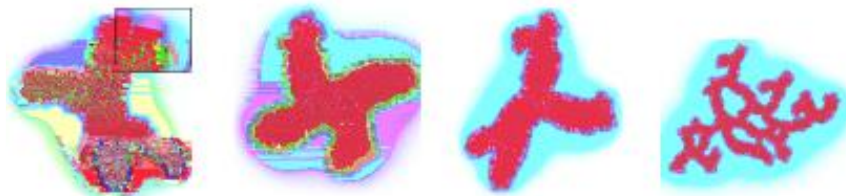


Figure 2.16 : Formes multi-bactériennes obtenues en faisant varier les coefficients de diffusion et les seuils de diffusion du morphogène.

⁸ Homéostasie : stabilisation de certains facteurs physiologiques.

Dans une troisième expérimentation, les auteurs ont proposé une méthodologie hybride appelée ingénierie évolutive du développement par étapes (SEED, pour *Staged Evolutionary Engineering of Development*). Un outil d'exploration via un algorithme évolutif « interactif » est utilisé pour créer des structures avec ramification (voir la Figure 2.17).

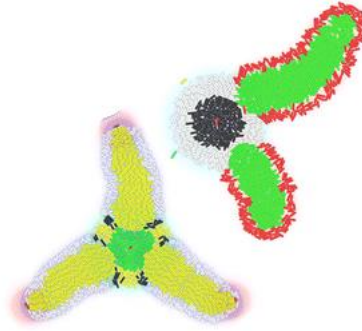


Figure 2.17 : Formes multi-bactériennes créées par SEED (Staged Evolutionary Engineering of Development).

Ainsi l'intervention de l'humain (le concepteur), via l'outil interactif, permet le raffinement d'objectifs évolutifs entre les étapes. Par exemple, si l'objectif est de développer une forme en étoile de mer à six bras (qui n'a pas été présenté dans ce travail), le processus de conception peut être réalisé en deux étapes. Premièrement, les capacités homéostatiques doivent être acquises par un grand nombre d'individus de la population. Ensuite, la croissance des bras peut être déclenchée à partir de quelques cellules précurseurs (leaders) qui sont amenées à se différencier à la périphérie par réaction-diffusion. Dans tous les cas, l'idée de SEED est d'injecter à chaque étape de développement de la population des mécanismes conçus à la main (via le processus interactif). Ces étapes peuvent être enregistrées dans un génotype pouvant être développé plus tard sans intervention du concepteur. Après, l'étape finale ne devrait consister qu'en une simple optimisation des paramètres, par exemple, l'échelle spatiale des motifs pour obtenir exactement six bras, et non cinq ou sept. La Figure 2.17 montre des formes multi-bactériennes avec ramification créées par SEED.

2.4 Conclusion

La distinction entre multicellulaire et unicellulaire peut être considéré comme l'élément le plus important différenciant les groupes d'organismes vivants. Ce chapitre propose essentiellement une classification des approches de vie artificielle relatives à la simulation (la synthèse de software) des organismes à savoir : les approches multicellulaires et les approches unicellulaires. Le chapitre présente une synthèse, non exhaustive, des travaux fondamentaux s'inscrivant dans le cadre des approches multicellulaires appelées morphogenèse, embryogenèse artificielle ou ingénierie morphogénétique. Dans la lignée

de ces travaux, nous avons développé dans les débuts de travaux de thèse, un modèle de développement cellulaire basé L-système et chimie artificielle ((non décrit dans le manuscrit) pour le développement d'organismes digitaux possédant des formes symétriques, un métabolisme et un comportement.

Le chapitre donne également un aperçu de travaux unicellulaires basés bactérie. C'est dans le cadre de ces travaux, particulièrement ceux basés sur un mécanisme de communication bactérien appelé quorum sensing que s'inscrit la principale partie de cette thèse. Pour cela le prochain chapitre aura pour but de présenter les fondements théoriques et biologiques du quorum sensing ainsi qu'un état de l'art original sur les principaux travaux de vie artificielle basés sur ce mécanisme bactérien très important, qui à notre avis comporte un très grand intérêt pour le développement d'applications informatiques intelligentes avec des caractéristiques d'auto-organisation.

Chapitre 3 : *État de l'art des modèles de vie artificielle basés Quorum Sensing bactérien*



*Tableau d'art "Conversations Bacteria Quorum Sensing"
paint par Stephen Neil Gill (Gill, 2016).*

La nature regorge de réalités surprenantes, notamment l'existence de cellules bactériennes dans le corps humain. Il existe 38 000 milliards de bactéries résidant dans le corps humain⁹ ! Actuellement, on considère que le corps humain possède autant de bactéries que de cellules humaines (Sender, Fuchs and Milo, 2016). Bien que des études sur la communication bactérienne entre cellules aient été lancées il y a plus qu'un demi-siècle, ce n'est qu'il y a 26 ans que la communauté scientifique a introduit l'expression Quorum Sensing (W C Fuqua, Winans and Greenberg, 1994). Les bactéries peuvent communiquer entre elles en utilisant un langage chimique appelé Quorum Sensing. Étant donné qu'une seule bactérie ne peut rien faire seule au sein du corps de l'hôte, celles-ci attendent en envoyant et en recevant des signaux chimiques de communication jusqu'à ce qu'ils deviennent suffisamment nombreux pour déclencher des actions permettant de réaliser des tâches spécifiques collectivement.

Nous pensons que du point de vue d'un concepteur de systèmes informatiques intelligents, le quorum sensing bactérien est un parfait exemple naturel d'un système complexe présentant des capacités fascinantes d'auto-organisation d'éléments autonomes plus simples que sont des cellules bactériennes. Cette constatation est à l'origine d'un éventail de modèles de recherches interdisciplinaires alliant mathématique, physique, informatique et biologie. Ce chapitre a pour but de présenter l'état de l'art dans le domaine de la vie artificielle des modèles basés Quorum sensing.

3.1 Quorum sensing bactérien

Pendant des siècles, on pensait que les bactéries menaient une vie asociale. Cependant, des découvertes récentes montrent que de nombreuses espèces de bactéries communiquent pour effectuer des tâches complexes que l'on croyait auparavant limitées aux organismes multicellulaires. Le quorum sensing est utilisé par les bactéries pour coordonner plusieurs comportements tels que, la formation de biofilms, la sécrétion d'enzymes digestives, la bioluminescence et, dans le cas de bactéries pathogènes, la libération de toxines et d'autres facteurs de virulence.

La recherche sur le quorum sensing a commencé vers la fin des années 1960. La bactérie marine bioluminescente *Vibrio fischeri* (Figure 3.1) était cultivée dans des cultures liquides. Il a été observé que les cultures ne produisaient de la lumière que lorsqu'un grand nombre de bactéries étaient présentes. L'explication initiale en était que le milieu de

⁹ "L'homme de référence" de 70 kg (Sender, Fuchs and Milo, 2016).

culture contenait un inhibiteur de la luminescence, qui était éliminé par la bactérie lorsqu'un grand nombre était présent (Kempner and Hanson, 1968).

Cela a été suggéré car, dans les milieux « conditionnés » par une exposition préalable à la bactérie, la luminescence pouvait être induite même à de faibles densités cellulaires. Il a été démontré par la suite que la luminescence était initiée non par l'élimination d'un inhibiteur, mais par l'accumulation d'une molécule activatrice (appelée autoinducteur) (Nealson, Platt and Hastings, 1970; Eberhard, 1972; Nealson and Hastings, 1979).

Cette molécule est fabriquée par les bactéries et active la luminescence lorsqu'elle s'est accumulée à une concentration suffisamment élevée. Les bactéries sont capables de détecter la densité de leurs cellules en surveillant la concentration en autoinducteur.

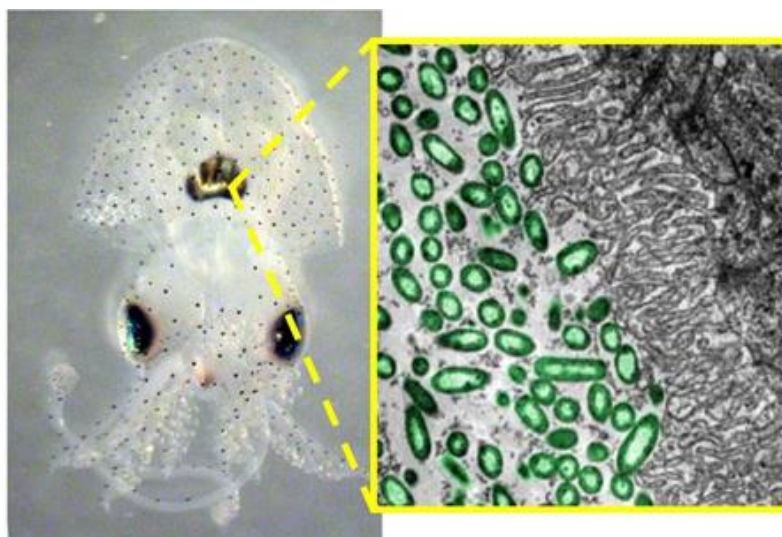


Figure 3.1 : *V. fischeri* (à droite) est un symbiote bioluminescent trouvé dans l'organe photoélectrique du calmar d'Hawaii (à gauche). Photo par Eric Stabb, Université de Géorgie.

La molécule produite par *V. fischeri* a été isolée et caractérisée en 1981 par Eberhard et al. et identifiée comme étant la N- (3-oxohexanoyle) -homosérine lactone (3-oxo-C6-HSL) (Eberhard *et al.*, 1981). Le terme d'autoinducteurs a été introduite par Kaplan et Greenberg en 1985 (Kaplan and Greenberg, 1985).

L'analyse des gènes impliqués dans le QS chez *V. fischeri* (principalement les gènes LuxI et LuxR) a été réalisée pour la première fois par Engebrecht et al. en 1983 (Engebrecht, Nealson and Silverman, 1983). Ceci a conduit au modèle de base de quorum sensing chez *V. fischeri*, qui est maintenant un paradigme pour d'autres systèmes de quorum sensing similaires.

Les découvertes cruciales d'Engebrecht et Silverman (Engebrecht, Nealson and Silverman, 1983; Engebrecht and Silverman, 1984, 1987) ont donné les bases de toutes les études ultérieures sur le quorum sensing chez les bactéries à Gram négatif. Ces

observations ont d'abord expliqué comment l'expression génique pouvait être couplée à la densité de population cellulaire.

Ce mécanisme de détection de la densité cellulaire a été appelé quorum sensing. Le terme introduit par Fuqua & Winans en 1994 devant la découverte d'un système régulateur de type LuxR-LuxI contrôlant le transfert conjugatif du plasmide Ti chez *Agrobacterium* en présence d'un métabolite produit par la tumeur de la plante cible (W C Fuqua, Winans and Greenberg, 1994).

Le mécanisme simple signal-réponse décrit par Engebrecht et Silverman s'est maintenant avéré être utilisé par plus de 30 espèces de bactéries à Gram négatif pour le contrôle de différentes fonctions dépendantes de la densité cellulaire (W C Fuqua, Winans and Greenberg, 1994; Swift, Williams and Stewart, 1999).

3.1.1 Mécanisme général : un système capteur-régulateur

Le mécanisme du quorum sensing (voir Figure 3.2) consiste en la production et la libération de molécules de signalisation par des cellules bactériennes au sein d'une population. De telles molécules sont libérées dans l'environnement et, à mesure que le nombre de cellules augmente, la concentration extracellulaire de la molécule de signalisation augmente jusqu'à ce que la bactérie détecte qu'un seuil a été atteint déclenchant l'activation ou l'inhibition de gènes via l'activation d'un système capteur-régulateur (Swift *et al.*, 2001).

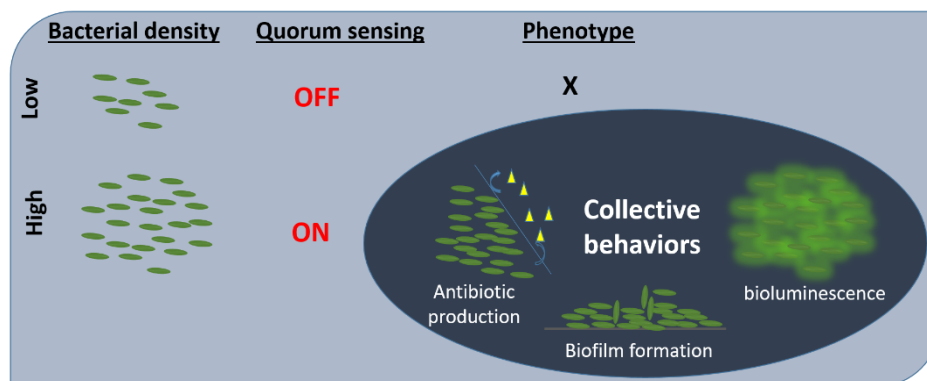


Figure 3.2 : QS dans la nature : Principe général et phénomènes qui peuvent émerger de ce système de communication. Les bactéries produisent et libèrent des molécules de signalisation chimiques, appelées autoinducteurs dont la concentration augmente en fonction de la densité cellulaire. A haute densité cellulaire, la détection d'une concentration minimale stimulante d'un autoinducteur entraîne l'activation (gènes dans l'état ON) de l'expression de gènes spécifiques menant à plusieurs réponses phénotypiques comme la bioluminescence, la production de biofilm ou des antibiotiques. A faible densité cellulaire, il n'y a pas activation de gènes (gènes dans l'état OFF) ni de réponse phénotypique spécifique.

Les molécules médiatrices communément appelées « autoinducteurs » sont produites en phase de croissance bactérienne. Lorsqu'un seuil de concentration est atteint, ces autoinducteurs interagissent avec un régulateur transcriptionnel, permettant l'expression

spécifique d'un groupe de gènes, en réponse à une forte concentration de cet autoinducteur.

En général, les bactéries à Gram négatif utilisent des Lactones d'Homosérine Acylées (notée communément AHL ou HSL) comme autoinducteurs et les bactéries à Gram positif utilisent des oligo-peptides pour communiquer (Miller and Bassler, 2001).

3.1.2 Réponses phénotypiques au QS

Les bactéries Gram positive et Gram négative utilisent des circuits de communication Quorum sensing pour réguler un large éventail d'activités physiologiques. Ces processus incluent la symbiose (bactérie-plantes ou bactérie-cellules de mammifères), la virulence ou pathogénèse, la colonisation, la résistance aux antibiotiques, la compétence, la conjugaison, la synthèse d'antibiotiques, la motilité, la sporulation, la formation de biofilm et également, la fermentation, la pigmentation, la production de bioélectricité, et la biodégradation de polluants (Zhong, Bai and Zhang, 2009; Zhang and Li, 2016; Kalia, 2018; Kalia *et al.*, 2018). La Figure 3.3 regroupe un ensemble de processus physiologiques régulés par le QS.

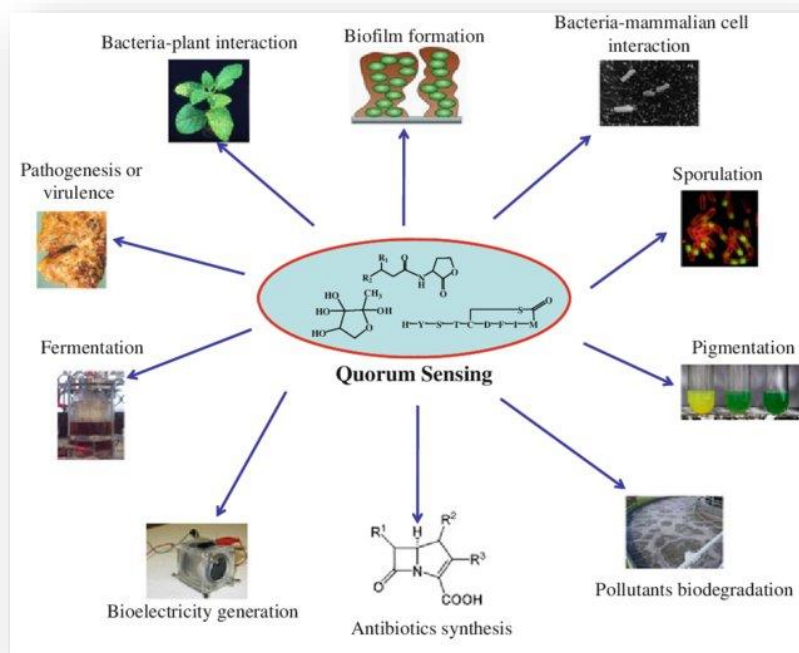


Figure 3.3 : Implication du quorum sensing dans plusieurs processus biologiques (Zhong, Bai and Zhang, 2009). Les réponses phénotypiques de ce système de régulation génétique incluent : la fermentation, la synthèse d'antibiotiques, la génération de bioélectricité, la virulence (pathogénèse), la pigmentation, la sporulation, la symbiose et interaction bactérie/plantes, bactéries/cellules mammifères.

Les progrès récents dans le domaine indiquent que la communication cellule à cellule via des autoinducteurs se produit à la fois au sein des espèces bactériennes et entre celles-ci (communication hétérogène). De plus, davantage de données suggèrent que les autoinducteurs bactériens provoquent des réponses spécifiques des organismes hôtes. Bien que la nature des signaux chimiques, les mécanismes de relais des signaux et les gènes cibles contrôlés par les systèmes de quorum sensing bactérien soient différents, la capacité de communiquer les uns avec les autres permet aux bactéries de coordonner l'expression des gènes de toute la communauté. Miller et Bassler affirment que ce processus confère aux bactéries certaines des qualités des organismes supérieurs. L'évolution des systèmes de quorum sensing chez les bactéries aurait donc pu être l'une des premières étapes du développement de la multicellularité (Miller and Bassler, 2001).

3.1.3 Définitions

Plusieurs variantes de définitions parfois inattendues (et un peu surprenantes) du Quorum sensing sont disponibles dans la littérature. Il est donc difficile d'en retenir une seule. Le QS étant utilisé dans différents domaines disciplinaires. Ces domaines le définissent en utilisant différentes terminologies plus ou moins spécifiques. De ce fait, le QS a été défini comme « un mode de signalisation bactérien », « un système de régulation de l'expression génétique » (Miller and Bassler, 2001), « un système capteur-régulateur », « une réponse unifiée » (Swift *et al.*, 2001), « conversation bactérienne (*bacterial talk*) » (Bassler, 1999; Williams *et al.*, 2007), « une interprétation commune ou communication basée-sens (*shared interpretation, Meaning-based communication*) » (Yong and Zhong, 2012), « un linguistique bactérien (*bacterial linguistic*) » (Mitchell *et al.*, 2011), « un tweeting/chatting moléculaire » (Djezzar *et al.*, 2018), « un processus d'aide à la décision » (Sofge and Lawless, 2011), « un processus de coordination de comportement basé sur question/réponse », « un réseau moléculaire », (Swift *et al.*, 2001), « une réponse dynamique » (Goo *et al.*, 2015), « un effort coopératif d'une population de bactéries », « une coordination locale temps réel » (Noel *et al.*, 2017b), etc. Dans ce qui suit nous présentons un petit survol de quelques définitions qui ont suscitées notre attention lors de la réalisation de de cette thèse.

Définition 1 : terminologie

Le terme « Quorum sensing » ou détection du « quorum » vient du latin quorum; qui, en politique, représente le nombre de voix qui doivent être exprimées pour qu'une élection ou un référendum soit valide. Avant la proposition du terme « quorum sensing » par Fuqua et Winans en 1994 (W. C. Fuqua, Winans and Greenberg, 1994), ce mécanisme était appelé auto-induction ou moins fréquemment allo-induction (Pakula and Walczak, 1963; TOMASZ and HOTCHKISS, 1964; Nealson, Platt and Hastings, 1970; Greenberg, Hastings and Ulitzur, 1979).

Définition 2 : en biologie

En biologie, le quorum sensing est défini comme un processus par lequel les cellules sont capables de détecter l'accumulation d'un signal diffusible, puis de modifier leur comportement lorsque la concentration du signal dépasse un niveau seuil.

Définition 3 : régulation de l'expression génétique

Le quorum sensing est la régulation de l'expression des gènes en réponse aux fluctuations de la densité de la population cellulaire (Miller and Bassler, 2001).

Définition 4 : communication linguistique, interprétation répartie, communication-basée sens ou dialogue

Jacob et al. utilise le terme communication linguistique et associe le quorum sensing à l'intelligence bactérienne sociale. Ils stipulent que « *les bactéries utilisent leur flexibilité intracellulaire, impliquant des réseaux de transduction de signaux et une plasticité génomique, pour maintenir collectivement la **communication linguistique** : **interprétations individuelles** et partagées de signaux chimiques, échange de messages chimiques (**sémantique**) et dialogues (**pragmatique**).*

Définition 5 QS comme un système non muet permettant de parler-écouter-répondre

Yong & Zhong stipule que grace au QS les bactéries ne sont plus considérées comme des «**muets**» isolés. Ils définissent le QS comme un système permettant aux bactéries de « *coordonnent leurs comportements au niveau de la population en produisant (**parler**, speaking), en détectant (**écouter**, listening) et en répondant à de petites molécules de signalisation. Cette régulation permet aux bactéries de vivre dans une "**société**" avec une communication cellule-cellule » (Yong and Zhong, 2012).*

3.1.4 Paradigmes de communication QS

De nombreux systèmes de quorum sensing ont été découverts. Certaines entre eux sont extrêmement spécifiques à une espèce particulière et certains sont communs à un grand nombre de bactéries. En section 2.3.1 dans la classification des Bactérie, on a pu voir que selon la structure de la paroi bactérienne, il existe deux types de bactéries : les bactéries à Gram négatif et les bactéries à Gram positif.

Pareillement, il existe deux paradigmes de communications Quorum sensing : un paradigme de communication bactérienne à Gram-négatif, un paradigme de communication bactérienne à Gram-positif et un paradigme hybride utilisant les deux paradigmes.

Langage à Gram-négatif

Les systèmes de communication à Gram-négatif ont tous en commun l'utilisation d'un autoinducteur HSL (noté également AHL pour Lactones d'Homosérine Acylées). La transcription de l'autoinducteur HSL/AHL dépend d'un LuxI et ses homologues. Le luxI et ses homologues codent aussi pour la transcription d'une protéine activatrice qui est responsable de détection de la HSL : le LuxR et ses homologues. Le complexe LuxR-HSL active l'expression de gènes spécifiques induisant la sortie appropriée : le phénotype correspondant aux gènes activés par ce système de régulation génétique (Figure 3.4).

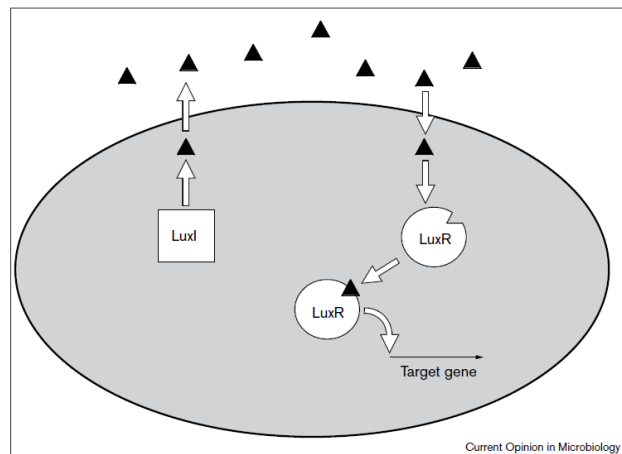


Figure 3.4 : Le quorum sensing LuxI/LuxR (Bassler, 1999). Chez la plupart des bactéries Gram-négatives soumises au Quorum Sensing, la transcription des gènes de type LuxI (carré) sont responsables de la production de certains autoinducteurs spécifiques de la HSL (triangles). Cette classe d'autoinducteurs se diffuse librement à travers la membrane bactérienne. Lorsque leur concentration atteint un seuil critique, l'autoinducteur est lié par sa protéine apparentée de type LuxR (cercle) et, ensemble, le complexe LuxR – HSL active la transcription du ou des gène(s) cible(s).

Récemment, il est devenu évident que beaucoup de ces systèmes LuxI / LuxR présentent une complexité supplémentaire. Par exemple, dans l'agent pathogène opportuniste *Pseudomonas aeruginosa*, il existe deux paires LuxI / R (LasI / R, RhlI / R) qui fonctionnent en tandem pour contrôler l'expression des facteurs de virulence (Bassler and Miller, 2013).

Comme exemple de bactérie Gram-négatives soumises au QS on peut citer : *l'Agrobacterium*, *la Brucella*, *la Burkholderia*, *l'Erwinia*, *l'Escherichia*, *l'Enterobacter*, *la Pseudomonas*, *la Ralstonia*, *la Serratia*, *Vibrio*, *la Yersinia*.

Langage bactérien à Gram-positif

Il existe un certain nombre de processus chez les bactéries à Gram positif qui réagissent à la densité de la population cellulaire. Cependant, les bactéries à Gram positif n'utilisent pas les HSL comme signaux ni un circuit de signalisation LuxI/LuxR.

Pour les bactéries Gram positives, elles utilisent des systèmes semblables à la signalisation LuxI/LuxR en exploitant une sous-structure de signalisation commune, en l'occurrence un circuit à deux composants, avec des variations dans le type et la complexité de facteurs de régulation supplémentaires.

Comme exemples de bactéries à Gram positives soumises au QS, on peut citer : la *Bacillus*; la *Enterococcus*, la *Staphylococcus*, la *Streptococcus*, la *Streptomyces*, la *B. subtilis*, *E. faecalis* et la *staphylococci*.

Language hybride : le quorum sensing system de V. harveyi

La bactérie lumineuse marine *V. harveyi* possède deux systèmes autoinducteur-réponse qui fonctionnent en parallèle pour contrôler l'expression dépendante de la densité de l'opéron structural luciférase luxCDABE. Ce circuit complexe de quorum sensing présente des caractéristiques propres aux bactéries à Gram négatif et à Gram positif. À l'instar des autres bactéries quorum sensing à Gram-négatives, *V. harveyi* produit et répond à un autoinducteur acylé-HSL. Le deuxième autoinducteur de *V. harveyi* est de structure inconnue, mais des preuves préliminaires indiquent qu'il ne s'agit pas du SHL (Bassler *et al.*, 1993; Bassler, Wright and Silverman, 1994). La reconnaissance et la réponse aux deux autoinducteurs se produisent via un réseau de transduction de signal à deux composants rappelant les systèmes de quorum sensing chez les bactéries à Gram positif.

3.1.5 Domaine de recherche pluridisciplinaire

Le QS est étudié bien évidemment dans la biologie et les domaines de recherche qui se trouvent à l'intersection entre biologie et informatique, y compris la vie artificielle et ses domaines connexes, comme : l'intelligence artificielle, swarm intelligence, la biologie computationnelle, *natural computing*, biologie synthétique, ... etc. Cependant le quorum sensing n'est pas restreint à la biologie et à l'informatique bio-inspirée.

L'étude de ce système est impliquée également dans plusieurs autres domaines, notamment : les mathématiques (Pérez-Velázquez, Gölgeli and García-Contreras, 2016; Kannan and Saini, 2018; Fan and Bressloff, 2019) en particulier la modélisation mathématique du biofilm (Emerenini *et al.*, 2015; Zhao and Wang, 2017); la physique (Springer and Paulsson, 2006), la neuroscience et neuro-biosciences (Ram and Lo, 2018), la biotechnologies (Kalia, 2018; Kalia *et al.*, 2018) avec un éventail de champs d'application ; l'écophysiologie (Barriuso *et al.*, 2018), l'écologie (Bauer *et al.*, 2017; Frey and Erwin, 2018) et l'éco-évolution (Moreno-Fenoll *et al.*, 2017) ; la chimie (Wu, Menn and Wang, 2014) ; l'électronique (Hellen *et al.*, 2013) et même en psychologie (Richardson, 2012) et art moderne (Gill, 2016). En effet, Stephen Neil Gill (Gill, 2016) a présenté un tableau d'art moderne nommé "*conversation bacteria quorum sensing*" (voir Figure 3.5).

Ce tableau nous semble très inspirant et montre un lien fort entre art et science, qui existe d'ailleurs depuis longtemps dans l'histoire des sciences. Le livre classique de William Beveridge, *The Art of Scientific Investigation* (Beveridge, 1950), illustre cette approche reliant science et art, y compris un chapitre entier sur le rôle de l'intuition dans la science. Plus récemment, appuyé sur plusieurs recherches, Stanley affirme que « *si une inclination artistique peut être bénéfique à la découverte scientifique, la science peut aussi servir l'art, à la fois comme méthode d'explication de sa mécanique et comme moyen même pour sa génération artificielle* » (Stanley, 2018).



Figure 3.5 : “Conversations Bacteria Quorum Sensing” peint par Stephen Neil Gill.

L'intérêt de présenter ce tableau dans ce manuscrit de thèse est donc non seulement de montrer à quel point le quorum sensing est un domaine de recherche pluridisciplinaire, mais également, donner une place à l'art dans la science. Outre cela, le tableau lui-même nous semble expressif, inspirant et montre l'essentiel de ce mécanisme d'une manière abstraite et très intuitive. Pour ce qui est de notre propre lecture, à travers ce tableau, nous observons deux populations de bactéries (ou plus génériquement, deux population tout court), l'une à gauche et l'autre à droite qui partagent un seul environnement. L'outil de communication ou l'équivalent de l'auto-inducteur est représenté avec des petites tâches vertes et on peut apercevoir que le mécanisme exprime au-delà de la communication entre deux populations mais une forme de partage, de don de de soi même pour aller vers (coopérer avec) l'autre.

Par ailleurs, l'effet du QS comme modulateur sonore étudiées dans des simulations explorées chez les *Serratia marcescens* et les *Pseudomonas aeruginosa* (Kothari *et al.*, 2016) et ses conséquences pour la génération de musique ont aussi été étudié (Sarvaiya and Kothari, 2015) donnant ainsi un autre champs d'application dans la catégorie art qu'est la musique.

3.2 Quorum sensing chez d'autres espèces

Cette section a pour but de répondre à la question suivante : Est-ce que le Quorum sensing est spécifique aux bactéries ou des processus semblables au QS bactérien sont employés par d'autres espèces ?

En effet, bien que le QS ait été observé chez les bactéries, certains insectes sociaux comme les fourmis et les abeilles emploient un système de décision-basé quorum (vote) (Franks *et al.*, 2015) semblable à celui observé dans le QS bactérien mais beaucoup plus complexes. Sofge et Lawless précisent que cette forme de QS est plus agressive que celui employé par les bactéries (Sofge and Lawless, 2011), dans la mesure où :

- les individus utilisent des processus supplémentaires comme : « l'évaluation » et « le recrutement ».
- les individus se font « concurrence » pour influencer directement le résultat de la décision collective.

La section suivante détaillera ce point et expliquera comment le Quorum sensing est employé par les fourmis (comme les fourmis *Temnothorax albipennis* et *Leptothorax albipennis*) et les abeilles (comme *Apis mellifera*).

3.2.1 QS chez les fourmis

Chez les fourmis, lorsque le nid est endommagé, des fourmis éclaireuses partent à la recherche d'un nouveau site de nidification. Lorsqu'un site de nid prometteur est trouvé, une fourmi éclaireuse évalue la qualité du nouveau site et retourne à l'ancien nid. Elles attendent une période inversement proportionnelle à la qualité du nouveau site avant de recruter des compagnons de nid pour les suivre sur le nouveau site de nidification, un processus appelé *course en tandem*.

Les fourmis effectuent une course en tandem en visitant de nombreux sites candidats, recrutant d'autres fourmis pour visiter le site qu'elles ont choisi de désigner. Pendant ces visites sur les sites, le recrutement et la course en tandem, les fourmis sentent le nombre de rencontres qu'elles ont avec d'autres fourmis. **Une fois que le nombre de rencontres atteint un seuil, la décision du « quorum » est déclenchée** et toutes les fourmis retournent dans l'ancien nid et commencent à porter la couvée, la reine et les autres fourmis vers le nouveau site de nidification. Dans ce qui suit nous présentons quelques applications informatiques utilisant le quorum sensing des fourmis.

3.2.2 QS chez les abeilles

Les abeilles *Apis mellifera* utilisent le QS pour évaluer et sélectionner collectivement de nouveaux sites de nidification. Lorsqu'une colonie d'abeilles devient trop nombreuse, la

reine quitte la ruche avec un groupe d'ouvrières (éclaireuses) pour créer une nouvelle ruche ailleurs. Quand un site potentiel a été trouvé, l'éclaireur évalue sa qualité, sa protection contre les intempéries, la quantité de lumière qu'il reçoit, etc., puis revient dans l'essaim et effectue une danse appelée danse *waggle* pour recruter d'autres abeilles sur le site. Le nombre de répétitions de la danse est proportionnel à la qualité du site. D'autres éclaireurs se rendront sur le nouveau site de nidification potentiel et procéderont à leur propre évaluation de la qualité et à leur recrutement. **Une fois que le nombre d'abeilles atteint le quorum** sur le nouveau site, ils retournent tous vers l'essaim et provoquent son déplacement vers le nouveau site de nidification.

Les abeilles utilisent un processus similaire pour rechercher de nouvelles sources de nourriture. Un algorithme de recherche appelé *algorithme de Bees* inspiré de ce processus a été appliqué à divers problèmes, notamment la modélisation du comportement de recherche de nourriture (*foraging behavior*) et divers problèmes d'optimisation combinatoire (Yuce *et al.*, 2013), (Pham, Castellani and Le Thi, 2014), (Nemmich, Debbat and Slimane, 2018).

3.3 Modèle de Vie Artificielles basés Quorum sensing bactérien

Le Quorum sensing possède clairement un potentiel d'utilisation dans des applications informatiques intelligentes (*intelligent computing*). Cependant, ce système a étonnamment peu retenu l'attention de la part de la communauté d'intelligence artificielle. Cela est peut-être dû en partie au fait que, le QS a été considéré pendant de nombreuses années comme limité aux bactéries marines telles que *Vibrio fischeri* et *Vibrio harveyi*. La mesure dans laquelle les bactéries utilisent la signalisation pour réaliser une action coordonnée «décentralisée» n'a été reconnu que récemment (Ng and Bassler, 2009).

Dans la vie artificielle, l'une des premières modélisations computationnelles de QS bactérien comme mécanisme de communication, trouve son origine dans le cadre de Membrane computing. Depuis plusieurs modèles ont été construits. De la simulation à l'utilisation pour les robots humanoïdes et nano robots jusqu'à l'utilisation dans les la théorie d'information et la théorie de jeu. Le schéma de la Figure 3.6 synthétise d'une manière globale l'ensemble de travaux en vie artificielle basés QS.

Nous présentons dans ce qui suit ces modèles. Une synthèse avec comparaison des travaux et critiques est présentée en Section 3.4.

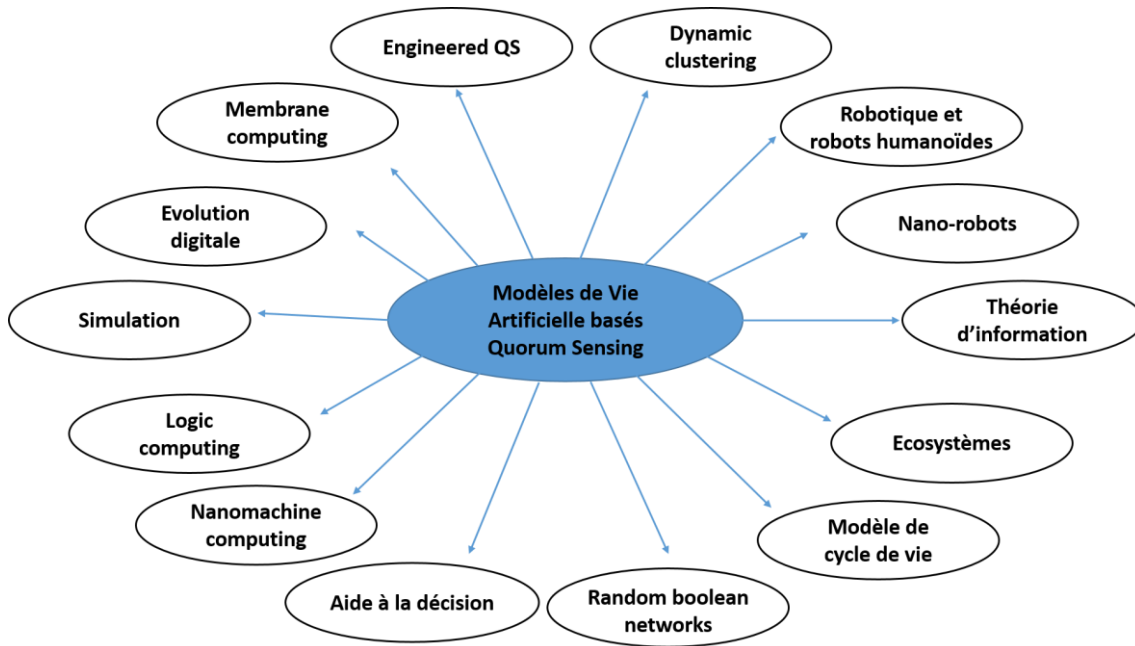


Figure 3.6 : Modèles de vie artificielle basés QS.

3.3.1 Evolution digital d'organismes Avida

Beckmann et Mckinley propose un modèle dévolution d'organisme digitaux développés par la plateforme Avida pour exhiber un comportement similaire au Quorum Sensing (Beckmann and Mckinley, 2009). Avida est une plateforme de vie artificielle utilisée dans la biologie évolutionnaire (Lenski *et al.*, 1999, 2003; Adami, Ofria and Collier, 2000; Ofria and Wilke, 2004) et plus récemment dans les systèmes distribués (McKinley *et al.*, 2008). Un organisme digital dans Avida est un ensemble d'instructions (un programme). L'autoréplication représente la duplication de cet ensemble d'instruction.

Dans (Beckmann and Mckinley, 2009), les auteurs démontrent que cette plateforme est capable de produire des sous populations d'organismes digitaux qui permettent d'exhiber le comportement de QS. En particulier, les organismes numériques sont capables d'élaborer une stratégie visant à supprimer collectivement l'autoréplication, lorsque la densité de la population atteint un seuil spécifique évolué. Le génome évolué d'un organisme présentant ce comportement a été examiné et le fonctionnement collectif de son algorithme a été analysé. Enfin, à travers un ensemble d'expériences, il a été montré que ce comportement survient dans différentes conditions initiales et qu'il évolue vers des populations jusqu'à 400 fois plus grandes que celles dans lesquelles le comportement a évolué.

Le point important de ce travail est que le quorum sensing n'a pas été explicitement simulé ou modélisé mais qu'il apparait comme une propriété émergente du système : le résultat recherché par une population d'organismes soumise à évolution. Plus

précisément, les auteurs ont démontré que des populations d'Avida sont capables de développer un comportement de communication de groupe, basé quorum, afin d'empêcher l'autoréplication une fois que la population a atteint un certain seuil de densité. Ce seuil lui-même n'était pas spécifié a priori, mais était plutôt une caractéristique évoluée de la population.

3.3.2 Cycle de vie de bactérie artificielle pour l'optimisation du comportement de recherche de nourriture

Dans (Niu *et al.*, 2013), les auteurs présentent un modèle multiagent appelé LCM-QS (pour *Life Cycle Model QS*), qui simule le mécanisme de quorum sensing bactérien en utilisant une approche de modélisation individuelle dans le cadre du schéma de l'Agent-Environnement-Règles (AER).

Dans un travail précédent les auteurs ont présenté un modèle de cycle de vie bactérien (LCM) pour simuler l'évolution bactérienne (Niu *et al.*, 2008). Le modèle LCM peut être classé en trois sous-modèles principaux : sous-modèle de chimiotaxie avec QS, sous-modèle de reproduction et d'élimination et sous-modèle de migration. Dans (Niu *et al.*, 2013), les auteurs incorporent des mécanismes du QS intra- et inter-espèces dans le LCM. Le but est d'imiter des mécanismes de quorum sensing, afin d'aider des bactéries artificielles à collaborer pour trouver rapidement la concentration en nutriment optimale dans un environnement artificiel.

3.3.3 Membrane computing : QS P-system

L'une des premières modélisations computationnelles du QS bactérien comme mécanisme de communication trouve probablement son origine dans le cadre des systèmes de Membrane Computing.

Membrane Computing est une branche de *Natural Computing* introduite par Gheorghe Păun en 1998 (Păun, Rozenberg and Salomaa, 1998; Păun, 2000). Elle s'inspire des structures et des fonctions des membranes biologiques pour modéliser les caractéristiques (compartiments) des cellules, en utilisant un formalisme basé sur des grammaires formelles appelé P-system.

Dans une série de travaux (Terrazas *et al.*, 2005; Bernardini, Gheorghe and Krasnogor, 2007; Romero-Campero and Pérez-Jiménez, 2008; Esmaili and Yazdanbod, 2009), les chercheurs ont montré que les P-systèmes peuvent capter certains aspects du QS, offrant ainsi de nouvelles perspectives sur le contexte biologique et informatique des mécanismes de coordination d'agents distribués simples. Les chercheurs ont également montré l'universalité computationnelle d'un certain type de P-systèmes (Bernardini, Gheorghe and Krasnogor, 2007).

Le premier modèle computationnel de *membrane computing* inspiré de QS trouve son origine dans le travail de (Terrazas *et al.*, 2005). Après, Bernardini et al. ont introduit un nouveau paradigme de modélisation nommé QSP (pour Quorum Sensing P-system) pour simuler le comportement de colonie de bactéries *Vibrio fischeri* (Bernardini, Gheorghe and Krasnogor, 2007). Les auteurs ont montré que les QSP sont capables de simuler des machines de calcul, et ils sont équivalents en puissance aux machines de Turing.

Dans le modèle de Romero-Campero et Pérez-Jiménez, les auteurs ont également proposé un modèle computationnel du quorum sensing chez la bactérie *Vibrio fischeri* (Romero-Campero and Pérez-Jiménez, 2008). Dans ce modèle, les auteurs proposent l'utilisation d'une variante de P-system avec un algorithme appelé l'algorithme de Gillespie¹⁰ multi-compartimental (Gillespie, 1977). Cet algorithme est utilisé pour modéliser les interactions des substances chimiques qui se propagent d'un compartiment à l'autre. Cette approche a permis d'examiner les comportements individuels des bactéries ainsi que le comportement de la population. Les simulations montrent qu'un processus de coopération a eu lieu : à de faibles densités cellulaires les bactéries restent sombres alors qu'à des densités cellulaires élevées certaines bactéries commencent à produire de la lumière. Le modèle a été décrit dans le langage SBML¹¹ (*Systems Biology Markup Language*), pour représenter des modèles de réseaux de réactions biochimiques. Le code SBML a été généré à l'aide de CellDesigner¹², un éditeur de diagramme structuré pour dessiner des réseaux de régulation génétique.

Esmaili et Yazdanbod ont proposé un autre modèle basé membrane computing et l'algorithme de Gillespie pour la modélisation de QS mais de type Autoinducer-2 chez des bactéries *Escherichia coli* génétiquement modifiées (Esmaili and Yazdanbod, 2009). Ce modèle permet de manipuler les paramètres impliqués dans la simulation pour comprendre leurs effets sur les comportements individuels des bactéries et sur les colonies. Le modèle est défini en termes de règles de compartiments et d'interactions et comporte un algorithme multi-périodique de Gillespie qui permet de choisir les règles appliquées à chaque moment de la simulation. Le but de ce travail est de construire un langage biologique pour modéliser les systèmes biologiques en utilisant membrane computing.

Pour ce faire, les auteurs ont construit la structure de base du modèle en fonction de la disposition réelle des membranes dans les bactéries *E.Coli* (Figure 3.7).

¹⁰ Gillespies (Gillespie, 1977) est un algorithme utilisé pour modéliser des systèmes chimiques ou biochimiques.

¹¹ <http://sbml.org/index.psp>

¹² <http://www.celldesigner.org/>

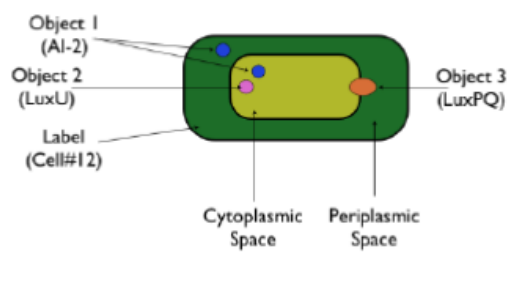
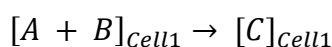


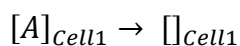
Figure 3.7 : Modèle basé membrane computing pour la modélisation du Quorum sensing dans *E.coli*. Une bactérie *E.Coli* a deux membranes : la membrane externe qui entoure la région périplasmique (space) et la membrane interne qui entoure la région du cytoplasme (space). Comme il existe divers objets (produits chimiques) disponibles dans ces régions (spaces), ils doivent être affectés à leurs régions particulières en fonction de leur emplacement réel dans la cellule. Lorsqu'un objet est affecté à une région, il est placé dans l'ensemble des parenthèses de cette région. Par exemple, si l'objet A est affecté à la région **pSpace** d'une bactérie donnée et que l'objet B est affecté à la région **cPlasm** de la même bactérie, il est représenté par : *eColi* [*pSpace* [A], *cPlasm* [B]].

Le transport, l'interaction, la production et la dégradation de ces objets se produit par les applications des règles. Ces règles sont classées en trois catégories : *règles d'interaction*, *règles de transport* et *règles de dégradation*. A titre d'exemple, la règle suivante montre l'interaction entre deux objets :



Cette règle exprime l'interaction entre les objets A et B dans une membrane donnée (Cellule 1) qui produit un nouvel objet, à savoir l'objet C.

Un autre exemple, il s'agit de la règle de la dégradation suivante.



Cette règle implique la dégradation d'un objet donné (A) dans une région donnée (Cellule 1). Ce type de règle permet d'exprimer l'élimination d'un objet d'une région sans le transférer aux autres régions.

Afin de simuler l'évolution du système biologique dans le temps de manière réaliste, un modèle mathématique précis prenant en compte la stochasticité des processus impliqués a été utilisé. Il s'agit de l'algorithme de Gillespie multi-compartiments introduit par (Pérez-Jiménez and Romero-Campero, 2006).

Les auteurs expliquent que l'originalité de leurs travaux par rapport aux équations différentielles traditionnelles est que leur modèle fournit divers résultats interactifs qui pourraient être utilisés pour l'étude qualitative du système biologique. Ils notent également que les résultats de leurs systèmes mettent en évidence COMMENT et POURQUOI le système se comporte d'une certaine manière.

Nous pensons que cela est valide aussi pour les modèles basés sur les équations différentielles et que même avec l'utilisation des équations différentielles on peut manipuler les paramètres et observer (suivre) d'une manière interactive le comportement des systèmes.

Nous pensons aussi que la principale limite du modèle est que la division n'est pas le résultat d'un processus de croissance. La fonction de division est appliquée à la population simulée à des intervalles de temps spécifiques. Ces intervalles sont calculés en fonction de l'horloge globale de Gillespie.

3.3.4 Dynamique de regroupement « clustering »

Le clustering (regroupement) consiste à regrouper un ensemble d'objets non étiquetés en clusters (groupes), afin que les objets d'un même cluster soient similaires. Tan et Slotine trouvent que la technique de clustering en informatique ressemble beaucoup au phénomène de recherche de quorum (Tan and Slotine, 2013). Donc, les auteurs proposent d'associer ces deux axes pour développer un nouvel algorithme de clustering permettant de pallier plusieurs limitations trouvées dans les algorithmes classiques de clustering.

En effet, les techniques classiques souffrent de plusieurs limitations, par exemple : de nombreux algorithmes nécessitent l'entrée du numéro de cluster ; la sensibilité aux valeurs aberrantes et le bruit influencent souvent les résultats de regroupement ; certains algorithmes ne parviennent pas à s'adapter aux clusters avec une densité différente ou une forme arbitraire.

L'algorithme proposé par Slotine et Tan considère chaque donnée comme une seule cellule, et utilise l'information de la connectivité locale pour regrouper les cellules en plusieurs colonies simultanément. L'algorithme se compose de deux étapes :

- Etape 1 : l'algorithme repère les cellules centrales distribuées de façon éparse et détermine pour chaque cellule son rayon d'influence,
- Etape 2 : les cellules centrales sécrètent des autoinducteurs qui sont utilisés dans l'environnement pour former des colonies. Les interactions entre les colonies déterminent éventuellement l'identité de chaque cellule.

Les deux étapes sont intégrées dans un processus dynamique, ce qui donne à l'algorithme la possibilité d'analyser des données statiques et variables dans le temps.

Les résultats de l'algorithme de regroupement sont analysés sur quatre configurations synthétiques difficiles qui sont non linéairement séparables et ne suivent aucune distribution spécifique (voir Figure 3.8) : le modèle à deux chaînes (*two chain model*), le modèle à double spirale (*two spiral model*), le modèle à deux lunes (*two moon model*) et le modèle d'île (*island model*).

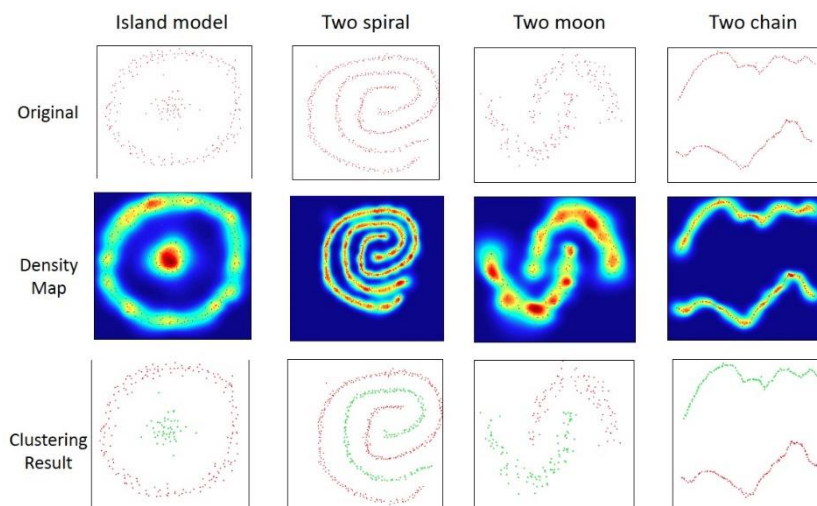


Figure 3.8 : Résultats du clustering sur les benchmarks synthétiques.

Cet algorithme de clustering a été testé sur plusieurs applications, y compris les jeux de données de benchmarks synthétiques et réels : le clustering d'allèles, le groupement de systèmes dynamiques et l'identification. Les résultats suggèrent que l'algorithme fonctionne aussi bien que d'autres méthodes de pointe sur les données statiques, alors que les applications sur des données variables dans le temps comme les localisations d'essaims de robots sont également prometteuses.

3.3.5 Robots et robot humanoïdes : problème d'optimisation et de synchronisation

Des modèles de vie artificielle pour des robots ont également utilisé le quorum sensing pour résoudre des problèmes spécifiques comme l'optimisation de la navigation dans la recherche d'un chemin optimal ou dans la synchronisation du comportement de plusieurs robots autonomes.

En particulier dans un projet visant à démontrer la communication bidirectionnelle entre des robots utilisant des signaux chimiques, Purnamadjaja et Russell proposent d'utiliser le QS bactérien (Purnamadjaja and Russell, 2010). Bien que le QS n'ait pas été modélisé en détail, le travail consiste à étudier un groupe de robots dans lequel chaque membre du groupe émet et détecte des produits chimiques contenant des phéromones. L'objectif consiste à aider la collection de robots à évaluer la taille du groupe.

Dans un autre projet beaucoup plus abouti, Bechon et Slotine (Bechon and Slotine, 2012) proposent un modèle inspiré du QS pour synchroniser de manière robuste un groupe de robots humanoïdes et permettre de démontrer l'approche expérimentalement sur une chorégraphie de 8 robots. Globalement, le modèle vise à être robuste aux latences du réseau de communication utilisé par les robots en leur permettant de rejoindre ou de

quitter le groupe à tout moment, par exemple, un robot tombé doit pouvoir se lever pour rejoindre la chorégraphie.

Plus explicitement, la problématique est formulée de la manière suivante : puisque le but est de s'assurer que chaque robot agit précisément avec les autres (pour faire la synchronisation plutôt que la collaboration), les problèmes à résoudre sont presque entièrement liés au réseau. Plus précisément, si les robots avaient accès à un réseau parfait (avec transmission immédiate des données entre tous les robots), un maître-robot aurait pu envoyer des commandes immédiates pour tous les autres robots, et ils seraient synchronisés. Mais avec de vrais réseaux, l'information prend du temps à se propager et ce temps peut être très variable. Il peut être aussi petit que plusieurs millisecondes, mais cela peut aussi prendre plusieurs secondes dans le pire des cas, si le réseau a trop de charge (cas fréquent dans le Wi-Fi)

Pour synchroniser les horloges entre deux robots, les auteurs proposent alors d'utiliser le protocole NTP (*Network Time Protocol*) car il permet une synchronisation, avec un décalage de quelques millisecondes dans le pire des cas. Mais le robot ajustera constamment sa vitesse pour rattraper tous les autres robots. Pour atteindre cet objectif, le travail repose sur deux idées théoriques: la théorie des contractions (déjà utilisée dans un autre cas de synchronisation entre robots humanoïdes (Mukovskiy, Slotine and Giese, 2010) et le quorum sensing (Russo and Slotine, 2010).

Pour avoir la meilleure synchronisation possible, la solution consiste tout d'abord à disposer d'un réseau entièrement connecté (*fully connected network*), c'est-à-dire que chaque robot doit avoir accès à toutes les positions des autres robots, car si la distance entre deux robots augmente, le temps de détection et de correction de cette différence augmentera également. Mais d'un autre côté, plus il y aura de liens dans le même réseau, plus le réseau aura de stress. L'ajout de liens diminuera donc la qualité globale de chaque lien et diminuera également le nombre de robots qui pourront se synchroniser en même temps sur un réseau donné. Pour simuler un réseau entièrement connecté tout en limitant le nombre de liens, la solution est dans l'utilisation des mécanismes naturels, tels que le quorum sensing. L'idée est de communiquer à travers une variable globale que tout le monde peut accéder et modifier. Cette stratégie réduit également considérablement le nombre de connexions nécessaires.

Pour implémenter ce système, les auteurs proposent d'ajouter un nouveau nœud dans le réseau pour collecter des informations de position pour chaque nœud et renvoyer la moyenne. Donc dans ce cas, un réseau en étoile (avec un nombre de lien proportionnel à N) est utilisé pour avoir la même vitesse de synchronisation qu'un réseau entièrement connecté (avec un nombre de lien proportionnel à N^2). Voir Figure 3.9.

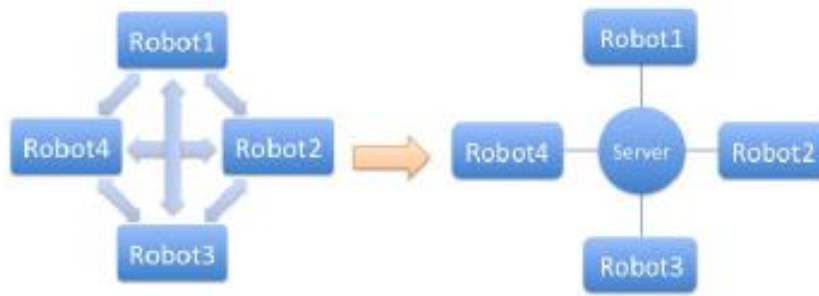


Figure 3.9 : Structure du réseau utilisé pour la synchronisation des robots humanoïdes. A gauche, structure en étoile du réseau sans utilisation du QS. A droite, l'utilisation du QS permet l'emploi d'une variable globale permettant de diminuer le nombre de lien pouvant accroître la latence du réseau.

Même si dans ce cas simple il n'y a qu'un seul serveur central auquel chaque robot est connecté, il ne s'agit pas d'un système maître/esclave. Si le serveur (ou le réseau) a des problèmes, la seule chose qui manquera aux robots sera leur information de synchronisation. Les oscillations continueront à la vitesse nominale et la synchronisation n'aura pas lieu tant que le problème n'aura pas été résolu. Mais s'ils sont déjà synchronisés, ils resteront synchronisés.

Il est également possible de distribuer facilement ce système, afin de réduire la charge du serveur. Si plusieurs serveurs tournent en même temps, il suffit qu'un robot envoie ses données à plusieurs serveurs pour que tous les robots liés à ces serveurs se synchronisent. De cette façon, il est possible d'avoir un système distribué si la charge de travail est trop grande pour un seul serveur.

Pour aller plus loin, il est également possible de mettre ce serveur sur chaque robot, et de n'utiliser que le premier qui rejoint la chorégraphie. Si le premier robot part, les robots doivent choisir l'un des leurs pour lancer le nouveau serveur. Si le premier robot détecte une charge de travail trop élevée, il peut demander à un autre robot de démarrer son serveur.

Néanmoins, ce système présente un inconvénient : il faut envoyer deux messages sur le réseau pour transmettre une mise à jour d'un robot à un autre. Ainsi, l'effet de tout retard sur le réseau sera amplifié. Pour compenser cela, chaque donnée envoyée est émise avec son heure d'émission et sa dérivée, afin de pouvoir prédire sa nouvelle valeur en cas de besoin. Ceci est également utilisé pour supprimer une donnée trop ancienne.

Une vidéo illustrant le résultat de ces travaux est disponible sur le Web, sur la chaîne Youtube¹³ d'Aldebaran Robotics. Figure 3.10 présente une capture d'écran de la vidéo présentant une chorégraphie de 8 robots dansant.

¹³ <http://www.youtube.com/watch?v=emFM8xaQkK4>



Figure 3.10 : Synchronisation et quorum sensing dans un essaim de 8 robots humanoïdes. Capture d'écran d'une chorégraphie de 8 robots.

Ce projet est différent de la plupart des travaux reliés sur les groupes de robots car il utilise le QS pour faire la synchronisation forte plutôt que la coopération.

Gómez et al. ont utilisé le QS dans le problème de la recherche d'un chemin de navigation de robots. Le problème de chemin de navigation consiste à obliger un agent (un objet avec des dimensions physiques) à passer d'un point (configuration actuelle) à un autre (configuration souhaitée) dans un environnement de navigation, en évitant les obstacles avec une marge minimale (Jacinto Gómez, Giral and Martínez Sarmiento, 2016). Il s'agit actuellement d'un problème non résolu en robotique et, de fait, l'un des domaines les plus actifs en recherche car les algorithmes géométriques en environnement utilisé classiquement ne peuvent produire des résultats utiles dans des applications réelles que lorsque l'environnement de navigation est statique, c'est-à-dire qu'il reste inchangé sur une période de temps considérable. Cette condition, en particulier, n'est pas assurée/vérifiée lorsqu'il y a plus d'un agent (Jacinto Gómez, Giral and Martínez Sarmiento, 2016).

Les auteurs présentent donc un modèle pour la navigation collective multi-agents pour robots autonomes basé sur les comportements observés chez les bactéries. Le système consiste en un ensemble d'agents simples (bactéries artificielles) qui, grâce aux lectures et aux interactions locales, s'auto-organisent pour naviguer dans l'environnement. La solution s'est avérée robuste et les auteurs ont effectué également une analyse de stabilité et de convergence.

Les résultats des expérimentations montrés par les Figure 3.11a-b montrent comment modéliser l'intensité du champ de navigation sous forme de gradient sur l'environnement. Cette expérimentation se concentre uniquement sur le voisinage d'une zone de haute performance (zone à interpréter comme intéressante), et sur la manière de concevoir un

champ d'intensité simple en fonction d'une pente, en tenant compte des problèmes de convergence.

La Figure 3.11b montre les courbes x et y de la courbe de mouvement résultante de la Figure 3.11a (courbe rouge). La Figure 3.11b montre une convergence et une stabilité du comportement en fin de simulation.

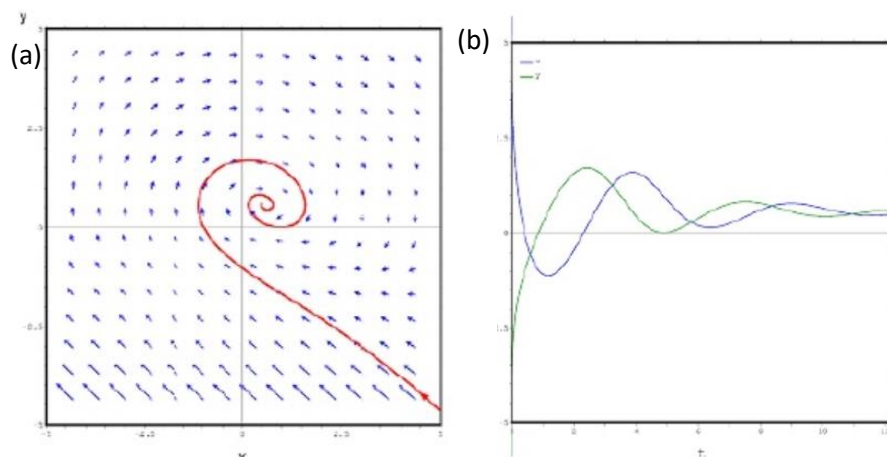


Figure 3.11 : Convergence et stabilité du comportement. (a) champ de pente conçu pour une zone de haute performance. (b) Approximation exponentielle du comportement du gradient d'intensité.

3.3.6 Nano-robot et essaims de bio-robots

La coopération de groupe de nano-bio robots pour accomplir des tâches spécifiques, est un domaine de recherche de vie artificielle qui a également été étudié en utilisant le QS. La coopération multi-robot est une technologie essentielle pour la nanorobotique et ses applications en nano-médecine. Un nano-bio robot est un robot à l'échelle nanométrique basé sur la biologie. La construction de nano-robots utilisant des composants biologiques semble prometteuse en raison des avancées actuelles en nanotechnologie (Kriegman *et al.*, 2020).

Chandrasekaran et Hougen ont utilisé un processus de communication basé sur la signalisation chimique par QS pour proposer un nouveau comportement de coordination de groupe de nano-robots devant effectuer la recherche de cible en collaboration (Chandrasekaran and Hougen, 2006). Dans leur système, chaque nano-robot peut nager et commencer à rechercher la cible avec des récepteurs spécifiques à la cible présents à la surface de son corps. En atteignant la cible, un nano-robot pourrait émettre dans son environnement des signaux chimiques pouvant être reçus par d'autres nano-robots pour les aider à se connecter à cette cible spécifique. Lorsque la force du signal augmente et atteint une valeur seuil dans l'environnement, les nano-robots peuvent savoir qu'il y a suffisamment de robots présents sur le site cible et peuvent finalement exécuter la tâche qui leur a été assignée (par exemple, détruire un site tumoral ou aider à diagnostiquer la

présence de virus). Les expérimentations ont été conduites en utilisant Netlogo. La Figure 3.12 présente un exemple de simulation annoté avec les objets d'intérêt à savoir : les nanorobots, le point d'injection des robots, ainsi que la cible recherchée qui diffuse un produit chimique spécifique.

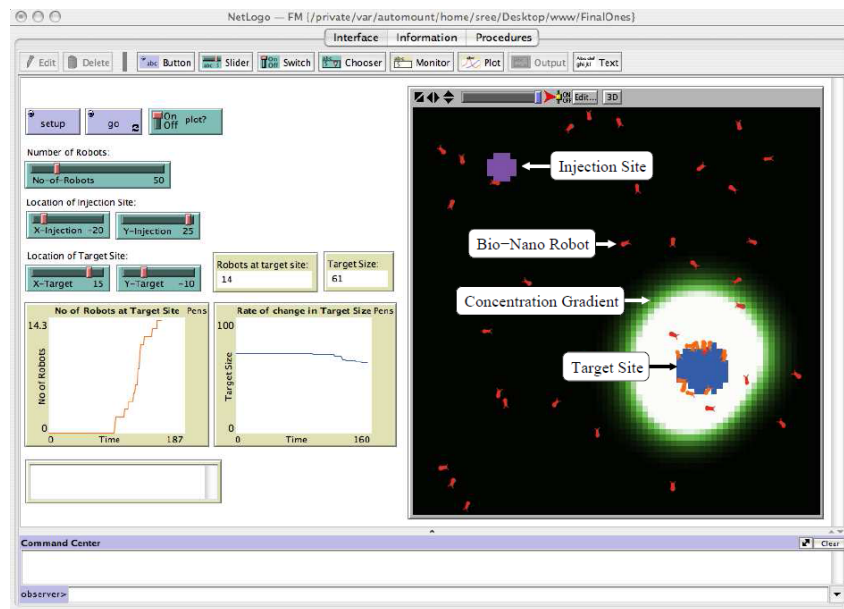


Figure 3.12 : Nano-robots effectuant la recherche de cible en collaboration. Exemple de simulation netlogo annotée avec des objets d'intérêt.

Dans un autre travail, Zaho et al. ont présenté un algorithme basé sur Quorum Sensing pour contrôler une population de nano-robots devant libérer des médicaments dans des zones cancéreuses (Zhao *et al.*, 2015). L'algorithme doit contrôler le taux et le temps de libération de médicaments de chaque robot. Dans l'algorithme, les nano-robots utilisent un signal chimique tel que l'autoinducteur de bactéries pour estimer le nombre de leurs voisins. Des simulations ont été menées pour évaluer l'efficacité de l'algorithme dans un champ local de vaisseau sanguin.

Plus récemment, Amir et al. (Amir *et al.*, 2019) ont implémenté ce qu'ils appellent un QS bioinspiré dans des robots fabriqués à partir d'ADN. Les robots communiquent en transmettant et en recevant des signaux de diffusion. Le mécanisme comprend des fonctionnalités telles que les seuils de réponse programmables et l'extinction du quorum. Ce mécanisme peut être déclenché par la voie proximale d'une cellule cible spécifique. Les auteurs assument que des robots à l'échelle nanométrique dotés d'une intelligence en essaim, tels que proposés, pourraient s'acquitter de tâches jusqu'à présent impossibles à réaliser dans divers domaines tels que l'industrie, la fabrication et la médecine.

3.3.7 Théorie de l'information et stratégie de jeux

Le Quorum sensing peut être étudié en utilisant les approches de la théorie de jeu (Pfeiffer and Schuster, 2005). En effet, beaucoup de modèles de théorie de jeu basés ou modélisant quorum sensing ont été présentés. Nous présentons dans cette section quelques travaux sur le sujet (Brown and Johnstone, 2001; Canzian *et al.*, 2015; Psarras and Karafyllidis, 2015; Burgos and Polani, 2016; Noel *et al.*, 2017a, 2017b; Paarporn, Eksin and Weitz, 2018).

Modélisation de la signalisation bactérienne comme un jeu

Parmi les premiers travaux ayant analysé la signalisation entre bactéries en tant que jeu incluent (Brown and Johnstone, 2001; Canzian *et al.*, 2015). Canzian *et al.* ont étudié la formation de liens entre des paires de bactéries en tant que jeu répété pour établir si une colonie de bactéries connectées pouvait se former (*dynamic network formation*). Brown et Johnstone ont présenté un jeu de coopération qui prend en compte les coûts associés à la coopération et à la génération de molécules de signalisation (Brown and Johnstone, 2001).

Modèle de Psarras et Karafyllidis (Psarras and Karafyllidis, 2015) : synchronisation temporelle des attaques

Psarras et Karafyllidis adoptent une approche différente pour étudier la dynamique QS d'une population bactérienne en croissance (Psarras and Karafyllidis, 2015). Ils modélisent la population bactérienne comme un graphe en croissance et utilisent la théorie des graphes spectraux pour calculer l'évolution de sa synchronisabilité. Beaucoup plus spécifiquement, ils traitent chaque bactérie comme source de génération de molécules de signalisation et utilisent l'équation de diffusion pour calculer la distribution de la molécule de signalisation. Ensuite, ils formulent une fonction de coût basée sur la dynamique lagrangienne, qui associe la synchronisation temporelle à la diffusion spatiale de molécules de signalisation.

Les résultats présentés montrent que la présence de bactéries non participantes améliore l'homogénéité de la distribution de la molécule de signalisation, prévenant ainsi l'apparition précoce de la production d'exofacteurs. La présence de bactéries non participantes a aussi un effet positif sur l'optimisation de la signalisation QS et la synchronisation des attaques.

Modèle de Burgos et Polani : modèle de jeu dans un contexte de ressources limitées

Burgos et Polani utilisent également la théorie des graphes spectraux. Cependant dans leur modèle, le quorum sensing est considéré comme une méthode générale permettant d'obtenir indirectement des informations sur les facteurs environnementaux qui influencent l'accumulation et la perception des autoinducteurs, nommés des indices (indices diffusible) (Burgos and Polani, 2016).

Considérant ceci, ils proposent un modèle théorique qui combine deux aspects : la stratégie de minimisation des risques (*bet-hedging*) et la communication cellulaire bactérienne, où les cellules échangent des informations sur les conditions environnementales dont elles dépendent et qu'elles essayent de prédire. Ici, les auteurs n'essayent pas de modéliser un mécanisme particulier pour intégrer les différentes sources d'informations environnementales, ni d'avoir l'intention de modéliser la façon dont une cellule choisit un phénotype. Au lieu de cela, ils proposent la modélisation de la dynamique des cellules bactériennes dans un cadre générique de la théorie d'information, de sorte que la communication bactérienne devienne un exemple d'un modèle général de croissance avec échange d'information dans un scénario avec des ressources limitées.

En adoptant ce point de vue, les auteurs se concentrent sur les comportements émergents liés à l'échange d'informations entre deux espèces de bactéries à la suite d'une stratégie de couverture de risque (*bet-hedging*) dans un scénario avec des ressources limitées. Dans ce modèle, la consommation de ressources ainsi que la quantité d'informations environnementales (provenant de la même espèce et des autres espèces) dépendent de la densité.

Plus spécifiquement, le modèle considère deux espèces différentes de bactéries qui peuvent sentir (capter) des informations complémentaires sur leur environnement et ont la capacité de partager cette information avec d'autres espèces. Les deux espèces suivent une stratégie de couverture des risques, où les informations environnementales obtenues sont traduites en taux de croissance. Par conséquent, plus elles obtiennent des informations sur leur environnement, plus leur taux de croissance sera élevé. Ici, le but est d'étudier si les deux espèces coopèrent ou se comportent de manière antagoniste dans des scénarios où elles dépendent toutes les deux d'une ressource commune pour leur survie.

Pour ce faire, les auteurs considèrent un modèle minimal capable de capturer le comportement de communication d'une espèce. Ils proposent un environnement qui peut être dans l'un des quatre états également vraisemblables (c'est-à-dire, son entropie est de 2 bits) et que chaque espèce ne peut détecter qu'un seul des deux bits. De cette façon, les espèces dépendent les unes des autres pour éliminer (approximativement) leur incertitude environnementale, créant un intérêt mutuel pour leur survie. En outre, les auteurs supposent que chaque cellule individuelle peut mesurer son bit correspondant avec seulement 85% de précision.

Les résultats ont montré que les plus grandes populations peuvent potentiellement partager plus d'informations sur l'environnement que les plus petites, augmentant ainsi le taux de croissance à long terme des cellules. Ainsi, une espèce peut activement augmenter l'information sur l'environnement qu'elle pourrait percevoir à l'avenir, en partageant des informations avec les autres espèces, augmentant ainsi sa population. D'autre part, les populations plus importantes consomment plus de ressources, ce qui

affecte la survie de la population d'une espèce, et donc l'information environnementale acquise par les cellules de la population. Ce compromis (*trade-off*) a été analysé à travers un jeu, où deux espèces de cellules bactériennes en compétition pour les ressources ont la possibilité de partager toutes leurs informations environnementales avec les autres espèces.

Modèle de Noel : modèle de théorie de jeu microscopique, lorsque la signalisation est imparfaite (présence de bruit)

Noel et al. ont introduit l'application de la théorie des jeux pour comprendre la signalisation en temps réel bruitée et la dynamique comportementale qui en résulte dans des populations microscopiques telles que les bactéries ou d'autres cellules (Noel *et al.*, 2017b, 2017a). L'approche constitue un pont entre les domaines de la communication moléculaire et de la théorie des jeux microscopiques. La théorie des jeux microscopiques modélise les interactions au sein des populations de cellules et des microorganismes et entre celles-ci. L'intégration de ces deux champs offre des opportunités uniques pour comprendre et contrôler les populations microscopiques dont la propagation du signal est imparfaite (bruitée). Deux exemples, à savoir le quorum sensing des bactéries et la signalisation des cellules tumorales, sont présentés avec des jeux potentiels pour démontrer l'application de cette approche. Enfin, une étude de cas sur le partage des ressources bactériennes montre à quel point la signalisation bruitée peut modifier la distribution du comportement.

Modèle de Paarporn et al. : Modèle de théorie de jeux sous des contraintes d'incertitude

Paarporn et al. proposent un modèle en théorie des jeux qui décrit des situations dans lesquelles des individus en communication doivent coordonner leurs comportements dans des environnements instables et fluctuants (situations d'incertitudes) (Paarporn, Eksin and Weitz, 2018). Ces situations imprègnent les comportements collectifs dans des groupes d'organismes du règne animal allant des insectes sociaux aux colonies bactériennes. Le flux d'informations dans le modèle est particulièrement inspiré par le quorum sensing dans les populations bactériennes. Le modèle offre un aperçu de la manière dont la communication conduit à des actions collectives.

3.3.8 Aide à la décision dans une équipe d'agents mobiles surveillant un champ de mines

Sofge et Lawless (Sofge and Lawless, 2011) proposent une approche utilisant trois types de QS : QS bactérien, QS des abeilles et QS des fourmis pour les appliquer au problème de prise de décision impliquant plusieurs agents. Le problème consiste à concevoir un planificateur (système d'aide à la décision) décentralisé pour une équipe d'agents autonomes mobiles surveillant un champ contenant des mines terrestres enfouies. La

Figure 3.13 montre un exemple de capture d'écran d'une simulation où 10 agents mobiles (en bleu) effectuent une recherche pour 10 mines (en vert et rouge) dans une grille toroïdale de dimension 50x50.

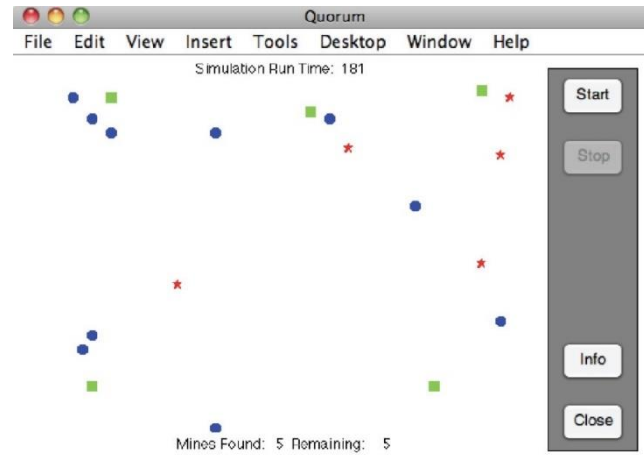


Figure 3.13 : Capture d'écran de la simulation Matlab du contrôleur basé sur QS montrant des agents (cercles bleus) recherchant pour mines dans une grille toroïdale 50x50. Il y a 10 mines sur la grille et 10 agents. Les mines cachées sont représentées par des étoiles rouges et les mines reconnues, par des carrés verts.

L'approche consiste à décomposer le problème en deux phases différentes. Chaque phase est caractérisée par une exécution parallèle des comportements d'agent, sans contrôle centralisé de l'équipe.

1. Première phase : la première phase est fondamentalement une recherche parallèle par les agents. Chaque agent doit être capable de réaliser une « évaluation » de l'environnement où il doit faire la « reconnaissance » des objets recherchés.
2. Deuxième phase : chaque agent doit disposer d'un mécanisme permettant de communiquer ou d'exprimer son évaluation ou sa reconnaissance. La reconnaissance fonctionne comme un mécanisme de vote (QS) chez les bactéries, tandis que l'évaluation fait partie du processus de recrutement d'insectes sociaux comme pour les fourmis et les abeilles.

Cette communication de l'évaluation est la clé d'une prise de décision collective. Chaque agent doit avoir la capacité de déclencher la décision du quorum (approche distribuée et totalement décentralisée). La décision du quorum doit être acceptée par chaque agent. Une fois que l'état de décision du quorum est accepté, l'agent peut rentrer dans un autre état, tel qu'une marche aléatoire ou une recherche, en fonction de la tâche.

Les résultats montrent que la stratégie de recherche basée sur Quorum sensing s'est avérée robuste aux variations de : la taille du terrain, de l'équipe, du nombre de mines, de la précision des capteurs et de la valeur du quorum.

Dans ce travail, le QS est présenté comme une méthode permettant de réaliser une collaboration et une prise de décision réparties, pour une équipe d'agents, pas comme une technique d'optimisation. Par conséquent, aucune comparaison directe des méthodes ACO (*Ant Colony Optimization*) et le QS n'a été effectuée dans ce travail. Les auteurs confirment qu'une solution basée sur ACO utilisant des traces de phéromone peut exister pour résoudre le même problème mais cela sort du cadre de l'approche proposée par les auteurs. Les expériences présentées visaient principalement à valider l'approche QS en tant que méthode permettant de réaliser une collaboration et une prise de décision réparties pour une équipe d'agents, ainsi que d'évaluer la robustesse de QS vis-à-vis des variations du domaine du problème et des ressources décrites.

3.3.9 Logic computing

Agrawal et al. proposent la réalisation de portes logiques de morphing (procédé numérique consistant à transformer progressivement une image en une autre.) dans un *repressilator* (un oscillateur génétique synthétique). Ce système utilise un mécanisme de rétroaction en boucle (mécanisme de retour) basé sur le quorum sensing (Agrawal, Kang and Sinha, 2014).

Les résultats ont montré que le système peut fonctionner comme des portes logiques robustes. En outre, le système a la capacité de se transformer en opérations logiques. Par ailleurs, il a été démontré aussi que le système produit différentes portes logiques en parallèle.

D'autres travaux de *logic computing* inspirés du quorum sensing ont été proposés. Hellen et al. ont réalisé également une implémentation électronique d'un *repressilator* avec un système de rétroaction QS (Hellen *et al.*, 2013). Par ailleurs, Hu et al. ont proposé la programmation de la porte AND à base de quorum sensing dans la proto bactérie *Shewanella oneidensis* (Hu *et al.*, 2015).

3.3.10 Nanomachine computing

Wiedermann a présenté un système de nanomachines dans lequel le contrôle des actions des nanomachines est effectuée via un mécanisme de quorum sensing, c'est-à-dire en prenant des décisions collectives basées sur la densité de population des nanomachines (Wiedermann, 2011).

Dans ce modèle, les nanomachines sont des automates autoreproducteurs d'une taille nanométrique qui communiquent sans-fil. Leur mécanisme d'échange d'informations sans-fil est basé sur la communication moléculaire. A cet effet, chaque machine est équipée d'un mécanisme d'entrée/sortie constitué de capteurs détectant la présence de molécules de signalisation, et d'émetteurs permettant la sécrétion de molécules de signalisation. En outre, il existe des temporisateurs, un générateur de bits aléatoires, un

appareil d'autoreproduction et un mécanisme de calcul. A l'exception du mécanisme de calcul, toutes les parties mentionnées ci-dessus, ne font pas partie du modèle de Wiedermann présenté dans (Wiedermann, 2011). Elles représentent seulement une possible réalisation de ses nanomachines. La partie de calcul d'une nanomachine est modélisés par un automate à états-finis.

Les nanomachines flottent dans un environnement renfermé rempli d'une solution saturée par divers types de molécules qui peuvent être détectées et produites par les nanomachines. Ensuite, un mécanisme de quorum sensing est utilisé pour coordonner les actions des automates en leur permettant de prendre des décisions collectives basées sur leurs densités. Cette densité est déduite de la concentration de molécules de signalisation produites et détectées par des automates individuels. Le résultat principal de ce travail était de prouver l'universalité computationnelle probabiliste des populations de nanomachines.

Il est important de noter que le Quorum sensing décrit dans la biologie cellulaire parle d'atteindre « un certain seuil » de concentration de molécules de signalisation pouvant déclencher une réponse collective. Il semble que l'atteinte d'un certain seuil concentration -« non maximale » comme dans le cas de ce travail - ne peut garantir que le signal atteindra toutes les nanomachines. Basée sur cette observation, l'auteur affirme qu'il existe peut-être d'autres algorithmes probabilistes qui peuvent effectuer un calcul universel basé sur quorum sensing avec un seuil inférieur à celui de leur cas. L'investigation de telles approches est le sujet de la recherche actuelle des auteurs.

3.3.11 Simulation

Les modèles de simulation en vie artificielle basés quorum sensing (Forrest & Jones, 1993; Ouannes, Djedi, Duthen, & Luga, 2016; Wei, Walsh, Cazan, & Marculescu, 2015) ont pour but la compréhension des interactions complexes de tels système et ce pour de multiples raisons telles que : la conception des systèmes artificiels capables de comportements autonomes robustes, évolutifs et auto-organisés avec des éventuelles capacités d'auto-réparation. Un autre objectif serait aussi de reproduire ces mécanismes dans des créatures artificielles pour peupler des mondes virtuels ou pour les imprimer avec des techniques d'impression 3D.

Ouannes et al. ont proposé la simulation du QS (Ouannes et al., 2016) au sein de leur modèle d'écosystème bactérien (Ouannes, Djedi, Luga, & Duthen, 2014) présenté en Section 2.3.3 (Simulation du processus chimiotactique au sein d'un écosystème bactérien). L'intégration de quorum sensing avec la simulation du processus chimiotactique bactérien a pour objectif d'aider la population à « coordonner son comportement de groupe » (group behavior) pour former des structures (shape formation) (voir Figure 3.14). L'objectif est d'explorer l'émergence de comportements multicellulaires.

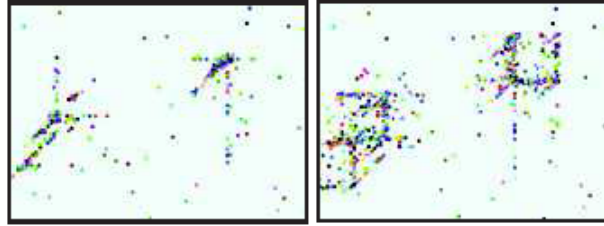


Figure 3.14 : Morphologies obtenues par groupes de bactéries en utilisant le QS dans l'écosystème bactérien. (a) début de simulation. (b) fin de simulation.

Pour simuler la communication entre bactéries dans leur écosystème, les auteurs proposent « un algorithme de QS » couplé avec un modèle d'EDO (Equations Différentielles Ordinaire) de la manière suivante :

- Le modèle ODE décrit la manière dont les composants du réseau moléculaire du QS évoluent dans le temps (calcul du taux de production de chaque composant).
- L'algorithme du QS utilise une variable globale pour contrôler la densité cellulaire. Ensuite, il utilise cette information pour gérer un certain nombre d'actions telle que : l'activation du réseau moléculaire du QS (seulement le calcul du taux de production des deux composantes du QS : l'autoinducteur et le gène récepteur de l'autoinducteur), l'incrémentation du taux de croissance, l'activation du complexe responsable de la régulation du QS, le déclenchement de la division cellulaire, etc.

Nous reprochons à ce modèle la centralisation du contrôle de toutes les actions cellulaires devant être déclenchées de façon autonome par les cellules elles-mêmes.

Par ailleurs, les modèles de simulation en vie artificielle incluent également les écosystèmes artificiels d'Avida (Beckmann and Mckinley, 2009) et le LCM-QS présentés précédemment dans cet état de l'art. Les modèles de simulation incluent aussi les modèles de biologie computationnelle (Williams *et al.*, 2008; Melke *et al.*, 2010). Le point fort de ces modèles est qu'ils représentent une référence pour la compréhension de mécanismes proche du fonctionnement réel du phénomène étudié. On parle ici de *plausibilité* biologique qui n'est pas forcément requise dans les modèles de simulation de vie artificielle. Les modèles de biologie computationnelle utilisent généralement des simulations mathématiques basées sur des équations différentielles, pertinents pour modéliser d'une façon continue l'évolution des processus naturels dans le temps. Les modèles de vie artificielle quant à eux visent aussi à simuler le quorum sensing mais en utilisant plusieurs techniques informatiques telles que les approches à base d'agents, les réseaux de régulation artificiels, les réseaux booléens aléatoires, la chimie artificielle, etc. Cependant cela n'exclue pas la combinaison de ces techniques avec des équations différentielles.

3.3.12 Autres modèles

Nadell et al. ont simulé des compétitions évolutives par paires visant à étudier la production de substances polymères extracellulaires (EPS) utilisées dans la formation de biofilm (Nadell *et al.*, 2008). Plus récemment Ruz et al. ont proposé un modèle de réseaux booléens aléatoires basé Quorum sensing (Ruz, Zúñiga and Goles, 2018)

Par ailleurs, le quorum sensing a été identifié comme candidat prometteur pour un contrôle précis des écosystèmes microbiens modifiés (*engineered microbial ecosystems*), en raison de sa grande diversité et de son utilité en biologie synthétique (Davis, Muller and Haynes, 2015). Par conséquent plusieurs travaux ont été développés dans ce sens, nous pouvons citer : un modèle de modules de communication Quorum Sensing pour consortiums microbiens (Scott and Hasty, 2016), quorum sensing synthétique dans des colonies modèles de microcapsules (Shum and Balazs, 2017) et des systèmes quorum sensing modifiés orthogonaux (Tekel *et al.*, 2019).

3.4 Synthèse

Le mécanisme de quorum sensing a dû apparaître très tôt sur terre il y a environ 3 milliards d'années, il n'est donc pas étonnant qu'on le retrouve à différents niveaux au sein de nombreux êtres vivants.

On a pu voir à travers la section précédente que ce système de communication a un potentiel d'utilisation dans un grand nombre de domaines. Le tableau présente une synthèse des modèles de vie artificielle basés QS qui ont été présentés dans cet état de l'art en mettant l'accent sur l'objectif, le mécanisme mis en œuvre, les points forts et les points faibles de chaque modèle.

	But	Mécanismes mises en œuvre	Points forts	Points faibles
Avida	Montrer que les organismes digitaux de l'écosystème d'Avida sont capables d'exhiber le QS.	Algorithme évolutionniste	Le seuil de densité du QS n'était pas spécifié a priori, mais trouvé par évolution.	Ne permet pas la compréhension des mécanismes complexes du QS. Le QS est le résultat trouvé par le système.
LCM-QS	Intégrer le QS dans le LCM afin d'aider les bactéries à collaborer pour trouver la concentration optimale en nutriment	Approche multiagent basé sur le schéma Agent-Environnement-Règles	- Accélère le taux de convergence	Modèle de simulation assez complet (chimiotaxie, QS, reproduction, élimination, migration) mais qui n'est utilisé que dans seul processus d'optimisation bactérienne : la recherche de nourriture

<p>Membrane computing</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Capturer certains aspects du QS, autres que ceux montrés par les équations différentielles. – Offrir de nouvelles perspectives sur les mécanismes de coordination d'agents distribués simples en utilisant des grammaires. 	<p>P-system : grammaire formelle, comme approche générative au lieu des équations différentielles</p>	<p>Universalité computationnelle permettant la résolution des problèmes NP complet</p>	<p>La division cellulaire n'est pas le résultat d'un processus de croissance. Elle est programmée en fonction de l'horloge globale de l'algorithme utilisé.</p>
<p>Dynamic clustering</p>	<p>Développer un algorithme de clustering</p>	<p>Règles inspiré du QS</p>	<p>Résultats validés sur plusieurs applications, y compris les jeux de données de benchmarks synthétiques et réels.</p>	<p>Applications sur des données variables dans le temps comme les localisations d'essaims de robots présentés comme défi qui n'a pas été relevé par le modèle.</p>
<p>Robotique : robots humanoïdes, Nanot robots, essaim de robots</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Recherche d'un chemin optimal dans un problème de navigation, – Synchronisation de plusieurs robots humanoïdes devant réaliser une chorégraphie – Coordination de groupe de nos nano-robots devant effectuer la recherche collective de cible (Chandrasekaran and Hougen, 2006), – Contrôle de population de biorobots devant libérer des médicaments dans des zones cancéreuses – Implantation dans des robots fabriqués à partir d'ADN 	<p>Différentes techniques, p.ex. : modèle de réseau distribué (<i>fully connected network</i>) pour faire la synchronisation.</p>	<p>De bons résultats en ce qui concerne les problèmes d'optimisation et de synchronisation</p>	<p>Pas de comparaison avec d'autres méthodes d'optimisation/synchronisation de robots.</p>

Théorie de jeu	<ul style="list-style-type: none"> – Donner des solutions dans des environnements avec contraintes spécifiques. 	Règles de jeu inspirées du QS.	Solutions efficaces pour satisfaire des contraintes spécifiques : sous contrainte de <i>synchronisation temporelle</i> (Psarras and Karafyllidis, 2015), <i>dans le contexte de ressources limités</i> (Burgos and Polani, 2016), quand la signalisation est imparfaite (Noel <i>et al.</i> , 2017b, 2017a) ou dans le contexte d'incertitude (Paarporn, Eksin and Weitz, 2018).	Des simplifications trop fortes du QS ne permettant pas la compréhension des mécanismes sous-jacents ni de tirer profit de tous les avantages du QS.
Aide à la décision	<ul style="list-style-type: none"> – Proposer un paradigme de QS pour développer méthode d'optimisation pour une équipe d'agents mobiles autonomes surveillant un champ contenant des mines. 	méthode basée QS permettant de réaliser une collaboration et une prise de décision répartie	<ul style="list-style-type: none"> – Valider l'approche QS en tant que méthode permettant de réaliser une collaboration et une prise de décision réparties. – Analyser la robustesse de QS vis-à-vis des variations du domaine du problème et des ressources décrites. 	Aucune comparaison directe avec des méthodes ACO (Ant Colony Optimization) n'a été effectuée.
Logic computing	<ul style="list-style-type: none"> – La réalisation de portes logiques 	Programmation	Robustesse	Des fois ces modèles ne vont pas jusqu'à l'implémentation électronique (réalisation physique).
Nanomachine	<ul style="list-style-type: none"> – Des nanomachines pouvant prendre des décisions collectives basées sur la densité de population 	Automates à états-finis	Universalité computationnelle probabiliste.	Concentration maximale d'autoinducer au lieu d'une concentration non-prédéfinie et pas forcément maximale, comme convenu dans le QS.
Simulation	<ul style="list-style-type: none"> – Faire des modèles numériques du QS permettant – Compréhension des interactions complexes du phénomène. – Explorer l'émergence de comportements multicellulaires, ... 	ODE, techniques de modélisation informatiques	Conception des systèmes artificiels capable de comportements autonomes robustes, évolutifs et auto-organisés	Trouver le bon compromis entre simplification et cohérence. Nécessite des bons prérequis en biologie.

Tableau 1 : Synthèse des travaux de vie artificielle basées Quorum sensing bactérien.

La section suivante présentera un essai de classification du quorum sensing bactérien par rapport aux méthodes informatiques.

3.5 Essai de classification et de comparaison

Il convient après l'établissement de cet état de l'art de positionner le mécanisme de QS.

Doit-on le considérer comme une méthode d'optimisation ? Comme un système multiagent (SMA) car basé sur les comportements distincts ? Comme un processus d'aide et prise de décision ? Ou serait-il équivalent aux processus de contamination. Les sous sections suivantes tentent de répondre à ces questions.

QS versus techniques d'optimisations ACO (Ant colony optimisation)

Bien que le QS soit proche des techniques de simulation du comportement social d'insectes tels que les fourmis, il repose sur des mécanismes différents de ceux employés par d'autres algorithmes d'intelligence artificielle tels que ACO (*Ant Colony Optimization*).

Ant Colony Optimization (ACO) est un domaine dynamique de la recherche en intelligence artificielle basé sur la modélisation des paradigmes comportementaux des insectes sociaux et sur leur application à des groupes de systèmes artificiels autonomes. L'ACO a été proposé par Dorigo (Dorigo, 1992) comme une métaheuristique de recherche pour trouver un chemin optimal dans un graphe, et a engendré une classe d'algorithmes heuristiques pour effectuer des tâches d'optimisation.

Les algorithmes ACO sont considérés comme des méthodes SLS (*Stochastic Local Research*¹⁴) basées-population (*population-based method*) (Hoos and Stützle, 2005). En vie artificielle le QS est principalement une méthode basée-individu (*individual-based methods*) (DeAngelis and Gross, 1992, 2018) appelées aussi méthodes ascendantes. Mais il convient de noter qu'en mathématique, il existe des modèles de QS basées population. Ces modèles ne travaillant pas sur les cellules individuelles, proposent un ensemble d'équations mathématiques décrivant l'évolution d'un nombre n , représentant la taille d'une population soumise au QS.

Par ailleurs, les algorithmes ACO peuvent être aussi considérés comme une sous-classe des méthodes stigmergiques¹⁵ (Bonabeau, Dorigo and Theraulaz, 1999) dans lesquelles les agents ne communiquent pas directement les uns avec les autres mais utilisent la communication indirecte *via* l'environnement. Les principales caractéristiques des algorithmes ACO incluent l'utilisation de phéromones pour créer des chemins le long

¹⁴ La recherche locale stochastique SLS est une approche largement utilisée pour résoudre les problèmes d'optimisation combinatoire difficiles.

¹⁵ La stigmergie est un mécanisme de coordination indirecte entre les agents.

desquels les fourmis (ou agents) se déplacent, ainsi que des processus de renforcement et d'affaiblissement de ces chemins.

QS peut être considéré comme une méthode stigmergique, mais ce n'est pas un algorithme ACO car il n'utilise pas de phéromones, il n'adapte pas les chemins des agents pour améliorer progressivement ses solutions. QS se concentre sur la collaboration émergente pour atteindre un objectif collectif. En tant que tel, il serait plus approprié de classer QS en tant que **méthode de collaboration multiagent distribuée plutôt qu'en tant que technique d'optimisation** (Sofge and Lawless, 2011).

Toutefois en biologie, cette méthode de collaboration permet d'optimiser plusieurs comportements relatifs à l'utilisation des ressources et à la régulation de la production d'énergie, améliorant la survie. Nous pensons donc qu'il convient de classer le QS comme méthode de collaboration et **d'optimisation** multiagents. En d'autres termes, le QS est un mécanisme de coordination d'agents distribué simple permettant l'optimisation.

	Ant Colony Optimisation (ACO)	Quorum sensing
Technique de simulation du comportement social d'insectes	OUI	OUI
Individual/population-based method	Population-based method	Individual-based method
Méthode stigmergique	OUI	OUI
Comportement de suivi des traces basé sur les phéromones.	OUI	NON
Technique qui adapte les chemins des agents pour améliorer progressivement leurs solutions.	OUI	NON, QS se concentre sur la collaboration émergente pour atteindre un objectif collectif.

Tableau 2 : QS versus Ant Colony Optimisation (ACO) : principales différences.

QS versus systèmes d'aide à la décision (processus de prise de décision répartie)

Dans les travaux sur les systèmes de prise de décision basé-QS (présentés en Section 3.3.8), le QS est décrit comme une méthode permettant de réaliser une prise de décision réparties, pour une équipe d'agents, pas comme une technique d'optimisation.

Le QS peut être donc considéré comme une simple forme de vote, mais il diffère du vote tel qu'il est pratiqué dans les systèmes décisionnels et les organisations humaines. En effet aucun décompte global des votes n'est requis, les agents impliqués sont spatialisés et sont nécessairement mobiles. La décision est déclenchée lorsque le quorum requis est atteint, i.e. lorsque le seuil de densité est dépassé.

Sofge et Lawless ont conclu que le QS est une méthode/un processus de prise-de-décision distribuée et décentralisée (Sofge and Lawless, 2011). Plus récemment, Paarporn et al.

soutiennent également cette classification et stipule que le Quorum sensing est un système de prise de décision collective (Paarporn, Eksin and Weitz, 2018).

QS versus méthode de coordination temps-réel

Noel et al. considère le QS des bactéries comme un mécanisme commun pour la coordination locale en temps-réel (Noel *et al.*, 2017b). Autrement dit, le Quorum sensing est une méthode dynamique comportementale en temps-réel.

QS versus processus de contamination

Nous pensons que le QS n'est pas un processus de contamination ou pas seulement, car il englobe plusieurs mécanismes y compris un processus de contamination. En effet, le QS peut donner les mêmes résultats que des processus de contamination mais l'inverse n'est pas assuré. Par exemple, la bioluminescence peut être générée par un processus de contamination, mais dans ce cas le mécanisme n'inclue pas la régulation de l'énergie ou l'optimisation de ressources qui sont des mécanismes essentiels assurés par le QS.

Nous pensons que les processus de contamination conviennent dans les systèmes tendant à diffuser un message, une connaissance commune (*a common knowledge*) au sein d'une population. Cependant ils ne peuvent pas être utilisés pour une communication bidirectionnelle ou dans la conception d'une topologie de réseau de communication auto-adaptative (qui est l'objectif ultime de nos travaux). Cette comparaison entre Quorum sensing et processus de contamination sera approfondie lors de la discussion des résultats du modèle proposé

3.6 Conclusion

Ce chapitre présente les fondements biologiques du quorum sensing et un état de l'art original sur les modèles de vie artificielle associés. Nous avons souligné l'aspect pluridisciplinaire que requiert son étude si l'on souhaite en avoir une vision multiple au sens des systèmes complexes.

Nous avons aussi introduit un essai de classification de ce système de communication pour le situer par rapport aux techniques informatiques telles que : les techniques d'optimisation, les systèmes d'aide à la décision ou les processus de contamination. Notre étude globale sur ces systèmes nous permet de le considérer comme une méthode de collaboration multiagent distribuée permettant l'optimisation de ressources. Cette constatation vient de consolider notre démarche consistant à utiliser le Quorum sensing comme base pour la proposition d'un modèle global de coordination d'entités. Les détails de notre approche feront l'objet du chapitre suivant.

Chapitre 4 : Un modèle multi-agent computationnel du Quorum sensing pour l'émergence des réseaux sans-fils artificiels auto-organisés

"Créer n'est pas un jeu quelque peu frivole. Le créateur s'est engagé dans une aventure effrayante qui est d'assumer soi-même jusqu'au bout les périls risqués par ses créatures."
Jean Genet.

Ce chapitre présente les objectifs ainsi que l'architecture et la formalisation de notre proposition. Nous voulions explorer les approches unicellulaires en vie artificielle relatives à la simulation de ces organismes car il existe relativement peu de travaux dans ce cadre et pourtant ce mécanisme a sûrement été à la base de sauts évolutifs dans l'accroissement de la complexité du vivant.

L'intérêt croissant et interdisciplinaire que suscite ce système de communication bactérien a en outre fortement encouragé notre démarche, et nous a conduit à la conception d'une approche ascendante à base d'agents computationnels et à son implantation pour le développement de réseaux sans fils artificiels. Cette approche a fait l'objet de publication dans deux revues internationales : (Djezzar *et al.*, 2019a), (Djezzar *et al.*, 2019b).

4.1 Objectifs

Dans le but de proposer un modèle global de coordination d'entités basé sur le Quorum sensing bactérien, nous proposons d'établir un parallèle (voir Figure 4.1) entre les réseaux de communication sans-fils et des cellules bactériennes communiquant via des molécules de signalisation. A cette fin nous nous fixons les objectifs suivants :

- Proposer un modèle multi-agent computationnel des dynamiques cellulaires incluant des processus biologique clefs notamment : un modèle de **croissance**, un modèle de **métabolisme**, un modèle de **communication** et un modèle de **bioluminescence**.
- Le modèle de métabolisme doit servir de base pour des réseaux auto-suffisants en énergie. Ce modèle de métabolisme doit permettre la **régulation** et l'**optimisation** d'énergie dans ces réseaux.
- Le modèle de bioluminescence doit servir comme base pour la conception coopérative, des réseaux sans fils, **n'utilisant pas les données de localisation** lors de la conception de la topologie, optimisant ainsi les ressources du réseau.
- La conception du modèle de réseaux doit être évolutive et autorégulée dans lequel les règles régissant la formation du réseau sont liées à la dynamique de ses composants, sans **aucun contrôle centralisé**.
- Présenter un système autoréparable **tolérant aux fautes** : dans le cas par exemple de mort cellulaire (panne d'un nœud).

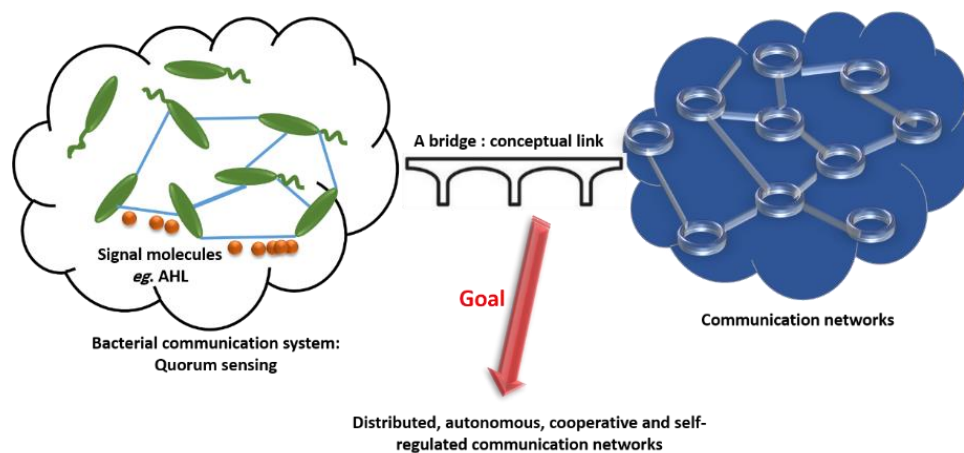


Figure 4.1 : Objectif du modèle.

4.2 Architecture du modèle

L'architecture de notre modèle est conçue sur deux niveaux d'abstraction : un modèle de réseau sans fil artificiel (niveau d'abstraction 2) construit sur la base d'un modèle de

dynamiques cellulaires (niveau d'abstraction 1) implémenté dans un système multi-agent computationnel. La

Figure 4.2 représente l'architecture générale du modèle. Les deux niveaux d'abstraction seront détaillés successivement dans la Section 4.3 et La Section 4.4.

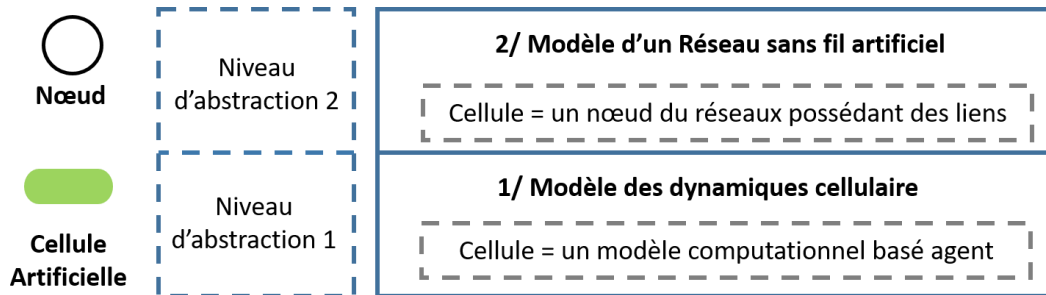


Figure 4.2 : Architecture du modèle.

4.3 Modèle des dynamiques cellulaire : modèle multiagent computationnel

Dans notre modèle, une cellule bactérienne artificielle est un agent réactif qui encapsule les dynamiques cellulaires illustrées par la Figure 4.3. Le modèle des dynamiques cellulaires est un modèle computationnel basé-agent qui combine une approche multiagent ascendante avec des équations différentielles ordinaires (EDO). Les EDOs représentent des abstractions des mécanismes intracellulaires et permettent de simuler les dynamiques cellulaires dans le temps. Les dynamiques cellulaires que nous simulons sont : la cinétique de croissance, le quorum sensing, le métabolisme et la bioluminescence. Le modèle des dynamiques cellulaires est exécuté de manière autonome par chaque agent (cellule). Chaque agent est contrôlé par un **réseau de régulation génétique (GRN)** basé sur un système de QS à Gram négatif (le paradigme LuxI/LuxR détaillé en section 4.3.1). Le circuit génétique basé-QS est utilisé pour coordonner les communications cellulaires de chaque cellule (agent bactérien) avec les autres agents présents dans l'environnement.

Dans notre modèle, les cellules bactériennes (agents) évoluent dans un environnement 2D. Chaque cellule a la capacité de :

- détecter et d'absorber les substrats ainsi que l'auto-inducteur en utilisant les taux d'absorption correspondants,
- agir sur son environnement en produisant des molécules de signalisation,
- croître,
- se diviser
- et mourir.

Les cellules possèdent également un circuit de régulation génétique basé sur le QS leur permettant de coordonner leur communication moléculaire avec les autres cellules. Elles sont capables de synthétiser la lumière via notre modèle de bioluminescence proposé, tout en produisant leur propre énergie *via* un modèle proposé de métabolisme.

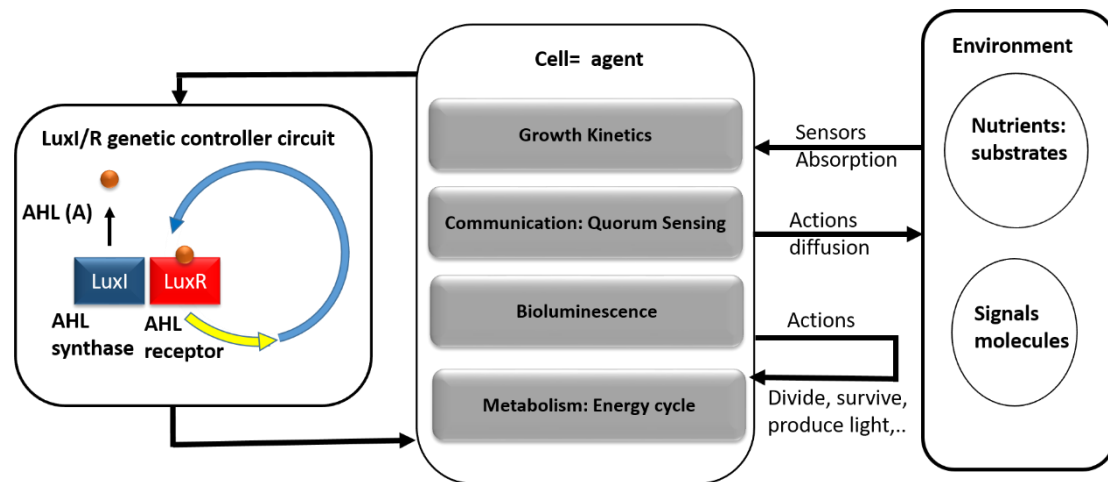


Figure 4.3 : Modèle de dynamique cellulaire : un modèle basé agent utilisant un circuit génétique de QS pour contrôler les communications cellulaires. Les cellules (agents) bactériennes évoluent dans un environnement 2D. Chaque cellule a la capacité de détecter et d'absorber les substrats et les molécules de signalisation i.e. les auto-inducteurs (en utilisant les taux d'absorption correspondants), d'agir sur son environnement en produisant des molécules de signalisation, de croître, se diviser et mourir. Les cellules possèdent également un circuit de régulation génétique basé Quorum sensing qui grâce à deux enzymes LuxI et LuxR, leur permet de coordonner leur communication moléculaire avec d'autres cellules. En plus, les cellules sont capables de synthétiser de la lumière via notre modèle proposé de bioluminescence, tout en produisant leur propre énergie en utilisant un modèle proposé de métabolisme.

4.3.1 Quorum sensing : Modèle de communication intercellulaire

Pour simuler les communications intercellulaires dans des communautés microbiennes hétérogènes, nous utilisons un paradigme de communication générique de quorum sensing, le *LuxI/LuxR*, utilisé par plus de 30 espèces de bactéries à Gram négatif (Bassler, 1999). Tous les systèmes *LuxI/LuxR* (ou plus brièvement *LuxI/R*) sont induits par des autoinducteurs, tels que l'Homosérine Lactone Acylée (**AHL**).

Typiquement, le paradigme de communication *LuxI/LuxR* implique que la molécule d'autoinducteur (AHL) soit synthétisée par la synthase *luxI* et ses homologues. *LuxR* est quant à elle un récepteur capable de se lier aux molécules *AHL*. Le produit de cette liaison forme un complexe, le *LuxR – AHL* qui a pour rôle d'activer la transcription de l'*opéron* (gènes contigus) correspondant.

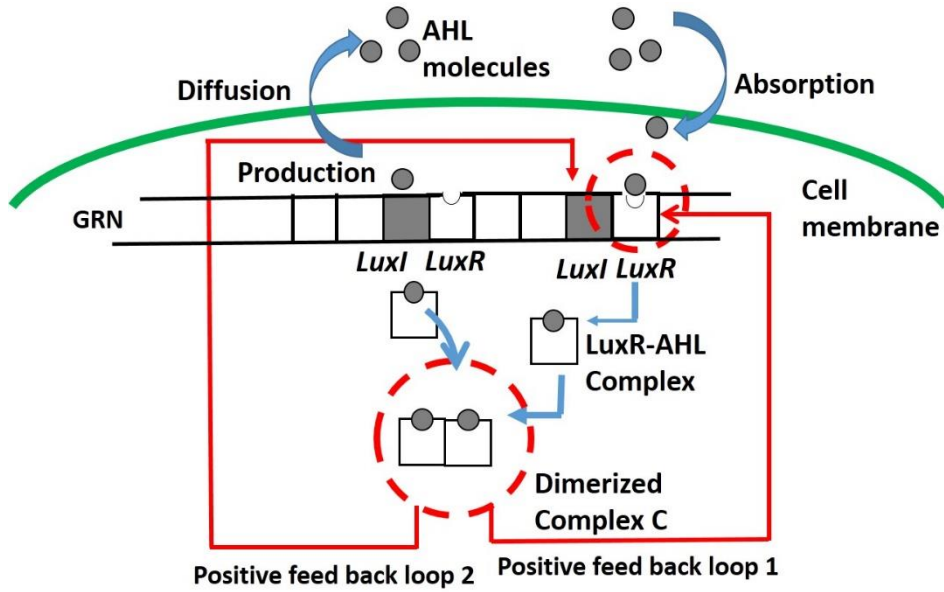


Figure 4.4: Dynamiques de régulation génétique par quorum sensing de type LuxI/LuxR. Le paradigme LuxI / LuxR consiste en deux protéines : LuxI produit les molécules d'autoinducteur (AHL) et LuxR est responsable de la détection de ces molécules. Lorsque l'AHL se lie au récepteur LuxR, un complexe LuxR-AHL est alors créé. Le complexe dimérisé composé de deux molécules de complexe LuxR-AHL active deux choses : 1) la transcription de LuxI (boucle de rétroaction positive 1) et 2) la transcription de LuxR (boucle de rétroaction positive 2), ce qui entraîne la production de plus de AHL et de récepteurs LuxR. À haute densité cellulaire, le processus conduit à l'activation de gènes spécifiques du génome, tels que les gènes de luminescence.

Dans notre modèle, le réseau de régulation génétique d'une cellule bactérienne artificielle (agent réactif) s'appuie sur le modèle empirique basé sur les équations différentielles ordinaires (EDO) proposées par (Williams et al., 2008; Melke et al., 2010). Ce modèle utilise deux boucles de rétroaction positives comme illustré dans la Figure 4.4. Explicitement, l'autoinducteur AHL (A) et le récepteur LuxR (R) forment un complexe dimère (C). Le complexe dimère (C) régule, d'un côté, l'expression des gènes *LuxI* favorisant ainsi l'expression davantage de AHL (boucle rétroactive numéro 1). D'un autre côté, le complexe dimère (C) régule l'expression des gènes *luxR* ce qui permet de produire davantage de récepteurs *luxR* (boucle rétroactive numéro 2). Les équations suivantes décrivent la dynamique moléculaire de ce circuit génétique :

$$\frac{d[A]}{dt} = C_A + \frac{k_A[C]}{K_A + [C]} - k_0[A] - k_1[R][A] + k_2[RA] - p_e[A] + p_a[A_e] \quad (1)$$

$$\frac{d[R]}{dt} = C_R + \frac{k_R[C]}{K_R + [C]} - k_3[R] - k_1[R][A] + k_2[RA] \quad (2)$$

$$\frac{d[RA]}{dt} = k_1[R][A] - k_2[RA] - 2k_4[RA]^2 + 2k_5[C] \quad (3)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_4[RA]^2 - k_5[C] \quad (4)$$

$$\frac{d[A_e]}{dt} = \sum_{bact} (p_e[A] - p_a[A_e]) + D \nabla^2[A_e], \quad (5)$$

où la notation $[X]$ représente la concentration d'une molécule particulière X . C_A et C_R représentent respectivement le niveau de transcription basal de A et R . RA est le complexe $LuxR - AHL$. A_e est la concentration extracellulaire de A détectée à partir de l'environnement. Finalement, p_e , respectivement p_a , sont les taux d'émission (d'absorption) de A , respectivement A_e . Les valeurs des paramètres constants sont listées dans le Tableau 9 de l'Annexe.

Explicitement, le processus implique que les cellules bactériennes libèrent les molécules diffusibles (A). Les cellules répondent à l'absorption des molécules A en produisant plus de molécules A . A faible densité cellulaire, les cellules ne produisent qu'un niveau basal de A (C_A), il n'y a donc qu'une faible concentration dans l'environnement. Lorsque la densité cellulaire commencera à augmenter, les niveaux de A seront plus élevés, ce qui provoquera l'activation de gènes spécifiques dans le génome comme les gènes de la bioluminescence. Il existe des gènes spécifiques pour chaque phénotype spécifique : bioluminescence, biofilm, etc.

4.3.2 Cinétique de croissance et division cellulaire

Dans notre modèle, la croissance bactérienne recouvre deux aspects : la croissance de la cellule bactérienne exprimée par : 1) la croissance du volume ou de la masse et 2) la **division** cellulaire qui sert à générer la population de cellules.

Cinétique de croissance

La croissance cellulaire est la première réponse des cellules viables aux substrats et aux nutriments. Pour simplification, nous utilisons le modèle de croissance dépendant du substrat de Monod (Monod, 1949). Nous optons pour ce choix car il est généralement observé que les taux de consommation de substrat et d'énergie (ATP) sont plus élevés dans des conditions suffisantes de présence de substrat que dans des conditions de limitation du substrat (Zeng and Deckwer, 1995).

Explicitement, dans le modèle de Monod, le taux de croissance spécifique (μ) d'une biomasse bactérienne (X) dépend de la concentration du substrat (S). L'équation est donnée par :

$$\mu = \mu_{max} \cdot \frac{S}{S + K_S} \quad (6)$$

Où μ_{max} représente le taux de croissance maximum, et k_s l'affinité du substrat, en d'autres termes : la valeur de S lorsque $\mu/\mu_{max} = 0.5$. Ces deux paramètres sont supposés être constants mais dépendent des contraintes et des conditions environnementales. En utilisant le taux de croissance spécifique (μ), $d[X]/dt$ est calculé comme suit :

$$\frac{d[X]}{dt} = X \cdot \mu \quad (7)$$

Pour calculer le taux spécifique de l'énergie (q_{ATP}) nécessaire à la croissance cellulaire, Monod introduit l'équation. 8 utilisant le coefficient de rendement ($Y_{X/ATP}$). Dans le modèle original, ce paramètre est supposé être constant et représente la masse cellulaire synthétisée (X) par unité d'énergie générée (ATP). L'équation est donnée par :

$$q_{ATP} = \frac{\mu}{Y_{X/ATP}} \quad (8)$$

Nous notons que la consommation d'énergie (ATP) due à la croissance cellulaire est soustraite de l'énergie totale de la cellule. Ceci est décrit plus précisément dans la section 4.3.4 détaillant le modèle du métabolisme cellulaire.

Division cellulaire

Les cellules proches de la source des substrats (nutriments) sont capables de les détecter et de les absorber. Au fur et à mesure qu'une cellule absorbe les substrats, elle grandit en utilisant l'équation Eq.6 jusqu'à ce qu'elle double sa masse cellulaire, à ce stade elle se divise. Lorsque la cellule se divise, elle donne naissance à deux cellules filles ayant presque la même taille, mais avec un peu de stochasticité. Lorsqu'une nouvelle cellule est créée, elle pousse les cellules adjacentes pour se créer une place dans l'environnement. L'une des cellules est choisie arbitrairement pour être la cellule mère et l'autre la fille. Le programme exécuté sur la cellule parent est copié et la copie est associée à la cellule fille. Après n divisions, il y a 2^n copies indépendantes du programme dans les 2^n cellules évoluant en parallèle dans l'environnement. La Figure 4.5 illustre le processus d'absorption de substrat qui permet la croissance de la masse cellulaire et finit par la division en deux cellules.

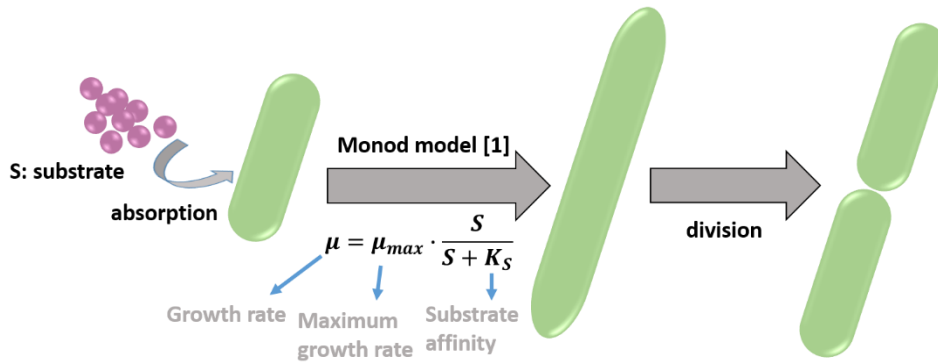
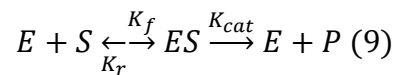


Figure 4.5 : Cinétique de croissance et division cellulaire.

4.3.3 Bioluminescence : modèle de bioluminescence

En général, la bioluminescence appelée aussi photogénèse ou luminescence représente la production et l'émission de lumière par un organisme vivant résultant d'une réaction chimique. Cette réaction chimique est catalysée par la *luciférase* et des enzymes apparentées. La luciférase est une enzyme protéique qui transforme un substrat producteur de lumière appelé luciférine en lumière. Le processus nécessite la présence d'autres substances, comme l'oxygène et l'adénosine triphosphate (*ATP*).

Pour simplification, dans notre modèle, l'oxygène est supposé exister en abondance dans l'environnement. Par conséquent, la réaction enzymatique peut être écrite sous la forme d'une réaction biomoléculaire impliquant une enzyme (*E*), se liant à un substrat (*S*) pour former un complexe (*ES*), qui à son tour libère un produit (*P*) régénérant ainsi l'enzyme original. Cela peut être représenté par la réaction suivante :



où k_f est le taux à terme, k_r est le taux inverse et K_{cat} est le taux catalytique. En appliquant des contraintes de conservation des matériaux et en supposant que la concentration en enzymes est très faible par rapport à la concentration en métabolites, l'équation décrivant cette réaction est résolue à :

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{K_{cat}[E][S]}{\frac{K_r + K_{cat}}{K_f} + [S]} \quad (10)$$

En posant : $K_L = \frac{K_r + K_{cat}}{K_f}$ et $P_{max} = K_{cat}[E]$, on obtient l'équation de Michaelis – Menten:

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{P_{max}[S]}{K_L + [S]} \quad (11)$$

où P_{max} représente la vitesse de production maximale et K_L la concentration de S à laquelle P est à moitié du maximum (quand la vitesse de la réaction est égale à la moitié du maximum).

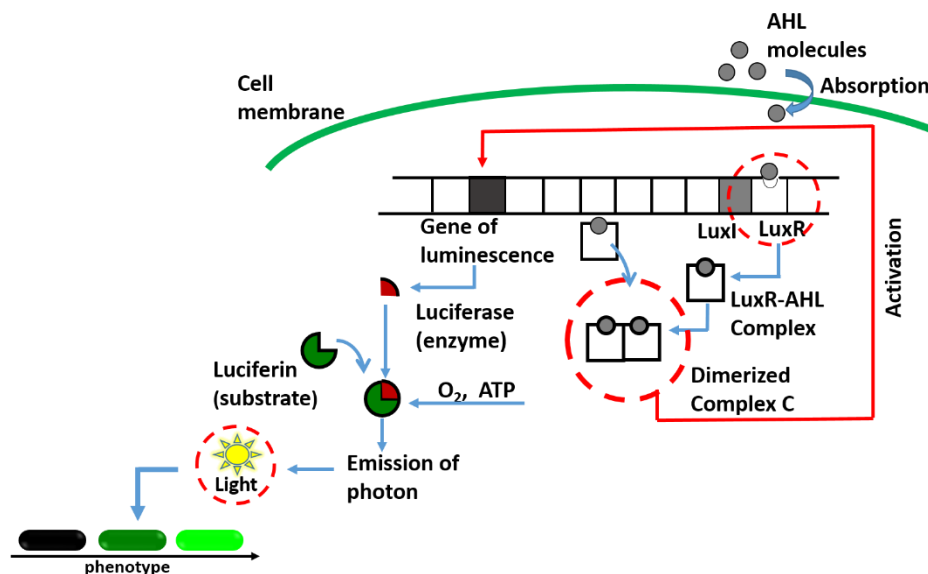


Figure 4.6: La production de la lumière régulée par le paradigme QS *luxI/luxR*. A haute densité cellulaire, le processus de régulation mène à l'activation de gènes spécifiques dans le génome tels que les gènes de luminescence : l'opéron *lux*. Le *lux* opéron est responsable du codage et de la synthèse de la luciférase bactérienne (enzyme). La luciférase transforme un substrat producteur de lumière appelé luciférine en lumière. Le processus nécessite la présence d'autres substances, comme l'oxygène (O_2) et l'adénosine triphosphate (ATP). Dans notre modèle le trait phénotypique de la bioluminescence s'exprime via l'accumulation de la *gfp* (green fluorescent protéine). Plus la cellule accumule de la *gfp*, plus devient verte.

Dans le cas des bactéries, la bioluminescence est une réponse phénotypique régulée par quorum sensing. Elle est contrôlée par un petit ensemble de gènes appelé l'opéron *lux*, responsable du codage et de la synthèse de la luciférase bactérienne comme illustrée par la Figure 4.6 . La transcription de l'opéron *lux* en luciférase est activée par le complexe dimère *LuxR – AHL* (C). La bactérie produit de la lumière uniquement à haute densité cellulaire, lorsque le quorum est atteint. À faibles densités cellulaires, même avec une forte concentration de la luciférine (le substrat), les cellules bactériennes ne produisent pas de la lumière. Ainsi, nous supposons que :

- (1) le substrat existe en abondance dans le cytoplasme cellulaire et
- (2) le complexe dimère (C) qui contrôle la synthèse de l'enzyme luciférase est un facteur déterminant.

Par conséquent, nous modélisons la production de lumière cellulaire en fonction du complexe dimère (C), donc l'équation Eq. 11 est modifiée comme ceci :

$$\frac{d[L]}{dt} = \frac{L_{max}[C]}{K_L + [C]} \quad (12)$$

Où L est le taux de production de lumière, L_{max} est le taux de production de lumière maximum et K_L est la concentration de C à laquelle L est à moitié du maximum.

Le rendu de la bioluminescence est exprimé par l'accumulation de la protéine fluorescente verte gfp (*Green Fluorescent Protein*). La gfp est incrémentée à chaque pas de temps en fonction du taux de production de lumière L donné par l'équation Eq.12.

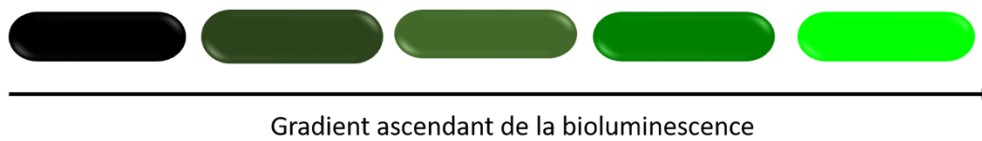


Figure 4.7 : Expression de la bioluminescence par la cellule. Plus la cellule accumule de la gfp plus sa couleur devienne verte.

4.3.4 Métabolisme

Le métabolisme est l'ensemble des réactions chimiques impliquant la transformation de matière et d'énergie qui s'accomplissent au sein d'une cellule vivante pour lui permettre notamment de se maintenir en vie, de se reproduire, de se développer et de réagir aux stimuli de son environnement.

Dans notre modèle, nous proposons un mécanisme pour qu'une cellule artificielle puisse produire sa propre énergie en utilisant les ressources de l'environnement.

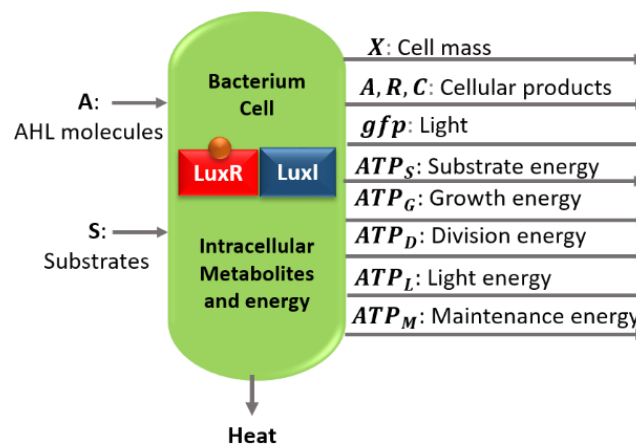


Figure 4.8 : Les entrées sorties du métabolisme cellulaire en termes de matières et d'énergie.

Dans un article intitulé « la théorie du budget énergétique dynamique pour les organisation métabolique », Kooijman définit le métabolisme comme le processus qui décrit la production et la consommation d'énergie (Kooijman, 2010). De ce fait, dans notre modèle, le métabolisme est calculé comme étant l'énergie totale de l'organisme. Il représente la somme de l'énergie basale et de l'énergie produite par le substrat, à laquelle est soustraite l'énergie dépensée pour croître, se diviser, produire de la lumière ou simplement survivre (énergie de maintenance). La *Figure 4.8* illustre ce mécanisme en représentant les entrées et sorties du métabolisme cellulaire simulé en termes de matière et d'énergie consommés ou produits par la cellule. Typiquement, l'ATP est la molécule qui stocke et transporte l'énergie dans les organismes vivants. De ce fait, nous modélisons le métabolisme comme le cycle bactérien de l'ATP présenté par l'équation suivante :

$$\Delta ATP = (ATP_0 + E \cdot ATP_S - ATP_G - ATP_D - ATP_L - ATP_M)(\Delta t) \quad (13)$$

Où :

- ΔATP : la dépense énergétique totale de l'organisme.
- ATP_0 : l'énergie basale est la dépense d'énergie minimale au repos.
- ATP_S : l'énergie du substrat. Il représente l'énergie produite par la métabolisation des substrats. Ce terme est calculé comme suit :

$$\frac{d[ATP_S]}{dt} = Y_{ATP/S} \cdot \frac{d[S]}{dt} \quad (14)$$

Où $Y_{ATP/S}$ est le rendement énergétique du substrat. Il représente la quantité d'ATP produite par une unité du substrat consommé.

- Dans l'équation 13, E est l'efficacité de la métabolisation du substrat (égale à 40%). Notons que seulement 40 à 50% de l'énergie stockée dans un substrat de carbone est convertie en énergie biologique (ATP). Le reste est libéré sous forme de chaleur comme le montre la *Figure 4.8*.
- ATP_G est l'énergie de croissance. Elle représente la consommation d'énergie due à la croissance cellulaire. La consommation d'ATP due à la croissance cellulaire, à chaque pas de temps, est donnée par :

$$\frac{d[ATP_G]}{dt} = q_{ATP} \cdot X \quad (15)$$

En utilisant l'équation Eq. 8, Eq. 15 devient :

$$\frac{d[ATP_G]}{dt} = \frac{\mu}{Y_{X/ATP}} \cdot X \quad (16)$$

En utilisant Eq. 7, Eq. 16 devient :

$$\frac{d[ATP_G]}{dt} = \frac{1}{Y_{X/ATP}} \cdot \frac{d[X]}{dt} \quad (17)$$

- ATP_D est l'énergie de division. Elle représente le coût énergétique de la division cellulaire et elle est égale à $0,5 \mu M$.
- ATP_L : l'énergie de la lumière. Elle représente l'énergie utilisée pour produire de la lumière. Nous utilisons une équation similaire à l'équation Eq. 17 pour calculer ATP_L . Cela est donné par :

$$\frac{d[ATP_L]}{dt} = \frac{1}{Y_{L/ATP}} \cdot \frac{d[L]}{dt} \quad (18)$$

Où $Y_{L/ATP}$ est le coefficient de rendement de l'énergie de lumière. Il représente la quantité de lumière produite par une unité d' ATP consommée.

- ATP_M est l'énergie de maintenance (égale à $0,25 \mu M$).

4.3.5 Synthèse : programme de la cellule (organigramme)

Nous proposons un modèle basé-individu, où à l'inverse des modèles basés population considérant un nombre n d'individus, nous considérons le programme d'une cellule qui sera répliqué dans les autres cellules.

A chaque pas de temps, chaque cellule exécute toutes les actions contenues dans son programme. Une *action* (ou une commande) ne peut être exécutée par la cellule que si certaines *conditions* (gardes) sont vérifiées. C'est un langage à commandes gardées (Guarded Command Language, GCL).

condition (garde) → action (commande)

Par exemple, la cellule peut absorber la molécule de signalisation A si et seulement si l'action *detecter* (A) qui détecte la quantité de A dans l'environnement renvoie une valeur non nulle.

Détecter (A) → *absorber* (A)

Notons que le programme n'est pas séquentiel. Au lieu de cela, il définit un groupe de commandes gardées. La liste des commandes gardées dans un programme est évaluée à chaque pas de temps pendant l'exécution. Chaque fois qu'un garde est vrai, les commandes associées sont exécutées. L'idée est de modéliser le parallélisme. En fait,

toutes les commandes sont évaluées et exécutées simultanément et d'une manière continue tant que la simulation tourne, simulant ainsi les réactions d'une cellule naturelle.

Le programme exécuté par une cellule contient les commandes gardées suivantes :

- **Détecter (X), Absorber (X)** : Détection et absorption des molécules. Une cellule bactérienne peut détecter et absorber les substrats (S) et l'auto-inducteur (A) en utilisant les taux d'absorption correspondants.
- **Émettre (X)** : Émission de molécules. La cellule n'émet pas de S mais peut évidemment émettre A en utilisant un taux d'émission.
- **Grandir et se diviser**. Lorsque la cellule absorbe des substrats, elle met à jour son volume en utilisant Eq. 20. Le taux de croissance est donné par l'équation Eq.6 où $\mu_{max} = 0,034 \text{ fL/min}$ représente le taux de croissance maximal du volume cellulaire. La cellule peut se diviser si elle a atteint le double de son volume.
- **Produire (X)** : Synthèse de A et des molécules de la cascade de signalisation du quorum sensing : R, RA, C, A . Ce qui correspond respectivement à l'exécution des équations Eq.1, Eq. 2, Eq.3, Eq. 4, Eq.5.
- **Produire de la lumière** dans le cas où l'autoinducteur dépasse un certain seuil. La production de la lumière correspond à l'exécution de l'équation 12 (Eq. 12).
- **Calculer** l'énergie totale de l'organisme, le métabolisme. (Eq.13).

Dans le cas où une cellule absorbe des substrats de l'environnement, les valeurs du deuxième, troisième et quatrième terme de l'équation du métabolisme (Eq.13), qui correspondent respectivement à Eq. 5, Eq. 6 et Eq. 7 sont non nuls. Par conséquent, la cellule produit de l'énergie en métabolisant le substrat (Eq.14) et consomme de l'énergie pour se développer (Eq.17), se diviser (ATP_D) ou éventuellement produire de la lumière (Eq.18). Dans le cas contraire où la cellule ne prend pas de substrats, elle maintient sa survie grâce au niveau d'énergie basale ATP_0 , qui correspond au premier terme de l'équation du métabolisme Eq.13 (niveau d'énergie basal ATP_0).

Lorsqu'une cellule consomme du substrat, elle grandit jusqu'à ce qu'elle double son volume, auquel cas elle se divise. Lorsque la cellule se divise, elle donne naissance à deux cellules filles ayant à peu près la même taille. L'une des cellules est choisie arbitrairement pour être la mère et l'autre la fille. Le programme exécuté sur le parent est copié et la copie est associée à la cellule fille. Après n divisions, 2^n copies indépendantes du programme sont simulées dans 2^n cellules fonctionnant en parallèle.

4.4 Réseau de communication sans fil artificiel

Pour faire un parallèle entre des communautés de bactéries qui communiquent en utilisant des signaux moléculaires à des réseaux de communication. Nous proposons d'encapsuler

les mécanismes abstraits utilisés pour définir le modèle cellulaire décrit dans la Section 4.3 dans un modèle de réseau de communication artificiel basé QS.

Si les nœuds du réseau peuvent se signaler les uns aux autres par la lumière, ils peuvent alors synchroniser leurs comportements et coopérer pour des intérêts communs.

4.4.1 Similitude entre réseau sans fil traditionnel et réseau basé QS

QS est intrinsèquement un système de communication sans fil. Pratiquement, les réseaux sans fil traditionnels peuvent connecter des périphériques hétérogènes sans liens physiques. De même, au sein des microbiomes, différents types de bactéries peuvent établir un réseau de communication moléculaire « sans fil », c'est-à-dire, sans passer par des chemins (ou liens) physiques préalablement établis.

4.4.2 Différence entre un réseau sans fils traditionnel et un réseau basé QS

Un réseau de communication basé QS est différent d'un réseau sans fil classique dans le sens où :

- les cellules bactériennes ne possèdent pas d'adresse IP.
- les bactéries n'ont pas de destinations spécifiques encodées dans les signaux (auto-inducteurs) qu'elles véhiculent.

Cela signifie que le QS établit des communications sans accéder à l'adresse (position) des cellules. Nous voulons tirer profit de cette propriété pour le développement de topologies de réseau sans utiliser la localisation de données (position de cellule), ni de messages de contrôle globaux (*overhead messages*). Pour ce faire, notre réseau est basé uniquement sur les dynamiques internes des nœuds, c'est-à-dire des facteurs intracellulaires, et nous utilisons la lumière comme choix de modélisation pour les raisons décrites dans la section suivante.

4.4.3 La Lumière comme choix de modélisation pour établir les liens du réseau

La communication par la lumière permet de réaliser des communications « sans fils » c'est à dire sans lien physique. A l'inverse la communication par biofilm implique un attachement à la surface et nécessite donc un lien physique. Ce qui signifie qu'on ne peut pas avoir le concept sans-fil dans une modélisation par biofilm.

Notre choix peut être caractérisé par :

1. L'émission de lumière représente un comportement coopératif qui émerge des dynamiques auto-organisé du QS.
2. Les différentes productivités (intensités) de lumière, à savoir, lumière forte (cellules hyper-luminescentes), moyenne (cellules luminescentes) et nulles (cellules non luminescentes), permettent de développer des topologies de réseaux avec une certaine hiérarchie. Cette propriété est très appréciée dans la conception des réseaux car elle optimise les ressources (Aziz et al., 2013).
3. La lumière en tant que facteur interne (*gfp*) permet aux nœuds d'auto-sélectionner leurs types sans contrôle centralisé. En effet, un simple test local de la valeur de la *gfp* au niveau de la cellule permet de déterminer le type du nœud sans avoir recours à un algorithme centralisé qui attribue à chaque nœud un type spécifique.
4. La lumière est un facteur interne qui a un effet externe. Elle est visible par d'autres nœuds et peut donc être détectée instantanément et quasiment simultanément par des nœuds de capteurs photosensibles. Une molécule de signalisation telle qu'un autoinducteur n'a pas cette caractéristique. La concentration interne d'une molécule de signalisation à l'intérieur d'un nœud n'est pas visible par les autres nœuds.
5. La force du signal émis dans un réseau sans fil traditionnel peut être assimilée à l'intensité du signal lumineux.
6. La sensibilité du récepteur dans un réseau sans fil traditionnel peut être assimilée à la concentration du récepteur de signal (Lux R).

4.4.4 Définition du réseau sans fil artificiel basé QS

Sur la base des constatations décrites ci-dessus, nous proposons une définition d'un réseau de communication basé-QS en nous basant uniquement sur des facteurs intracellulaires (sans contrôle centralisé).

Définition

Un réseau sans fil artificiel basé-QS est un réseau composé de nœuds et des liens où :

- un nœud de réseau est une abstraction d'une cellule bactérienne. Donc, un agent computationnel intégrant des abstractions des dynamiques cellulaire (voir Figure 4.9) ;
- la lumière produite par les nœuds est utilisée pour la formation coopérative des liens du réseau (Figure 4.10).

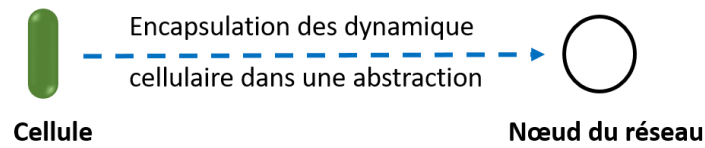


Figure 4.9: Un nœud est une encapsulation d'une cellule bactérienne. Un lien entre deux nœuds est défini à travers la bioluminescence (intensité de la lumière).

Le QS est un effort coopératif d'une population de cellules bactériennes dans lequel certaines bactéries ne participent pas. Les bactéries non participantes sont nommées tricheuses (*cheaters*). Elles exploitent les biens communs/public (exofacteurs) produits par les autres bactéries, nommées coopératrices. Nous nous basons sur cette catégorisation pour définir les différents types des nœuds du réseau artificiel basé QS. Les sous-sections suivantes décrivent les nœuds et les liens du réseau.

Nœud

Un nœud est une abstraction d'une cellule bactérienne. Comme dans les microbiomes différents types de coopérateurs et de tricheurs (non producteurs) ont tendance à coexister en collaboration ou en conflit les uns avec les autres (Moreno-Fenoll *et al.*, 2017; Sexton and Schuster, 2017), nous adoptons une terminologie similaire pour définir les types des nœuds de notre réseau de communication.

De ce fait et pour tenir compte les différentes productivités de la lumière, nous classons les nœuds du réseau en trois catégories en fonction de l'intensité intracellulaire de la lumière ($gfp / volume$). Plus précisément :

- 1) **Catégorie 1 : WT-Cooperators.** Les nœuds avec ($gfp / volume > 20$) sont des cellules « *hautement régulées* » avec une productivité lumineuse élevée (capables de produire de la lumière à haute intensité). Cette catégorie de nœuds est super épandeur pouvant envoyer de la lumière à tous les autres types de nœud. Ils sont considérés comme « *Wide-type cooperators* » notés *WT-Cooperators*.
- 2) **Catégorie 2 : Cooperators.** Les nœuds avec ($0 < gfp / volume < 20$) sont considérés comme des coopérateurs simples appelés « *Cooperators* ». Ces nœuds sont des cellules « *faiblement régulées* » qui peuvent recevoir la lumière de tous les *WT-cooperators* mais ne produisent pas de lumière à haute intensité. Ainsi, ils peuvent envoyer de la lumière à un taux égal à $T_L = 0,20$ aux cellules tricheuses sensibles appelée « *cheaters* ».
- 3) **Catégorie 3 : Cheaters.** Les nœuds *tricheurs* sont des bactéries non-bioluminescentes avec ($gfp / volume = 0$). Il s'agit de cellules non-QS ou de cellules QS qui ne produisent pas de lumière. Ce sont des récepteurs, appelés tricheurs « *Cheaters* », car ils ne collaborent pas pour le but commun (établir des liens en utilisant le signal de lumière) mais profitent de celle qu'elles le font.

Cette classification des nœuds basée sur la valeur intracellulaire du *gfp* permet à chaque nœud de sélectionner lui-même son type (auto-sélection du type du nœud au niveau du nœud) sans utiliser un processus centralisé pour attribuer à chaque nœud un type spécifique. La Figure 4.10 montre les différents types de nœuds que nous considérons dans notre modèle et explique comment les liens sont établis pour former une topologie sans l'utilisation de messages de contrôle globaux.

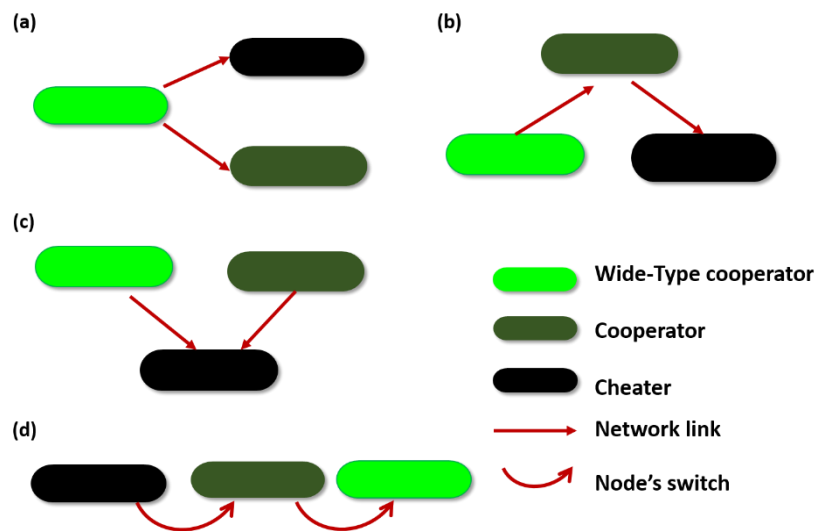


Figure 4.10 : Conception de la topologie du réseau bactérien. (a) Les bactéries WT-Cooperator (Wide-Type Cooperator) peuvent se connecter aux Cooperators et aux tricheurs. (b) Les bactéries Cooperators peuvent se connecter aux tricheurs (Cheaters) et peuvent recevoir des signaux des WT-Cooperators. (c) Les tricheurs ne peuvent pas se connecter aux WT-Cooperators et aux Cooperators mais peuvent recevoir des signaux. (d) À tout moment, les tricheurs peuvent devenir des coopérateurs et les coopérateurs peuvent devenir des WT-coopérateurs.

Lien

Un lien orienté est établi entre une bactérie A et une bactérie B sous deux conditions :

- La concentration du signal lumineux (*gfp / volume*) à l'intérieur de la bactérie A est supérieure à celle de la bactérie B.
- La bactérie B est considérée comme un récepteur sensible à la lumière si sa concentration en *LuxR* est supérieure à un seuil d'activation *TR*.

La première condition spécifie la direction de la liaison. Elle représente le fait qu'il existe un gradient de lumière descendant de la bactérie A à la bactérie B. La deuxième condition garantit que la bactérie B est capable de recevoir le signal.

4.5 Conclusion

Le modèle détaillé ayant été présenté dans ce chapitre, le chapitre suivant abordera une série d'expérimentations dans lesquelles nous évaluons les capacités de communication des colonies bactériennes, leurs comportements de bioluminescence auto-organisé et leurs capacités durables à former, en coopération, des réseaux de communication artificiels autoréparable et autosuffisant en énergie.

Chapitre 5 : *Expériences et résultats*

*« La connaissance s'acquiert par l'expérience, tout le reste n'est que de l'information. »,
Albert Einstein*

Le but de ce chapitre est de présenter une série d'expérimentations visant à analyser et valider la cohérence du modèle proposé. Les expériences ont été menées en utilisant le simulateur open source «gro» (Jang et al., 2012). Nous avons opté pour ce choix car ce simulateur est reconnu comme outil de simulation relativement rapide et efficace pour le prototypage de biocircuits de populations microbiennes (Gutiérrez et al., 2017). Cette série d'expérimentation vise à :

- Analyser les dynamiques du modèle de quorum sensing, ses conséquences sur l'évolution de la population, en confrontant les taux calculés aux valeurs observées dans des populations de bactéries réelles.
- Analyser les capacités d'auto-organisation du phénomène de bioluminescence au niveau moléculaire, individuel (bactérie) et global (population).
- Etudier des éventuelles caractéristiques émergentes de coopération bénéfiques pour le système, telle que l'hétérogénéité phénotypique.
- Analyser les capacités d'autorégulation de l'énergie (le métabolisme), son intérêt pour l'optimisation des ressources ainsi que pour la survie et la croissance de la population.
- Mettre à l'épreuve les capacités d'autoréparation dans le cas d'une mort cellulaires aléatoire ainsi que dans le cas d'une mort cellulaires portant sur une zone spécifique.
- Analyser les dynamiques du réseau artificiel à savoir les variations du nombre de cellules, du nombre de liens et du nombre de cellules connectées.
- Calculer le degré de coopération des nœuds, le coût énergétique de la coopération et étudier les éventuelles stratégies émergentes de coopération telle que les stratégies coercitives et leurs bénéfices pour le modèle proposé.

Tous les résultats sont confrontés avec des résultats récents d'études biologiques. Des discussions supplémentaires à caractère informatique et biologique ainsi qu'une comparaison avec les modèles existants seront également présentés dans ce chapitre.

5.1 Evolution des dynamiques cellulaires

En utilisant gro (Jang et al., 2012), nous avons mis en place un environnement bidimensionnel de 160x160 éléments. Chaque élément de la grille est de 5 *pixels* = 0,5 μm de large. Une cellule bactérienne est supposée avoir un diamètre de 1 μm et, initialement (avant le processus de croissance), une surface de 2 μm^2 , pour que son volume initial soit $V = 1,57 fL$ (femtolitres). Le taux de croissance maximal par défaut utilisé par le simulateur est de 0,034 fL / min . Il s'agit du taux de croissance maximale du volume de la bactérie (V). Comme le simulateur utilise des volumes pour visualiser graphiquement la cinétique de croissance cellulaire (l'augmentation de la taille dans le temps pendant la croissance), nous partons du principe que le volume de la bactérie est proportionnel à sa biomasse et nous utilisons le volume à la place de la biomasse dans l'équation 6. Donc, μ (respectivement μ_{max}) dans l'équation. 6 représente le taux de croissance (respectivement le taux de croissance maximal) du volume d'une cellule bactérienne. Par conséquent, nous remplaçons X dans l'équation. 7 par V comme suit :

$$\frac{d[V]}{dt} = V \cdot \mu \quad (19)$$

Où μ représente le taux de croissance du volume cellulaire. Au fur et à mesure que la cellule absorbe les substrats de l'environnement, elle s'agrandit jusqu'à ce qu'elle double sa taille ($V = 3.14 fL$). Dans la simulation, le volume est mis à jour à chaque pas de temps en fonction de :

$$V' = V + \delta \frac{d[V]}{dt} = V + \delta \cdot V \cdot \mu \quad (20)$$

Où δ est choisi aléatoirement à partir d'une distribution gamma avec dt moyen pour modéliser les fluctuations aléatoires du taux de croissance. Nous rappelons que les paramètres du modèle sont présentés dans le Tableau 9 de l'Annexe.

5.2 Dynamiques du quorum sensing

Dans cette expérimentation nous allons analyser les dynamiques du Quorum sensing et ce :

- Au niveau global (extracellulaire). Cette partie permet d'observer le comportement de la molécule de signalisation AHL au niveau extracellulaire pour répondre aux questions : à quel moment le quorum est atteint ? quelle taille de population permet d'atteindre le quorum ?
- Au niveau moléculaire (intracellulaire) : l'évolution du taux de la molécule de signalisation AHL à l'intérieur des cellules.

Pour initialiser la simulation, 100 agents bactériens sont dispersés de manière aléatoire dans l'environnement (Figure 5.1). Afin d'assurer la survie et la croissance des cellules, nous posons une concentration nutritionnelle constante $S = 10 \mu M$ (micromole).

5.2.1 Au niveau global et extracellulaire

Dans la simulation reportée par la Figure 5.1, il n'y a pas d'initialisation de l'AHL (la molécule bleue) dans l'environnement comme c'est le cas pour la source de nourriture (le substrat en mauve). L'AHL est produit uniquement par les cellules qui le synthétisent puis l'émettent dans l'environnement ; le simulateur utilise alors un modèle d'élément fini pour gérer sa diffusion. En début de simulation, il y a émission du AHL par les cellules mais les quantités sont tellement faibles ($\cong 0,01$) qu'on ne peut pas les percevoir (couleur bleu). Même après apparition de la bioluminescence (cellules vertes), l'AHL ne se voit pas très clairement autour des cellules. On peut par contre l'apercevoir vers la fin de simulation à partir de la Figure 5.1g, i.

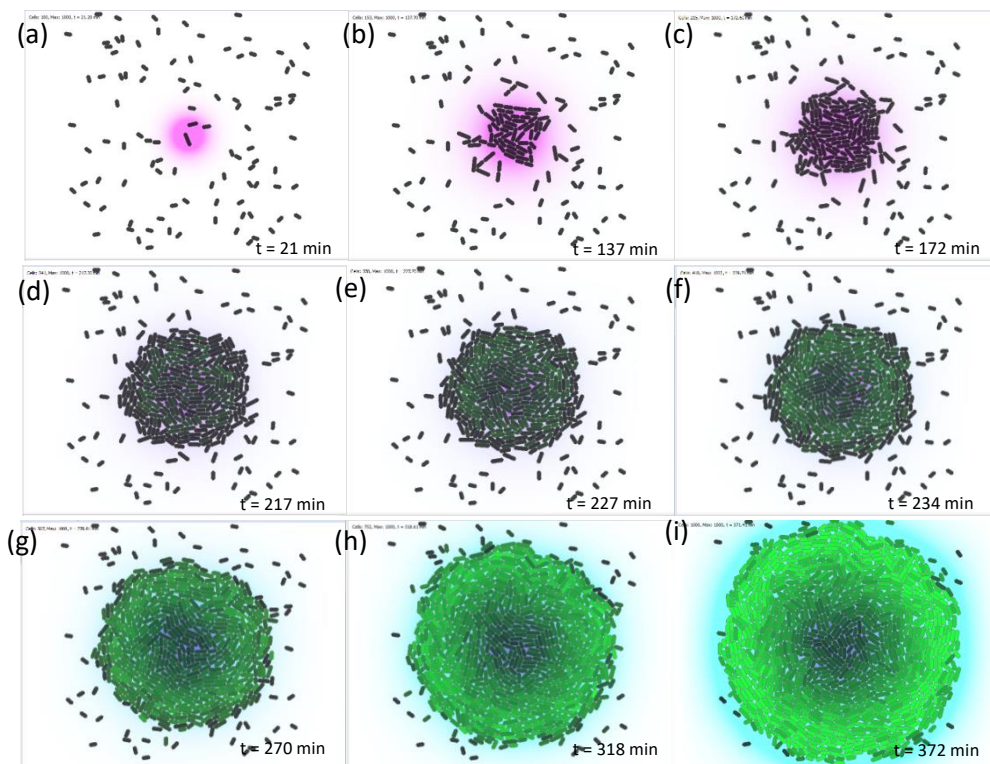


Figure 5.1 : Evolution de la bioluminescence, cas 1 : une seule source de nutriments (substrat) placée au centre de l'environnement. Le substrat est représenté en violet, l'AHL en bleu, les cellules noires sont non fluorescentes. La fluorescence est exprimée par une dégradation de la couleur verte, du vert foncé au vert clair. (a), (b) et (c) représentent le début de la simulation : les cellules se développent et se divisent. En (d), (e) et (f), le quorum est atteint, les cellules fluorescentes commencent à apparaître. Enfin, (g), (h) et (i) montrent un comportement homogène des cellules bioluminescentes.

Le quorum est atteint à $t = \pm 180$ min, lorsque la taille de la population est de 250 cellules (voir Figure 5.1d). A partir de $t = 270$ min vers la fin de la simulation (Figure 5.1 g-i), nous pouvons clairement voir le AHL en bleu autour de la colonie, ce qui n'apparaît pas clairement aux premiers stades de la simulation, car la diffusion des molécules de signalisation est limitée dans l'espace et nettement plus lente que les cinétiques des bactéries.

5.3 Au niveau moléculaire intracellulaire : évolution de l'autoinducteur (AHL)

La Figure 5.2 montre l'évolution de la quantité d'auto-inducteur AHL (A) dans les cellules en fonction du temps. Deux mesures ont été considérées, la « médiane et interquartile » et « la moyenne et variance » de 20 exécutions indépendantes de la simulation. Du début de la simulation jusqu'à $t = \pm 180$ min, l'accumulation du AHL à l'intérieur des cellules est stable, mais après ce moment crucial où le quorum est atteint, la quantité intracellulaire du AHL commence à croître de manière exponentielle jusqu'à atteindre une valeur supérieure à $0,6 \mu\text{mole}$. L'observation de populations réelles de bactéries montre que le QS induit la production davantage d'auto-inducteurs (Williams *et al.*, 2007; Schuster *et al.*, 2013; Popat, Pollitt, Harrison, Naghra, K. Hong, *et al.*, 2015).

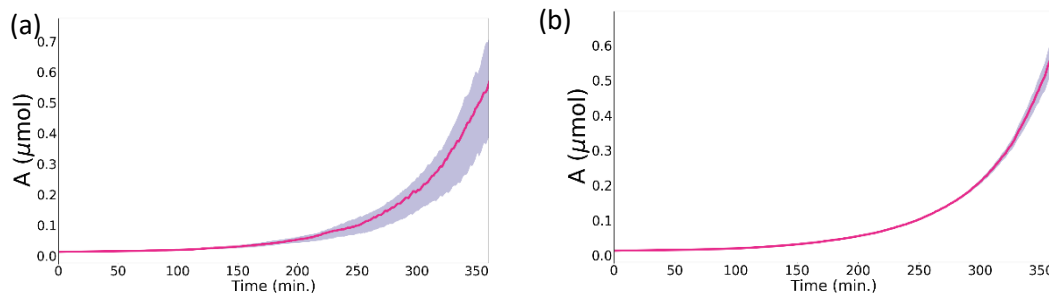


Figure 5.2 : Evolution de la quantité de l'auto-inducteur AHL (A). (a) la médiane et écart interquartile de 20 exécutions indépendantes de la simulation (runs). (b) Moyenne et variance de 20 exécutions indépendantes de la simulation.

Il convient de noter que dans notre modèle, contrairement au travail fondateur de (Melke *et al.*, 2010), le AHL n'est pas initialisé dans l'environnement, mais il est uniquement produit et diffusé par les cellules. Cependant, dans nos simulations, l'accumulation du AHL dépasse le taux atteint dans (Melke *et al.*, 2010) ($0,6$ contre $0,1 \mu\text{mole}$). Cela montre que les cellules de notre modèle fournissent des comportements émergents stables et autonomes qui leur permettent d'exploiter le métabolisme pour communiquer, croître, se reproduire, survivre et ainsi produire davantage de molécules AHL.

5.4 Croissance exponentielle régulière

Dans cette section nous allons analyser l'effet du Quorum sensing sur l'évolution de la taille de la population. Dans l'expérimentation reportée par la Figure 5.1, nous avons mis une source unique de nutriments au centre de l'environnement. Le choix de mettre une source de nutriments unique dans l'environnement permet d'étudier les questions suivantes :

Q1 : Quel est le comportement des cellules en l'absence et en présence de substrat ?

Q2 : Quel est le comportement des cellules qui ne sont pas capable de croître par manque de substrat, est-ce que par ailleurs elles sont capables de communiquer avec les autres cellules *via* quorum sensing et exprimer le comportement de bioluminescence ?

Sur la Figure 5.1 (a, b, c), les cellules proches de la source de nutriments (substrats en violet) peuvent détecter et absorber les substrats. Lorsqu'une cellule consomme du substrat, elle croît jusqu'à doubler son volume, auquel cas elle se divise. Lorsque la cellule se divise, elle donne naissance à deux cellules filles. Ainsi la taille de la population augmente.

La Figure 5.3 montre une croissance exponentielle régulière de la population de bactéries. En fait, l'observation de populations réelles de bactéries montre que le QS induit toute une série de facteurs extracellulaires qui favorisent la croissance de la population (Williams *et al.*, 2007; Schuster *et al.*, 2013; Popat, Pollitt, Harrison, Naghra, K. Hong, *et al.*, 2015).

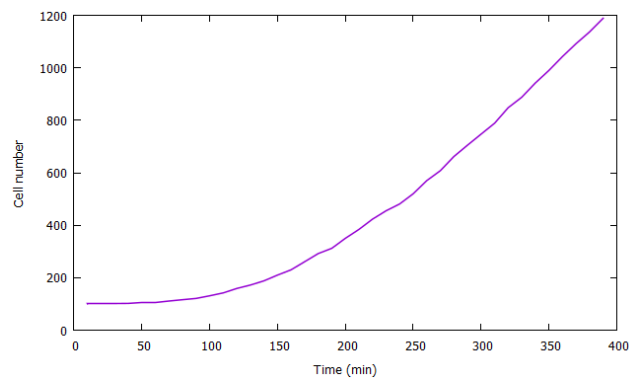


Figure 5.3 : croissance régulière (steady growth) de la colonie de bactéries.

Par contre, les cellules éloignées de la source de nutriments (substrat en mauve sur la Figure 5.1) ne grandissent pas et ne se divisent pas. Elles survivent grâce au niveau d'énergie basal ATP_0 . Ce paramètre a été choisi suffisamment grand pour maintenir les cellules en vie le plus longtemps possible (cela répond au premier point Q1).

5.5 Autorégulation de la bioluminescence et émergence de comportements auto-organisés

La cellule exprime l'intensité de la bioluminescence à travers le changement de sa couleur. Le changement de la couleur apparaît comme un gradient ascendant la couleur verte i.e. éclaircissement de la couleur verte du vert le plus foncé (noir) au vert le plus clair. Sur la Figure 5.1 et la Figure 5.9, les cellules vertes sont des cellules bioluminescentes alors que les cellules noires ne le sont pas.

5.5.1 Au niveau moléculaire

Il est important de comprendre les dynamiques de régulation de la bioluminescence au niveau moléculaire. A cette fin, nous examinons, dans cette partie, conjointement l'évolution du complexe dimère C et la gfp .

En effet, à faibles densités cellulaires et plus précisément du début de la simulation (100 *cellules*) jusqu'à l'instant $t = 180 (\pm 250 \text{ cellules})$, la quantité moyenne de AHL à l'intérieur des cellules est très faible ($A < 0,05$). De même, la quantité moyenne du complexe dimère C est très faible et tend vers zéro (Figure 5.4). En remplaçant la valeur de C dans l'équation 12, le taux de production de lumière L tend également vers zéro ce qui donne des valeurs nulles de la gfp (Figure 5.5). Par conséquent, les cellules ne peuvent pas exprimer la bioluminescence (Figure 5.1abc).

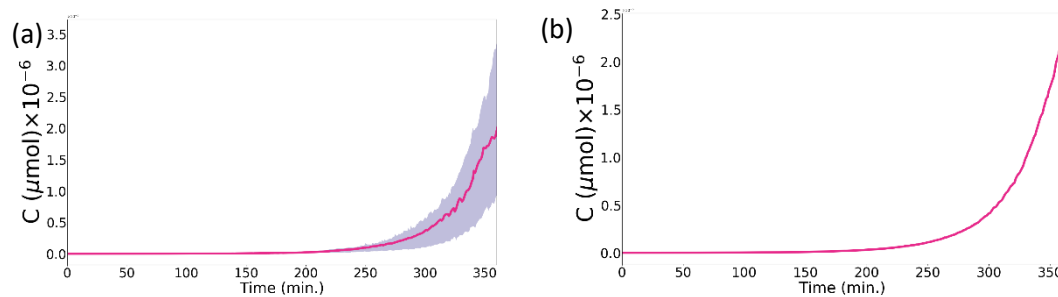


Figure 5.4 : Evolution des dynamiques du complexe dimère C . (a) Médiane et interquartiles plage de 20 simulations indépendantes. (b) Variance et moyenne de 20 simulations indépendantes.

À haute densité cellulaire, le nombre de cellules dépassant 250, le taux des AHL émis dans l'environnement croît. Cela accélère alors les taux de production interne de AHL par les cellules, grâce à la boucle de rétroaction positive de l'équation 1. En conséquence, la quantité intracellulaire du complexe dimère C augmente également. Ce qui peut être vu sur la Figure 5.4, où la quantité de complexe dimère commence à augmenter à partir de $t = \pm 180 \text{ min}$. A ce moment, les valeurs du taux de production de lumière données par l'équation 12 sont non nulles et les cellules peuvent donc accumuler la gfp (voir

Figure 5.5 à partir de $t= 180$ min) et exprimer la bioluminescence. En effet, la bioluminescence est observée à partir de $t = 217$ min dans la Figure 5.1d et suivantes.

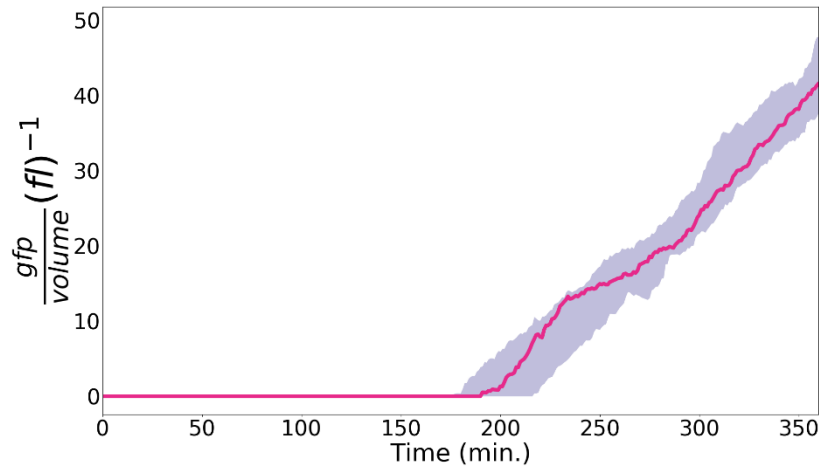


Figure 5.5 : Evolution des dynamiques de la gfp. Plage médiane et interquartiles de 20 simulations indépendantes.

Dans ce qui suit on va étudier le comportement auto-organisé de la bioluminescence au niveau individuel et populationnel.

5.5.2 Au niveau individuel

La Figure 5.6 montre l'évolution du nombre de cellules bioluminescentes. Avant que le quorum soit atteint, le nombre de cellules bioluminescentes est égal à zéro et le nombre de cellules non-bioluminescentes est égal au nombre total des cellules dans l'environnement. Après que le quorum soit atteint de quelques minutes à l'instant ($t= 180$ min, nombre de cellules=253), le nombre de cellules bioluminescentes commence à croître de manière exponentielle. A l'instant ($t=270$, nombre de cellules=285 cellules), la courbe des cellules bioluminescentes et celle des cellules non-bioluminescente se croisent. Ce qui signifie que l'on arrive à une égalité entre les cellules bioluminescentes et non bioluminescentes.

Après l'intersection de ces deux courbes, le nombre de cellules non bioluminescentes n'évolue plus et demeure stable bien que la population et le nombre de cellules bioluminescentes continent de croître. Cela signifie que le comportement global de la population converge vers un intérêt général : la bioluminescence.

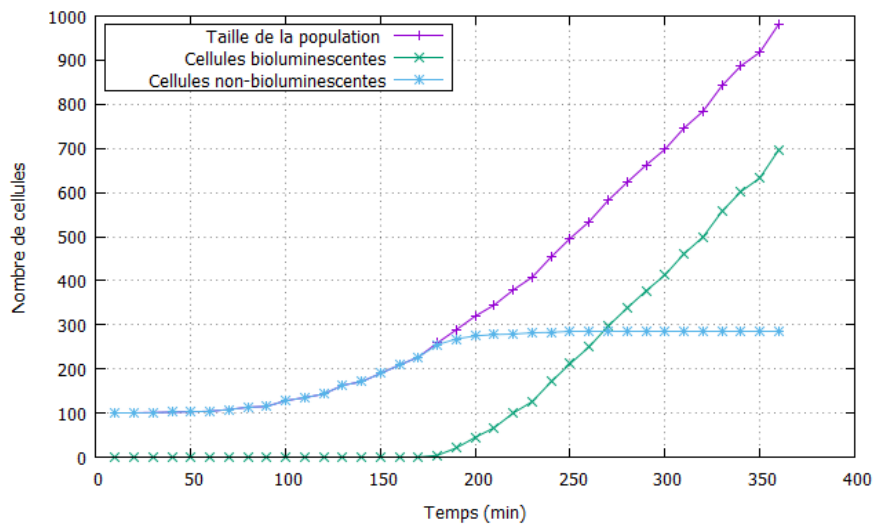


Figure 5.6 : Evolution du nombre de cellules bioluminescentes dans la population.

La Figure 5.7 montre en surface remplie (*filled curve*) les deux courbes (cellules bioluminescentes versus non bioluminescentes) montrant la différence entre celles-ci et surtout à quel moment les cellules bioluminescentes prennent le dessus dans la population. La zone mauve montre la période dans laquelle des cellules bioluminescentes prennent le dessus et ce à partir de $t = 270 \text{ min}$.

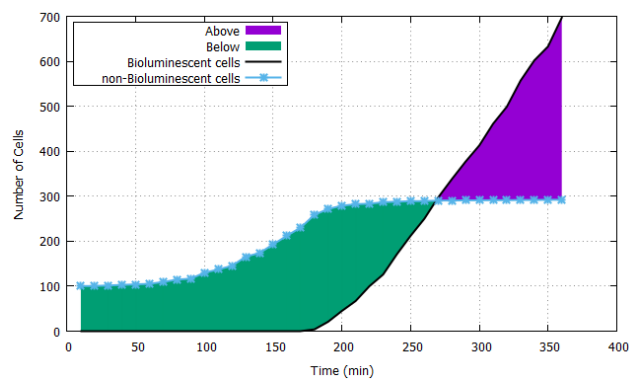


Figure 5.7 : Evolution des courbes cellules bioluminescentes/ non-bioluminescentes. Zone remplie entre deux courbes (dessus/dessous).

Il est intéressant d'analyser le comportement de bioluminescence au niveau individuel et le comparer avec les taux trouvés dans des populations de bactéries réelles. En effet, à la fin de simulation, le nombre de cellules bioluminescentes représente 73% de la population (voir Figure 5.8). Cela correspond aux taux empiriques trouvés dans les populations réelles de bactéries. En fait, l'analyse de la bioluminescence régulée par QS d'une souche de type sauvage a révélé que, même à haute densité cellulaire, seulement 69% des cellules de la population produisaient la bioluminescence, 25% restaient sombres et 6% étaient mortes (Anetzberger, Pirch and Jung, 2009; Pérez and Hagen, 2010).

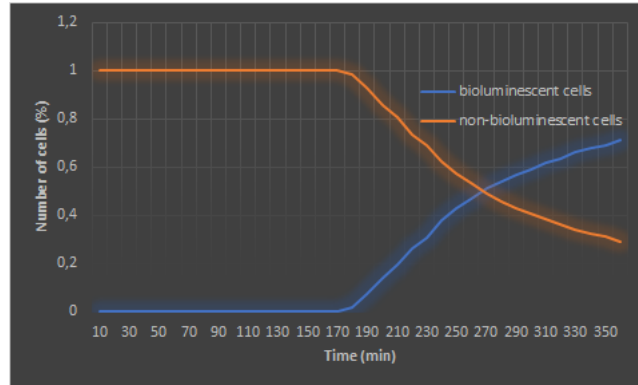


Figure 5.8: Evolution du nombre de cellules bioluminescente en pourcentage.

5.5.3 Au niveau populationnel

Au début de la simulation, dans les Figure 5.1 a-f, la disposition ou l'organisation spatiale des cellules bioluminescentes n'est pas homogène et nous ne pouvons pas observer un comportement organisé signifiant au niveau populationnel. Cependant, à partir de $t = 318$ min, nous pouvons clairement voir la dégradation de la fluorescence du centre de la colonie vers sa frontière (ses extrémités) (Figure 5.1 h). Cela nous emmène à formuler l'hypothèse suivante :

- Les cellules bioluminescentes s'organisent autour de la colonie sur ses bords et envoient des signaux lumineux à l'extérieur de la colonie pour essayer de recruter d'autres cellules en dehors de la colonie pour en faire partie.

Pour étudier cette hypothèse, dans le deuxième cas de la simulation, deux sources de nutriments ont été placées dans les coins opposés de l'environnement. Ce choix est fait pour favoriser le développement de deux colonies aussi éloignées que possible afin d'étudier le comportement de bioluminescence.

Nous pouvons observer à travers cette simulation dans la Figure 5.9 e-f, que l'hypothèse est vérifiée. Les signaux lumineux sont envoyés de l'extérieur de la colonie. En outre, nous pouvons observer que d'autres cellules qui ne font pas partie des deux colonies sont devenues fluorescentes (cellules vertes entourées de cercles sur les Figure 5.9e et Figure 5.9f). L'hypothèse a été également vérifiée pour plus de deux colonies. Pour des raisons de concision, les simulations ne sont pas rapportées ici.

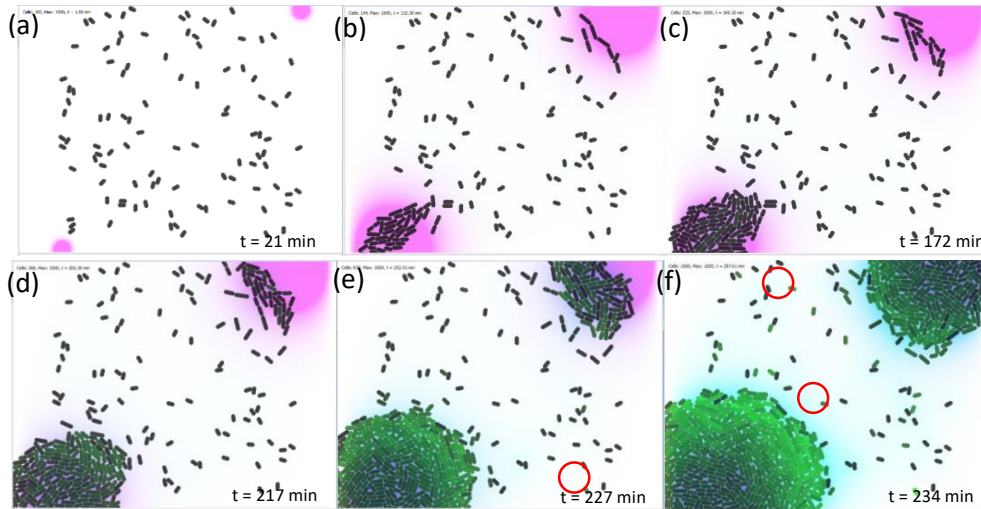


Figure 5.9: Evolution de la bioluminescence - cas 2 : deux sources de nutriments placées dans l'environnement, la première en haut à droite de l'environnement, la seconde en bas à gauche. (a) et (b) : Début de la simulation. (c) et (d) : Les cellules bioluminescentes commencent à apparaître en bas à gauche de l'environnement. (e) et (f) : Un comportement auto-organisé de bioluminescence de chaque colonie vers l'autre.

Par ailleurs, certaines cellules qui ne sont pas capable de croître par manque de substrat arrivent à exprimer de la fluorescence. A titre d'exemple, les cellules vertes entourées de cercles rouges sur les Figure 5.9 e, f. En effet, nous pouvons confirmer le deuxième point de la question Q2 formulée à la Section 5.4. En effet, les cellules qui ne sont pas capable de croître par manque de substrat sont capables de devenir des cellules Quorum sensing¹⁶ et réguler leur comportement pour exprimer la bioluminescence.

5.5.4 Hétérogénéité phénotypique : Évolution de la *gfp*

La Figure 5.10 présente l'évolution de la moyenne et de la variance de la quantité de la *gfp* à l'intérieur des cellules. Elle montre que les cellules commencent à produire de la *gfp* à partir de $t=180$ min, lorsque le quorum est atteint. Sur cette figure, on peut observer qu'il existe une grande variance dans les valeurs de la *gfp*. En effet, les cellules présentent différentes intensités de lumière (*gfp spread out*), c'est-à-dire différentes nuances de vert, que l'on peut également observer sur la Figure 5.9. On parle alors « d'hétérogénéité phénotypique ». En effet, l'étude de populations réelles de bactéries montre que l'intensité de la bioluminescence varie selon les cellules lumineuses, ce qu'est reconnu sous le terme d'hétérogénéité phénotypique dans (Anetzberger et al., 2012; Grote, Krysciak and Streit, 2015; González-Cabaleiro et al., 2017).

¹⁶ Communément les cellules qui participent au travail coopératif quorum sensing sont dites des cellules quorum sensing. Dans une population donnée, il peut y exister des cellules qui ne participe à cet effort coopératif et sont dites des cellules non-quorum sensing.

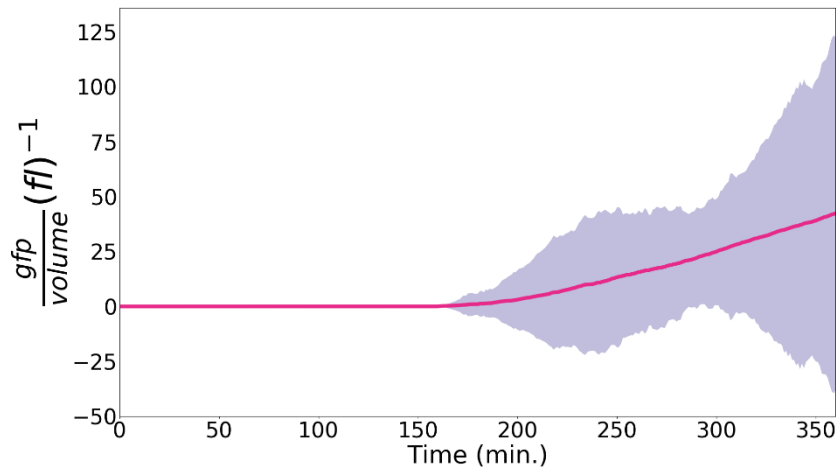


Figure 5.10: Évolution de la *gfp* et hétérogénéité phénotypique de la bioluminescence.

5.6 Évolution et régulation du métabolisme

Dans cette section nous analysons : l'autorégulation du métabolisme par QS, son influence sur l'apparition de comportement autosuffisant en énergie durable et stable, l'optimisation de la survie et l'autocontrôle sur l'énergie et l'acquisition des ressources.

5.6.1 Émergence du comportement d'autosuffisance en énergie stable et durable (steady state behavior)

La Figure 5.11 montre l'évolution du métabolisme cellulaire via la courbe d'ATP qui peut être divisée en quatre périodes.

- Au début de la simulation (à $t = 0 \text{ min}$), le niveau d'ATP est égal au niveau de base (100 micromole).
- Ensuite, (de $t = 0$ à $t = 25 \text{ min}$), plus les cellules consomment des substrats, plus leur niveau en ATP croît pour atteindre en moyenne 106 unités.
- Une fois que le quorum est atteint à environ $t \approx 180 \text{ min}$ et que les cellules commencent à produire de la *gfp*, le taux d'ATP commence à décroître. Ceci est dû au coût énergétique de la bioluminescence ($1 \mu\text{M}$ d'ATP est utilisé pour produire 0,135 unité de lumière relative).
- De $t = 250 \text{ min}$ jusqu'à la fin de la simulation, le niveau d'ATP se stabilise à 97 unités en moyenne, ce qui permet d'obtenir un comportement d'autosuffisance en énergie stable et durable (*steady state behavior*). Voir aussi figure Figure 5.12

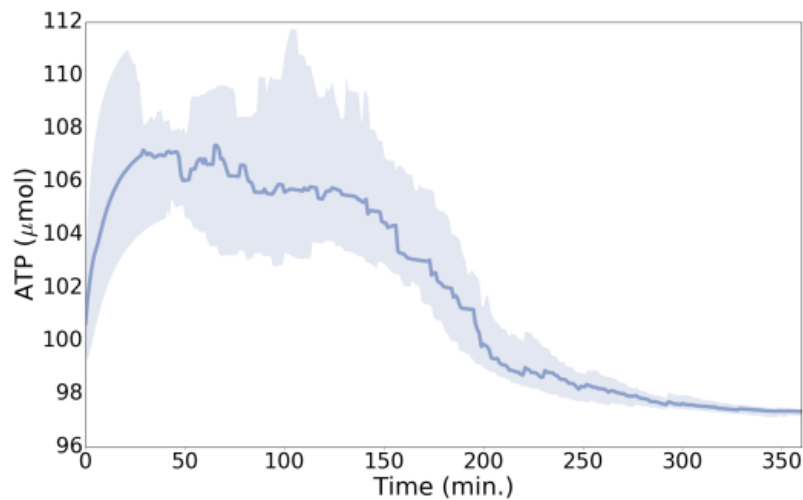


Figure 5.11 : Evolution du métabolisme cellulaire (ATP). Médiane et interquartile de l'ATP des cellules de 20 exécutions indépendantes.

Par conséquent, les différentes simulations montrent que le QS a une influence bénéfique sur la régulation d'énergie des cellules, qui se traduit par une stabilisation de la courbe d'ATP, permettant un comportement autosuffisant durable en énergie. Cela est cohérent avec des recherches biologiques récentes étudiant l'effet du QS sur le métabolisme de populations réelles de bactéries qui montrent que le QS induit toute une série de facteurs extracellulaires qui favorisent la régularisation du métabolisme (Williams *et al.*, 2007; Schuster *et al.*, 2013; Popat, Pollitt, Harrison, Naghra, K. Hong, *et al.*, 2015).

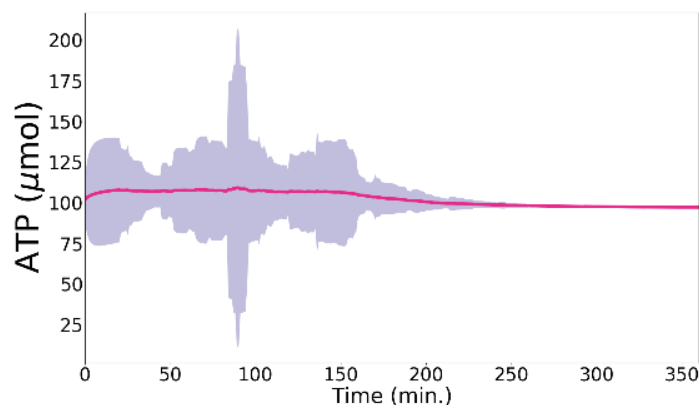


Figure 5.12. Évolution du métabolisme : moyenne et variance de 20 runs indépendants. La figure montre un comportement stable et durable (steady state behavior) à partir de $t=250$ min. le QS a en une influence positive sur la régulation du métabolisme bactérien.

5.6.2 Optimisation de la survie et autocontrôle de l'utilisation d'énergie et des ressources

Dans cette section, nous examinons en détail l'influence de la régulation du métabolisme par QS sur l'optimisation de la survie des cellules et l'autocontrôle de l'utilisation d'énergie et des ressources et ceci dans deux cas :

- **cas 1** : pour les cellules qui sont dans l'état *croissance*, que ce soit dans une zone à forte présence de substrats ou surpeuplées de cellules,
- **cas 2** : pour les cellules qui sont dans l'état *stationnaire* (*stationary state*). Ces cellules ne sont pas capables de croître par manque de substrats.

La Figure 5.13 montre les deux cas : cas 1 et cas 2. Nous confrontons aussi les résultats trouvés aux expertises et exemples de populations de bactéries réelles.

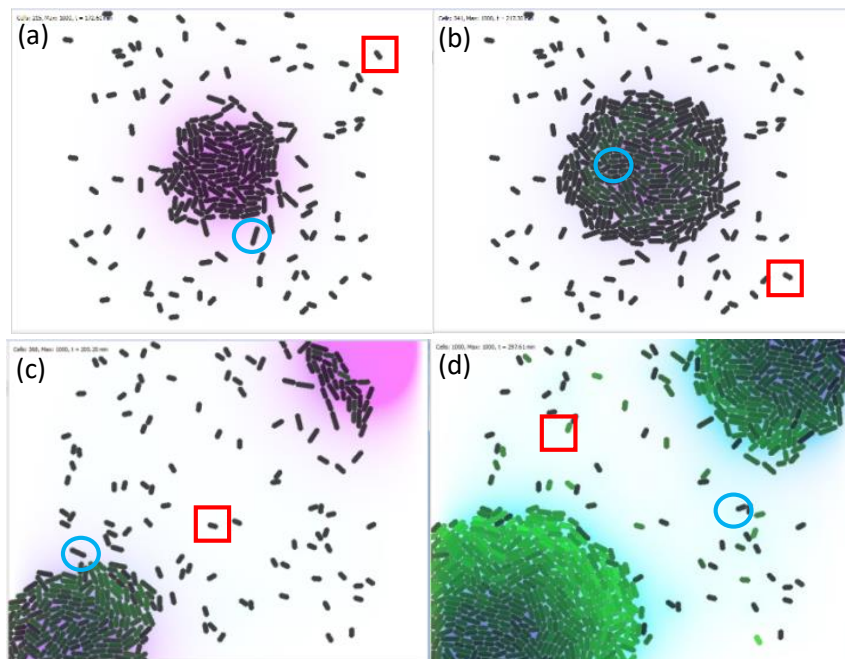


Figure 5.13 : Survie des cellules en croissance et cellules dans l'état stationnaire. Sur les figures a, b, c, d, le substrat est en mauve, les cellules dans les cercles bleus sont des cellules en état de croissance, les cellules dans les carrés rouges sont des cellules dans l'état stationnaire par manque de substrat.

Cas 1 : cellules en croissance

Les cellules en croissance régulent leur taux d'énergie et survivent grâce :

1. d'une part au modèle simple proposé de métabolisme et au modèle de croissance choisi (i.e. le modèle de Monod, (Monod, 1949)) reconnu peu gourmand en énergie (Zeng and Deckwer, 1995).
2. d'un autre côté et de manière très intéressante, les cellules en croissance conservent leur potentiel de survie grâce au QS qui leur permet d'empêcher la

surproduction de bioénergie. La surproduction d'énergie est appelée également frein métabolique ou autocontrôle de l'acquisition de l'énergie. Dans nos simulations, le QS permet l'autocontrôle de l'acquisition de l'énergie même dans les zones présentant une forte présence de substrat et surpeuplées (Figure 5.13). Il permet aussi aux cellules de réguler leur énergie pour s'aligner sur le taux énergétique de toute la population montrant un comportement stable et durable (*steady state behavior*, cf. la courbe Figure 5.12 à partir de t=250). On peut constater que l'énergie a été régulée pour s'aligner et se stabiliser sur un seul taux, **comme si toutes les cellules faisaient partie d'un seul organisme.**

In vivo, dans des populations de bactéries réelles, Swift et *al.* ont montré que le quorum sensing permet à une population bactérienne de générer une réponse unifiée avantageuse pour l'optimisation de la survie des populations. (Swift et al., 2001). En fait le QS régule l'un des plus importants mécanismes biochimiques bactériens qu'est le métabolisme. Et le métabolisme microbien régulé par QS inclut : 1) la production de bioénergie qui est essentielle à la survie bactérienne (Yong and Zhong, 2012) ainsi que 2) l'optimisation de l'utilisation de l'énergie et 3) l'optimisation des ressources par des individus vivant dans des environnements surpeuplés (Goo *et al.*, 2015).

Cas 2 : cellules en état stationnaire

Les cellules qui ne sont pas en croissance par manque de substrats (*stationnary state*) arrivent à préserver leur survie grâce au quorum sensing. Nous avons vu en Section 5.5.3 en réponse à la question Q1 au 5.4 que les cellules qui n'arrive pas à croître ni à se reproduire par manque de nutriments sont des cellules quorum sensing qui coopèrent avec les autres cellules de la population (car elles peuvent exprimer de la bioluminescence). Le QS leur permet de préserver leur énergie (survie). Pratiquement et à titre d'exemple, le QS réarme le métabolisme cellulaire pour produire de l'oxalate (un bien public) afin de permettre la survie pendant la phase stationnaire (cf. "Un processus de réactivation cellulaire pour produire l'oxalate" dans *Burkholderia glumae*, *Burkholderia thailandensis* et *Burkholderia pseudomallei* (Goo *et al.*, 2015).

Synthèse des deux cas

En fait, dans les zones surpeuplées et présentant une forte densité de substrat, les bactéries QS peuvent limiter l'utilisation des calories via un mécanisme similaire à celui utilisé chez la souris (Goo *et al.*, 2015). L'autocontrôle de l'acquisition d'éléments nutritifs dépendant du QS imite la diététique alimentaire et est une caractéristique de la coopération bactérienne. Une telle maîtrise (frein alimentaire) peut améliorer la survie en phase stationnaire (**cas 2**) et prolonger la longévité bactérienne dans des conditions de surpeuplement (**cas 1**). En plus de limiter l'acquisition de nutriments, le QS sert de frein métabolique. A titre d'exemple, des rapports récents ont montré que le QS sert de frein métabolique pour maintenir le métabolisme primaire « homéostatique » dans *B. glumae* et réajuste le métabolisme central de *Pseudomonas aeruginosa* (Goo *et al.*, 2015) qui sont

des bactéries Gram négatif. Ainsi, le QS permet d'optimiser l'utilisation de l'énergie et des ressources par les bactéries vivant dans des environnements surpeuplés.

5.7 Régénération et capacités de résistance aux attaques

Les capacités de régénération et maintien de la structure de notre modèle sont testées dans deux cas : 1) destruction de cellules aléatoirement et 2) destruction dans une zone spécifique sélectionnée.

5.7.1 Régénération après mort cellulaire aléatoire

Dans cette expérience, nous voulons vérifier comment le modèle se comporte avec une mort cellulaire distribuée aléatoirement. Sur la Figure 5.14, une mort cellulaire aléatoire de 216 cellules est infligée à la colonie bactérienne à $t = 255$ min. Les 216 cellules mortes sont régénérées à $t = 311$ min, pour un temps total de régénération de 56 min. Plusieurs simulations de mort aléatoire de cellules ont été effectuées sur plusieurs phases en faisant varier le nombre de cellules tuées.

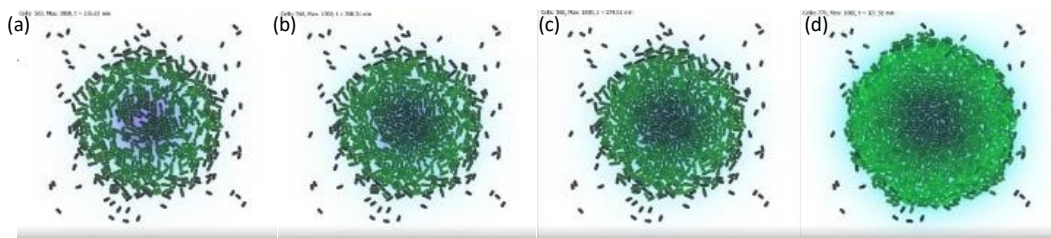


Figure 5.14 : Régénération après une mort cellulaire aléatoire programmée. (a) une mort cellulaire aléatoire de 216 cellules. (b) et (c) Régénération des cellules mortes. (d) reformation de la structure de la colonie.

Les différentes exécutions montrent que le modèle possède des capacités intrinsèques de régénération et de maintien de la structure, sans l'avoir programmé ni ajouté de techniques spécifiques au modèle de base. Le taux de régénération moyen est de 4 cellules/min pour une durée de régénération moyenne de 0.25 min/cellule.

5.7.2 Régénération après sélection d'une zone spécifique pour la mort cellulaire

Dans cette expérience, nous souhaitons vérifier le comportement du modèle en cas de mort cellulaire non distribuée, c'est-à-dire lorsqu'un groupe de cellules adjacentes meurt simultanément, par exemple sous l'action d'un antibiotique ou de dommages sur une zone spécifique de la structure de la colonie. Pour ce faire, une mort cellulaire est infligée sur des zones sélectionnées. Dans l'expérience rapportée par la Figure 5.15; 26% des cellules de la colonie ce qui correspond à 124 cellules, sont tuées. Les cellules mortes ont été

régénérées en 34 min. L'expérience montre que le modèle est capable de régénération, reformation et maintien de la structure. Plusieurs endommagements et coupures de la structure sur différentes zones ont été testés (voir Figure 5.16). Le taux de régénération moyen est de 5 *cellules/min* pour un temps de régénération moyen de 0.2 *min/cellule*.

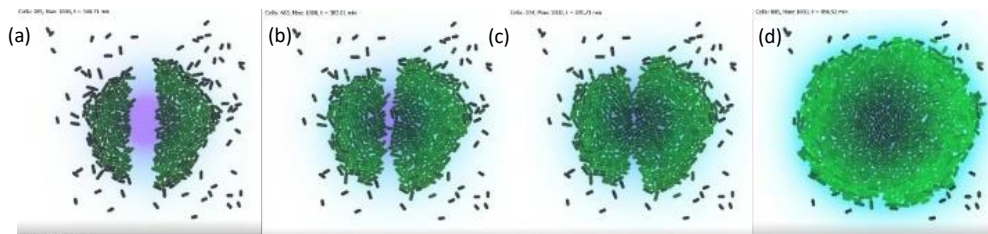


Figure 5.15: Régénération dans une zone sélectionnée pour la mort cellulaire. (a) Une coupe verticale (124 cellules tuées) est effectuée au milieu de la colonie. (b) - (c): Repousse et régénération des cellules. (d) Reformation de la structure de la colonie.

Dans notre travail antérieur portant sur l'autoréparation d'organismes multicellulaires artificiels (Djezzar, Noureddine Djedi, *et al.*, 2011), après avoir tué 23% de la créature multicellulaire (chauve-souris artificielle), le taux de régénération moyen est de 25 *cellules/min* pour un temps de régénération moyen de 0.04 *min/cellule*. Ceci représente 1/5 du temps de régénération de notre modèle, à savoir 0.2 *min/cellule*. Malgré cette observation, nous considérons qu'un temps de régénération compris entre 0.2 et 0.25 *min/cellule* est avantageux car notre modèle inclut la simulation des forces physiques et de la cinétique de croissance.

Il est important de noter que ces capacités de résistance et maintien de la structure sont importantes pour la génération de topologies de réseaux artificiels avec des propriétés de résistance aux attaques externes.

5.8 Dynamiques du réseau artificiel

Nous rappelons ici qu'un réseau sans fil artificiel basé-QS est un réseau composé de nœuds et des liens où :

- un nœud de réseau est une abstraction d'une cellule bactérienne.
- la lumière (signal lumineux) produite par les nœuds est utilisée pour la formation coopérative des liens du réseau.

Le réseau artificiel évolue en même temps que son modèle de colonie de cellules. Typiquement, il évolue via (1) une auto-sélection des types des nœuds (test local de la valeur de la *gfp* au niveau de la cellule) et (2) envoi des liens sans calcul de positions. Un lien est établi entre la cellule A et la cellule B selon les deux règles suivantes :

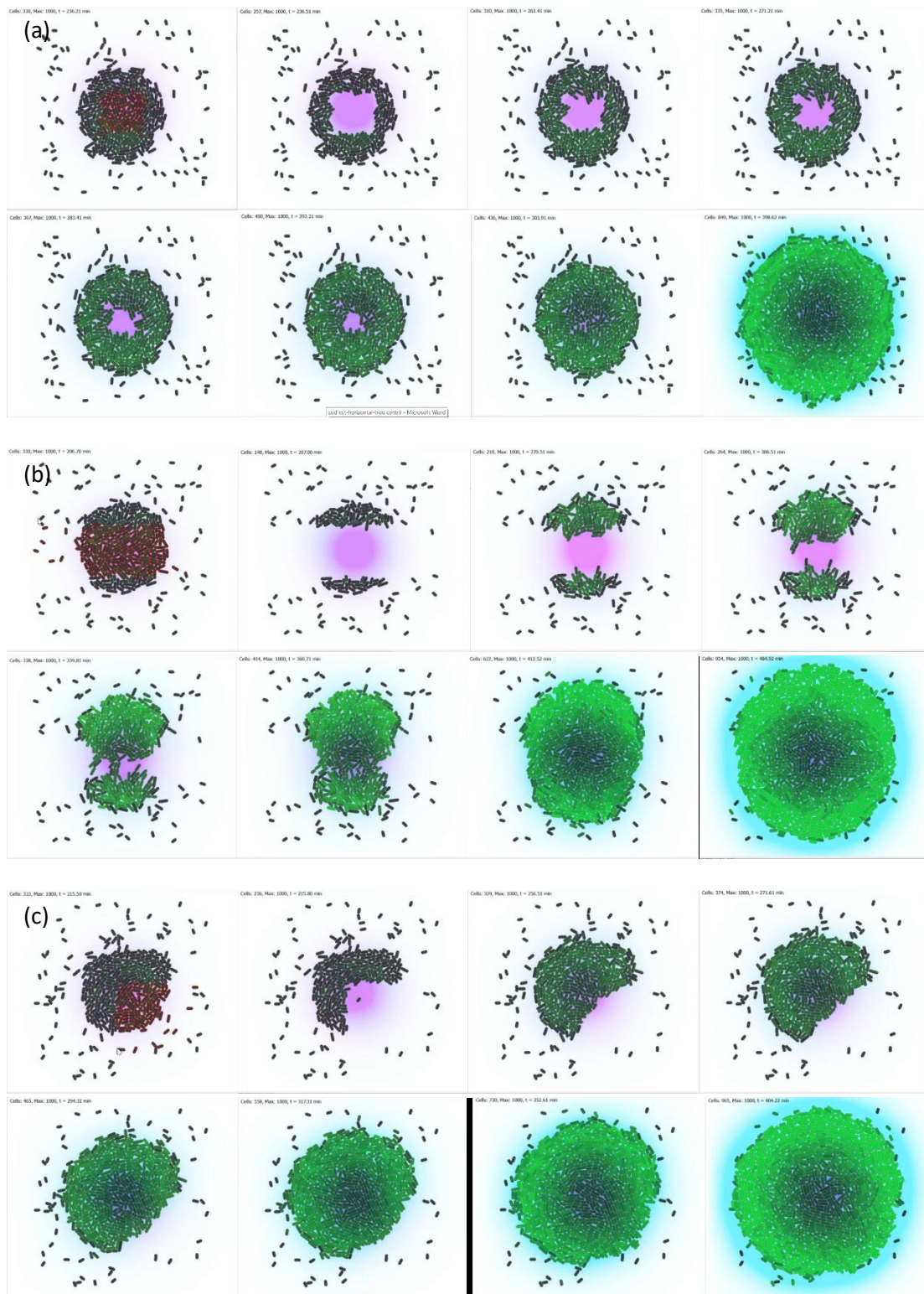


Figure 5.16 : Configurations supplémentaires pour la mort cellulaire. (a) centre de la colonie. (b) coupure horizontale. (c) coupure de la zone sud est.

- Règle 1 : la concentration du signal lumineux (*gfp / volume*) à l'intérieur de la cellule A est supérieure à celle de la cellule B.
- Règle 2 : la cellule B est considérée comme un récepteur sensible à la lumière si sa concentration en *LuxR* est supérieure à un seuil d'activation *TR*.

Le but de cette section est d'analyser l'évolution des propriétés de ce réseau, principalement : le nombre de cellules en réseau et le nombre des liens. Nous devons également vérifier si une assez simple définition de réseau permet à toute la population de cellules d'être connectées (nombre total de cellules = nombre total de cellules connectée). Pour ce faire, trois mesures ont été considérées :

1. le nombre de cellules,
2. le nombre de liens et
3. le nombre de cellules connectées,

et ce pour chaque type de nœud (WT-Cooperator, Cooperator, Cheater).

5.8.1 Nombre de cellule de chaque type de nœud

Une cellule est considérée comme sensible à la lumière si sa concentration intracellulaire en *luxR* est supérieure à un seuil $T_R = 0,0155$. La première mesure que nous calculons est le nombre de cellules de chaque type de nœud. Ceci est représenté par la Figure 5.17. Sur cette figure et de $t = 0$ min à $t = 50$ min, le nombre de *Cheaters* est stable et égal à 100 cellules. À mesure que la colonie grandit, le nombre de *Cheaters* commence à augmenter progressivement, atteignant son maximum de 294 cellules à $t = 260$ min. Après ce temps, le nombre de *Cheaters* stagne jusqu'à la fin de la simulation. À l'instant $t = 210$ min, le quorum est atteint, les cellules ont commencé à émettre de la lumière et par conséquent, les *Cooperators* commencent à émerger dans la population. À $t = 300$ min, le nombre de *Cooperators* dépasse le nombre *Cheaters*, tandis que les *WT-Cooperators* commencent à apparaître. Le nombre de *Cooperators* et de *WT-Cooperators* continue d'augmenter parallèlement au nombre de cellules, tandis que le nombre de *Cheaters* reste stable.

À la fin de la simulation, nous notons que les *Cooperators* sont dominantes dans la population avec 752 cellules représentant 55% de la population, contre 294 *Cheaters* et 324 de *WT-Cooperators*, ce qui représentent respectivement 21% et 24%.

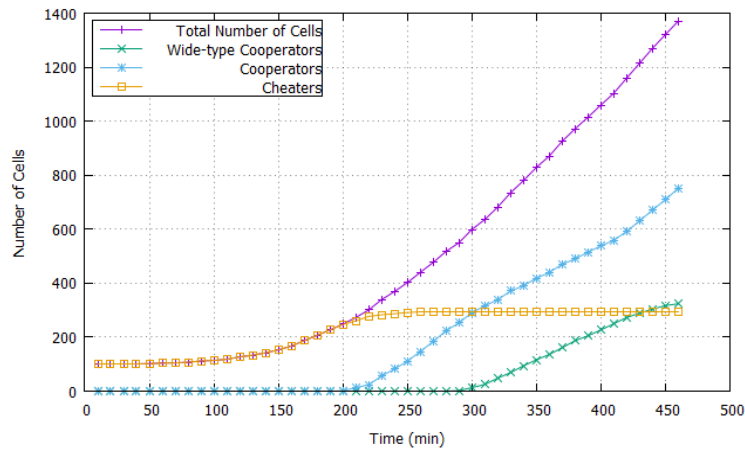


Figure 5.17 : Mesures du réseau de communication artificiel. Evolution du nombre de cellules.

5.8.2 Nombre de liens

La deuxième mesure que nous considérons est le nombre de liens. Ceci est représenté par la Figure 5.18. De $t = 0$ min à $t = 230$ min, le nombre total des liens est égal à zéro. Ensuite, le nombre total de liens augmente de manière monotone jusqu'à $t = 300$ min, où il commence à augmenter de manière rapide. En fait le nombre total des liens augmente car les nombres de liens de *WT-Cooperators* et de *Cooperators* augmentent aussi.

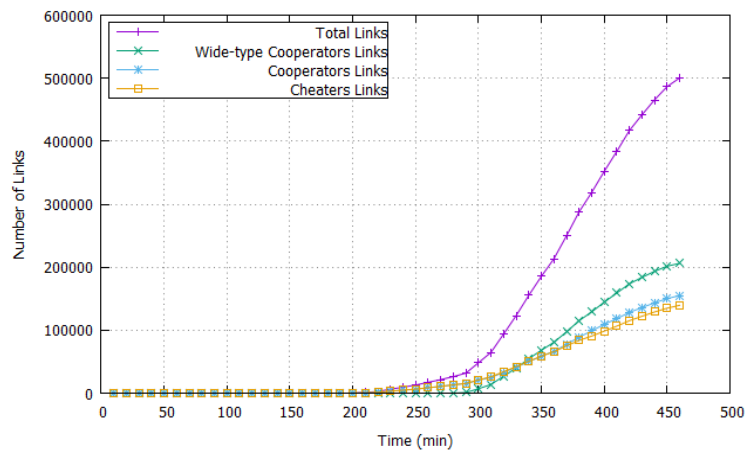


Figure 5.18 : Mesures du réseau de communication artificiel : Evolution du nombre de liens.

A la fin de la simulation, le nombre de liens des *WT-Cooperators* représentaient 41% du nombre total des liens, contre 31% des *Cooperators* et 28% des *Cheaters*. En conséquence, malgré le fait que les *WT-Cooperators* ne sont pas les plus nombreux dans la population, le nombre de liens des *WT-Cooperators* dépasse largement le nombre des liens des autres types de nœud. Un autre point très important à souligner est que, malgré le fait que le nombre de *Cheaters* a stagné à partir de $t = 260$ min, le nombre de liens de *Cheaters* continue à augmenter, ce qui signifie que ces cellules continuent à recevoir des liens afin d'être connectées à l'ensemble de la population.

5.8.3 Nombre de cellules en réseau

La Figure 5.19 représente la troisième mesure que nous calculons, à savoir le nombre de cellules en réseau. À $t = 290$ min, les cellules WT-coopérateurs dans le réseau commencent à émerger et le nombre de cellules connectées correspond au nombre total de cellules (le nombre de cellules non en réseau est égal à 0). En conséquence, le modèle de réseau permet à toutes les cellules de la population d'être mises en réseau sans calculer la position de la cellule. En effet, bien que notre réseau de communication soit défini sur la base de deux règles simples, une règle d'émission et une règle de réception, le réseau permet la mise en réseau de la totalité des cellules de la population (100%), quelle que soit leur position (proche ou éloignée de la colonie) ou leur type (cellules QS ou non QS, cellules bioluminescentes ou non bioluminescentes).

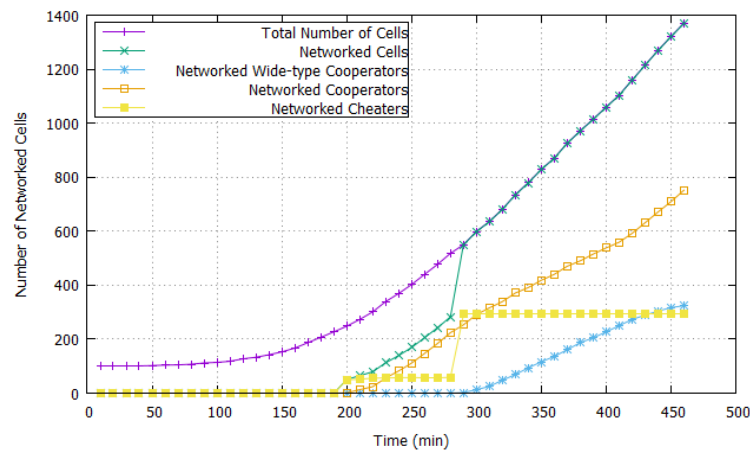


Figure 5.19 : Mesures du réseau de communication artificiel : Evolution du nombre de cellules en réseau.

Nous notons que les résultats ont convergé en tant qu'évolution spontanée des dynamiques du réseau sans utilisation d'algorithme évolutif. Dans ce réseau artificiel, chaque nœud possède la propriété d'auto-sélection de type de nœud sans contrôle centralisé. De tels réseaux de communication artificiels peuvent être utilisés pour l'émergence de topologies de réseau sans fil auto-organisées, qui traitent des problèmes de données de localisation et de l'utilisation des messages de contrôle globaux lors de la conception de la topologie.

5.9 Coopération

Le Quorum sensing permet un travail coopératif d'une population bactérienne pour lequel certaines bactéries ne participent pas. Les bactéries non participantes sont modélisées comme des tricheurs qui exploitent la production de biens communs (exofacteurs) par d'autres bactéries appelées coopérateurs.

5.9.1 Définition

Des définitions variées peuvent être trouvées dans la littérature sur la coopération. Une condition nécessaire à toutes les définitions est qu'un acte coopératif doit avoir des conséquences positives sur l'aptitude des destinataires (récepteurs ou bénéficiaires) (Tarnita, 2017). Ainsi, Tarnita définit la coopération comme : un comportement « coûteux » qui confère des avantages (bénéfices) de fitness aux destinataires de la même espèce (Tarnita, 2017).

5.9.2 Notion d'intérêt communs et de coopération bénéfique

Il est maintenant reconnu que les bactéries manifestent des comportements sociaux remarquables qui, selon certains chercheurs, ressemblent à ceux des insectes, des vertébrés et des humains (Diggle *et al.*, 2007).

De ce fait, comme dans ces sociétés à l'échelle macroscopique, dans les microbiomes, différents types de bactéries tentent de coexister en conflit ou en coopération pour des **intérêts communs**.

Il est généralement admis que le paradigme de la coopération bactérienne et du comportement social peut être observé dans les divers systèmes de QS présents chez les bactéries à Gram négatif et à Gram positif (Swift *et al.*, 2001) et que le QS présente une **coopération bénéfique** pour les bactéries que ce soit à l'échelle locale, au sein d'un même groupe, ou bien à l'échelle globale pour la population entière (Diggle *et al.*, 2007).

5.9.3 Mesure de la coopération

Dans notre modèle, comme la coopération exprimée via la bioluminescence (*gfp*) est utilisée comme base pour la formation coopérative d'un réseau artificiel, nous considérons alors :

- le nombre de coopérateurs (respectivement WT coopérateurs) en tant que **coût**, et
- les composants de réseau résultant : nombres totaux des liens et nœuds, comme **bénéfice**, que nous appelons intérêts communs.

Ensuite, nous calculons la coopération comme le rapport bénéfice/coût.

$$\text{coopération} = \frac{\text{bénéfice}}{\text{coût}}$$

Le rapport bénéfice/coût exprime alors combien (ou à quel point) les *Cooperators* (ou *WT-Cooperators*) contribuent à l'évolution des intérêts communs pour la population. Dans notre système, nous considérons deux intérêts communs. Le premier intérêt

commun représente le nombre total des liens. Donc, le degré de coopération vers l'intérêt commun 1 est calculé ainsi :

$$\text{coopération}_{\text{interet commun 1}} = \frac{\text{nombre total des liens}}{\text{nombre WTcoopérateur ou coopérateur}}$$

Le deuxième intérêt commun représente le nombre de cellules en réseau. Le degré de coopération vers l'intérêt commun 2 est alors calculé ainsi :

$$\text{coopération}_{\text{interet commun 2}} = \frac{\text{nombre de cellules en réseau}}{\text{nombre WTcoopérateur ou coopérateur}}$$

5.9.4 Émergence de stratégie coercitive

La Figure 5.20 montre l'évolution de la coopération vers l'intérêt commun 1. À $t = 250 \text{ min}$, le degré de coopération des *WT-Cooperators* atteint son pic alors que celui des coopérateurs est égal à zéro. Cette situation change d'une manière très rapide de $t = 250$ - 280 min . En effet, le degré de coopération des *WT-Cooperators* commence à diminuer tandis que celui des coopérateurs commence à avoir des valeurs positives. Dans ce cas, les *WT-Cooperators* semblent présenter une sorte de comportement «coercitif», car ils forcent les coopérateurs à changer de comportement (leur degré de coopération passe de zéro à des valeurs positives). Les *WT-Cooperators* forcent donc l'autre variante de nœud à coopérer.

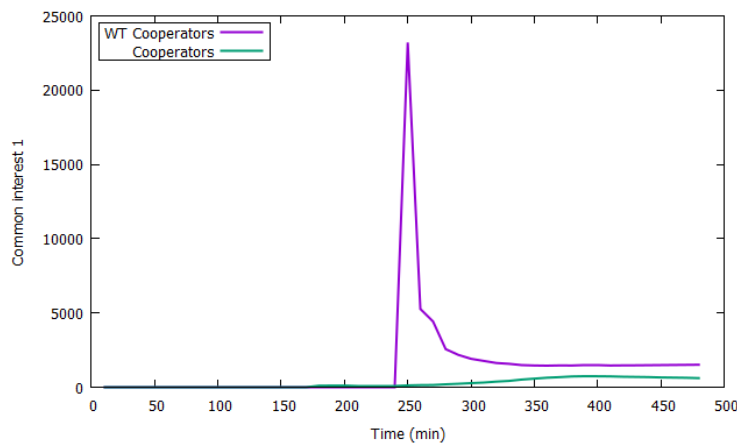


Figure 5.20 : évolution de la coopération vers l'intérêt commun 1 : liens totaux.

Nous considérons ce comportement, qui n'a pas été prédit lors de la conception du modèle, comme une stratégie coercitive « émergente ». Une stratégie est dite coercitive si la production de la substance X par la cellule A force la cellule B à réagir d'une manière claire et significative (Diggle *et al.*, 2007).

De $t = 280$ à 380 min, les *WT-Cooperators* « forcent » les autres individus (c.-à-d. les *Cooperators*) à produire plus de liens, tout en produisant moins eux-mêmes (voir aussi la Figure 5.18 de $t = 280$ - 380 min).

L'augmentation initiale du degré de coopération des WT coopérateurs (à $t = 250$ min) est dû aux avantages de leur stratégie coercitive (signaleurs forts, faible producteurs de liens) en présence des autres variantes coopératrices, les coopérateurs (signaleurs faibles, fort producteurs de liens). Cependant, lorsque la coopération des coopérateurs commence à augmenter, la diminution des niveaux de coopération des *WT-Cooperators* rend finalement leur stratégie coercitive beaucoup plus souple (la stratégie de coercition des *WT-Cooperators* diminue progressivement à partir de $t = 280$ min). Les comportements de coopération des deux variantes se stabilisent de $t = 350$ min jusqu'à la fin de la simulation.

La Figure 5.21 montre l'évolution du degré de coopération vers l'intérêt commun 2 : les cellules en réseau. De même, un comportement coercitif est observé à $t = 250$ min. Les niveaux de coopération des deux variantes se stabilisent à partir de $t = 380$ min et restent stables jusqu'à la fin de la simulation.

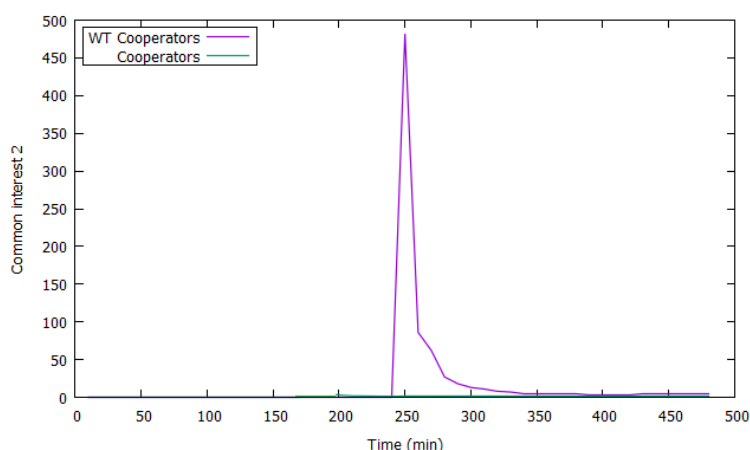


Figure 5.21 : Evolution de la coopération vers l'intérêt commun 2 : nombre de cellules en réseau.

Les valeurs finales des degrés de coopération de chaque variante sont résumées dans le tableau 1. Le nombre total de liens est de 500000, le nombre de cellules en réseau est de 1370, le nombre de coopérateurs est de 752 et le nombre de WT-coopérateurs est de 324.

Type de cellule	WT-cooperators	Cooperators
Intérêt commun 1	$500000/324=1543$	$500000/752=664$
Intérêt commun 2	$1370/324=4.2$	$1370/752=1.8$

Tableau 3: Valeurs finales de la mesure de la coopération vers les intérêts communs du réseau.

Globalement, il est important de noter qu'à tout moment, le degré de coopération des WT coopérateurs est supérieur à celui des coopérateurs en ce qui concerne les deux intérêts

communs, 1514 versus 752 pour l'intérêt commun 1, et 4 versus 2 pour l'intérêt commun 2. Par conséquent, les cellules régulées positivement, en l'occurrence les WT coopérateurs, coopèrent davantage pour faire évoluer les propriétés du réseau de communication à savoir : les liens et les nœuds.

5.9.5 Stratégie coercitive, problème d'honnêteté et théorie de l'évolution

De nos jours, de nombreux travaux de recherche ont tendance à étudier les stratégies coercitives dans les sociétés microbiennes pour répondre à des questions clés telle que ; **est-ce que le QS dans les bactéries est un signal honnête**, ou si le QS est également utilisé pour contraindre d'autres cellules (Diggle *et al.*, 2007; Popat *et al.*, 2014; Popat, Pollitt, Harrison, Naghra, K.-W. Hong, *et al.*, 2015; Allen *et al.*, 2016). Dans la société microbienne que nous simulons, les *WT-Cooperators* forcent les autres individus à coopérer. Cette stratégie coercitive s'est avérée bénéfique pour partager les intérêts communs entre deux variantes de coopérateurs, autrement, le système pourrait être envahi par une variante de coopérateurs qui ne coopèrent forcément pas pour des intérêts communs.

Le problème de l'honnêteté se pose lorsque des individus signalent malhonnêtement pour contraindre les autres à se comporter d'une manière qui profite au signaleur, ce qui soulève la question de savoir ce qui maintient l'honnêteté du signal (Dawkins, 1978). La théorie de l'évolution a suggéré que l'honnêteté puisse être maintenue par le biais de mécanismes tels qu'un intérêt commun entre le signaleur et le récepteur (Searcy & Nowicki, 2005). Cela ne contredit pas les résultats que nous avons trouvés. À l'inverse, les résultats montrent qu'une signalisation honnête est maintenue pour contraindre d'autres individus à coopérer pour des intérêts communs.

Notons que ce n'est que récemment que le potentiel de l'étude du comportement social des micro-organismes par rapport à la théorie de l'évolution a été reconnu (Crespi, 2001) et qu'il existe un fort potentiel de développement de recherches complémentaires dans ce domaine, tant du point de vue moléculaire que de celui adaptatif (darwinien) (West *et al.*, 2006). Les chercheurs soutiennent également que l'exploration ce domaine offre un grand potentiel pour des recherche interdisciplinaires sous différentes perspectives (West *et al.*, 2006; Tarnita, 2017; Asfahl and Dandekar, 2018) et que de nouveaux concepts et idées peuvent être tirés de l'application de la théorie de l'évolution aux micro-organismes.

5.9.6 Coopération et métabolisme : Coût énergétique de la coopération

Dans cette section nous calculons le coût énergétique nécessaire pour coopérer et maintenir la coopération. En nous basant sur la définition de la coopération en début de section qui définit la coopération comme un « comportement coûteux... qui confère des

avantages/bénéfices de fitness aux destinataires de la même population» (Tarnita, 2017). Les résultats ont montrés que la coopération a un coût énergétique non négligeable. Ce coût peut être calculé ou déduit à partir des courbes d'ATP vu précédemment (voir Figure 5.22)

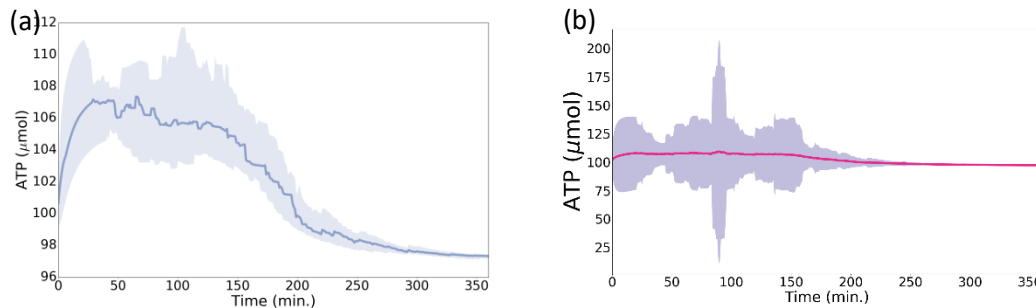


Figure 5.22 : Evolution du métabolisme cellulaire. (a) médiane et interquartile plage, (b) moyenne et variance, de 20 exécutions indépendantes.

On peut observer sur les courbes qu'avant que le quorum soit atteint le taux d'énergie était 106 μmole en moyenne, après que le quorum soit atteint l'énergie s'est stabilisée à 97 μmole. Donc, pour calculer le coût énergétique du maintien de la coopération, deux mesures peuvent être considérées :

- coût énergétique de la coopération par rapport au niveau de base (ATP_{CB}).
- coût énergétique de la coopération par rapport au niveau d'énergie avant quorum (ATP_{CQ}).

Calcul du coût énergétique de la coopération par rapport au niveau de base (ATP_{CB})

Le coût énergétique par rapport au niveau de base (ATP_{CB}) est calculé par soustraction de l'énergie au steady state (ATP_{SS}) à l'énergie de base (ATP_0) comme suit :

$$ATP_{CB} = ATP_0 - ATP_{SS}$$

En remplaçant par les valeurs trouvées dans les résultats,

$$ATP_{CB} = 100 - 97 = 3 \mu mole$$

Cette mesure peut être considérée si on suppose que le QS régule déjà la surproduction de l'énergie (6 unités du pic : 106, par rapport au niveau de base : 100). Donc le coût du maintien de la coopération est de 3 μmole.

Plus spécifiquement, cette mesure peut être considérée si on suppose les deux choses suivantes :

1. L'énergie de base (ATP_0) est le taux énergétique régulier d'un organisme bactérien.

2. L'augmentation de l'énergie jusqu'aux 106 moles (le pic sur la figure) est dû d'une part à une surproduction d'énergie que le QS a régulé (on a vu que le QS agit comme régulateur pour l'autocontrôle de l'acquisition des nutriments et la surproduction d'énergie). D'autre part au coût de production de la lumière.

Donc, la chute de la courbe d'énergie du pic vers le niveau de base est due à : 1) la régulation de la surproduction d'énergie et au 2) coût de la production de la lumière. La chute de la courbe d'énergie du niveau de base vers des valeurs inférieures au niveau de base est due au coût de la coopération (3 unités supposées pour la production de bien public (public good)).

Calcul du coût énergétique de la coopération par rapport au niveau d'énergie avant quorum (ATP_{CQ})

Le coût énergétique de la coopération par rapport au niveau d'énergie avant quorum (ATP_{CQ}) est calculé par soustraction de l'énergie au steady state (ATP_{SS}) à l'énergie avant quorum (ATP_Q) comme suit :

$$ATP_{CQ} = ATP_Q - ATP_{SS}$$

En remplaçant par les valeurs correspondantes (trouvées dans les résultats), l'équation devient :

$$ATP_{CQ} = 106 - 97 = 9 \mu mole$$

Synthèse

Dans les deux cas si on compare le coût énergétique de la coopération (3 ou 9 $\mu moles$) au coût énergétique des autres actions cellulaires (par exemple la division cellulaire a un coût énergétique de 0.5 $\mu mole$) la coopération est le comportement le plus couteux en énergie. On peut tirer la conclusion suivante :

- les bactéries QS dépensent un coût énergétique important pour maintenir la coopération.

5.10 Étude comparative

Dans cette section nous présentons une étude comparative entre notre modèle et des modèles de référence de simulations basés QS.

5.10.1 Organismes développés et environnement

Le Tableau 4 présente une comparaison sur les propriétés des organismes développés à savoir : la taille de la population, la forme des cellules, ainsi qu'une éventuelle formation de structure (*shape formation*).

Pour observer des comportements intéressants de bactéries, il est nécessaire de simuler les interactions d'un grand nombre de cellules bactériennes dans des modèles *in silico*. Notre modèle permet de simuler des colonies en croissance comptant jusqu'à plus de 1400 cellules bactériennes, alors que dans le travail fondateur présenté par Melke et al. (Melke et al., 2010), la taille de la population ne dépasse pas 256 cellules et de 430 cellules dans la simulation de Ouannes et al. (Ouannes et al., 2016).

Modèle	Organismes développés					Environnement
	Taille de la population	Forme de la cellule	Shape formation	Comportement multicellulaire	Physiologie de groupe	
(Melke et al., 2010)	256	Point	Colonie en forme de feuille	-	-	Spécifique avec chambres
(Wei et al., 2015)	+1000	Bactérie sphérique	biofilm	oui	-	Spécifique avec limitation de ressources
(Ouannes et al., 2016)	430	Bactérie minuscule	non	-	-	Pas d'environnement spécifique mais chemotaxis
(Djezzar et al., 2019)	+ 1400	Bactérie	Colonie circulaire	Oui	Métabolisme	Spécifique avec limitation de ressources

Tableau 4: Etude comparative : comparaison sur les organismes développés.

Par ailleurs, notre modèle utilise un environnement spécifique avec limitation de ressources (substrat). Ainsi il permet l'émergence de comportements multicellulaires (formation de structure : Colonie circulaire) avec une physiologie de groupe (le métabolisme de toute la population s'est régulé au même taux comme si toutes les cellules faisaient partie d'un seul organisme multicellulaire). Ces comportements ont été présentés comme défi à obtenir dans plusieurs autres modèles. Par exemple dans (Ouannes et al., 2016), les auteurs ont tenté d'améliorer leur modèle en en intégrant le QS, et ce pour faire émerger des comportements de groupe plus complexes tel que la formation de structures multicellulaires. L'utilisation des « environnements avec des limites des ressources » quant à elle faisait parties des perspectives de ce travail.

5.10.2 Contrôle décentralisé sans variables de contrôle global

Nous avons implémenté un réseau moléculaire qui utilise des équations différentielles ordinaires (ODE) pour calculer la concentration des composants (A, R, RA, C) du paradigme de régulation QS à Gram négatif. Ce système a permis l'autorégulation du métabolisme et de la bioluminescence sans aucun contrôle centralisé.

Le Tableau 5.3 présente une étude comparative de mécanismes d'autorégulation avec ou sans contrôle centralisé, variables globales ou seuils de densité cellulaires prédéterminés. Des explications détaillées seront présentées dans les sous-sections suivantes.

Modèle	Autorégulation sans contrôle centralisé			
	Mécanisme régulé (phénotype)	Variables global	Seuil de densité	Algorithme centralisé
(Beckmann and Mckinley, 2009)	Arrêt de l'autoréplication	oui	Trouvé par algorithme génétique	-
(Melke <i>et al.</i> , 2010)	-	-	observé	-
(Wei <i>et al.</i> , 2015)	biofilm	-	observé	-
(Ouannes <i>et al.</i> , 2016)	-	LCD, HCD	prédéterminé	oui
(Djezzar et al, 2019)	Bioluminescence, métabolisme.	-	observé	-

Tableau 5 : Comparaison sur le mécanisme d'autorégulation avec utilisation éventuelle de contrôle centralisé, variables globales ou seuil de densité prédéterminé.

Contrôle centralisé

A travers le tableau de comparaison nous pouvons apercevoir que la plupart des travaux présentés n'utilise pas de contrôle centralisé à part le travail de (Ouannes *et al.*, 2016) où les auteurs proposent un algorithme de QS. Dans le travail présenté dans ce manuscrit, bien que nos modèles computationnels de bioluminescence et de métabolisme soient basés sur une forte simplification de la réalité du processus biologique, le comportement auto-organisé de la bioluminescence, l'hétérogénéité phénotypique et l'optimisation de l'énergie apparaissent comme des propriétés émergentes, spontanées du système de régulation, sans aucun contrôle centralisé sur le déclenchement du QS et de ses réponses.

Variable globales et prédétermination de seuil de densité cellulaire

A travers le tableau nous pouvons apercevoir que le seuil de densité peut être prédéterminé (Ouannes *et al.*, 2016), observé (Forrest and Jones, 1993) (Melke *et al.*, 2010) (Wei *et al.*, 2015) ou trouvé par un algorithme évolutionniste comme dans le système Avida (Beckmann and Mckinley, 2009).

Dans notre modèle, bien évidemment, nos cellules bactériennes artificielles communiquent via un processus de signal/réponse qui régule l'expression des gènes en fonction de la « densité cellulaire », mais nous n'avons pas utilisé une variable (compteur) globale pour compter la densité cellulaire puis contrôler le déclenchement du réseau moléculaire QS à l'aide d'un test basé sur la taille de la population comme dans (Ouannes *et al.*, 2016).

Dans notre modèle, la cellule bactérienne artificielle est capable de percevoir la densité de population de manière implicite à travers sa concentration intérieure en AHL. En effet, lorsque la quantité d'AHL augmente, elle régule automatiquement la production de

lumière (équation 12). Ceci est en quelque sorte similaire/proche de ce qui se passe dans la nature, les cellules bactériennes réelles ne comptent pas la densité de cellules dans l'environnement. Le but de s'inspirer des organismes vivants est précisément de copier cette capacité d'autorégulation des cellules naturelles.

Dans (Ouannes *et al.*, 2016), les auteurs proposent un algorithme de QS qui utilise une variable globale appelée LCD (pour *Faibles Densités Cellulaires*) qui compte le nombre de cellules. Après, à chaque pas de temps, dans l'algorithme global, chaque cellule vérifie la valeur de la variable LCD. Si elle est inférieure à un certain seuil ($LCD < \text{seuil}$), la cellule exécute un certain nombre d'actions. Sinon, (si $LCD > \text{seuil}$), la cellule effectue d'autres actions telles que : augmentation de la production de AHL, activation des capteurs de détection AHL (luxR) ou augmentation du taux de croissance. Contrairement à cela, dans notre modèle, les actions cellulaires sont exécutées automatiquement, en parallèle et à tout moment, comme toutes les réactions d'une cellule réelle se déroulant en parallèle et tout le temps. En effet, dans notre modèle la détection des substrats et des AHL, la production de molécules QS, la cinétique de croissance, le métabolisme ainsi que toutes les actions cellulaires sont exécutées automatiquement, comme expliqué dans la section 4.3.5.

5.10.3 Prise en compte du Métabolisme

Dans la plupart des modèles de simulation en vie artificielle, le métabolisme comme moyen physiologique représentant la production et consommation d'énergie, n'est pas considérée dans le processus de croissance. Dans le cadre des modèles de développement simulant la morphogenèse des organismes **multicellulaires**, excepté les modèles intégrant un modèle de chimie artificielle ou réseau de réaction chimique (*chemical reaction networks*) (Cussat-Blanc, Luga and Duthen, 2009; Djeddar, N Djedi, *et al.*, 2011; Djeddar, Nouredine Djedi, *et al.*, 2011), le métabolisme est rarement pris en compte.

De même dans le cadre de simulation de croissance d'organismes **unicellulaires**, le métabolisme est rarement pris en compte ou bien il est fortement simplifié en un modèle de métabolisme minimal (un compteur d'énergie décrémenté à chaque pas de temps). Dans les simulations de (Forrest and Jones, 1993) et (Ouannes *et al.*, 2014, 2016), les modèles proposés permettent le recyclage de matériaux que les bactéries peuvent libérer une fois qu'elles sont mortes. Ainsi, quand les bactéries meurent, leurs déchets sont transformés en sources d'énergie que les autres bactéries peuvent récupérer pour incrémenter leur compteur d'énergie. Dans ces modèles, il n'y a pas un processus de transformation de la matière depuis la nourriture vers la biomasse, ou l'ATP.

Au lieu de cela, dans notre modèle, il existe une simulation réelle de la production et de la consommation d'énergie. Les termes positifs dans l'équation du métabolisme (Eq.12) décrivent la production d'énergie, tandis que les termes négatifs décrivent la consommation d'énergie. La production d'énergie correspond à la métabolisation du

substrat (transformation de la matière) en ATP. Alors que la consommation d'énergie correspond au coût énergétique des actions cellulaires : croître, se diviser, produire de la lumière ou repos (quiescence). Le Tableau 8 : présente une comparaison sur la prise en compte du métabolisme dans les modèles de simulation.

Modèle	Métabolisme	
	Production d'énergie	Consommation d'énergie
(Forrest and Jones, 1993)	-	oui, compteur d'énergie
(Beckmann and Mckinley, 2009)	-	oui, coût énergétique réel
(Melke <i>et al.</i> , 2010)	-	-
(Wei <i>et al.</i> , 2015)	-	-
(Ouannes <i>et al.</i> , 2016)	-	oui
(Djezzar et al, 2019)	oui oui	

Tableau 6 : Comparaison sur la prise en compte du métabolisme dans les modèles de simulation.

En effet, il est à noter que nos travaux font partie des rares travaux en vie artificielle sur les organismes unicellulaires associant le métabolisme au QS, alors que le contrôle du métabolisme est un des mécanismes important régulé par QS (Williams *et al.*, 2007; Queck *et al.*, 2008; Schuster *et al.*, 2013).

5.10.4 Réseau sans fil artificiel et coopération

Le Tableau 7 présente une comparaison sur la conception d'un modèle de réseau artificiel sur la base d'une simulation des dynamiques bactériennes et sur la prise en compte de l'aspect coopératif des bactéries par les modèles de simulation. On peut constater à travers le chapitre sur l'état de l'art ainsi que le tableau de comparaison présenté dans cette section, que rares sont les travaux qui ont considéré une simulation des dynamiques cellulaires avec la modélisation d'un réseau de communication. Dans ce cadre, le travail de Wei *et al.* représente pour nous un travail de référence.

Modèle	Extrapolation vers un modèle informatique	Connexion optimale	Aspect coopération pour établir les liens du réseau	Coût Energétique
(Forrest and Jones, 1993)	-	-	-	-
(Melke <i>et al.</i> , 2010)	-	-	-	-
(Wei <i>et al.</i> , 2015)	Réseau artificiel	oui	Oui, basé biofilm, sans calcul des taux de coopération	-
(Ouannes <i>et al.</i> , 2016)	-	-	-	-
(Djezzar et al, 2019)	Réseau artificiel sans fil	oui	Oui, basé bioluminescence	oui

Tableau 7 : Comparaison sur la conception d'un réseau artificiel.

Cependant dans ce travail, les auteurs proposent l'utilisation du biofilm et la réalisation d'un réseau sur une surface d'attachement (matrice extracellulaire construite par la

molécule du biofilm EPS, pour *extracellular polymeric substances*), ce qui implique l'utilisation de liens physiques pour l'établissement des liens des réseaux.

Contrairement à cela, nous avons proposé un modèle de communication par lumière (bioluminescence) au lieu du biofilm, ce qui nous a permis d'obtenir l'aspect « sans fil ».

L'utilisation de la bioluminescence nous a permis également d'obtenir cette caractéristique d'auto-sélection de type des nœuds, caractéristiques très intéressantes pour le développement de réseaux sans fils hiérarchiques auto-organisés tel que les réseaux de capteurs hiérarchiques (*cluster-based Wireless Sensor Networks*).

Notons aussi que les deux travaux, le nôtre et celui de (Wei *et al.*, 2015), permettent une connexion totale (100 %) des nœuds du réseau.

Un autre critère de comparaison très intéressant, c'est la prise en compte de la coopération. Notre modèle présente une formation coopérative des liens du réseau. De même pour le travail de (Wei *et al.*, 2015). Cependant nous calculons le taux de coopération et nous explorons l'émergence de stratégies coercitives et la potentialité du lien qui peut y avoir avec la théorie de l'évolution. Cependant, dans (Wei *et al.*, 2015) les auteurs mettent l'accent sur le calcul d'autres propriétés de réseau tel que la distribution uniforme et le clustering dynamique qui sont des propriété clefs de la théorie des réseau (Barabási, 2016). Ces aspects pourront être considérés dans des travaux futurs.

Finalement, notre modèle a aussi l'avantage de prendre en compte l'aspect énergétique (le métabolisme), aspect très important dans les réseaux sans fils surtout mobile. Ceci sera discuté en détails un peu en bas dans la Section 5.10.3 discutant le Métabolisme comme solution biologique au problème d'optimisation d'énergie dans les réseaux sans fil .

5.11 Discussions

Cette section porte sur des discussions autour des modèles et des résultats sous différents angles.

5.11.1 Émergence de comportement multicellulaire avec « physiologie de groupe »

Comme souligné dans l'introduction, comparée à une cellule d'un organisme multicellulaire, une cellule bactérienne est une entité mobile et autonome pouvant se développer et agir de manière indépendante au niveau individuel, et capable de coordonner son comportement avec celui d'autres cellules au niveau populationnel. Cela permet d'obtenir des caractéristiques de coordination précédemment reconnues comme spécifiques aux organismes multicellulaires (par exemple la formation de structure).

Il est donc important d'observer dans nos simulations le développement de formes (*shape formation*) émergeant du comportement de la population microbienne. En effet, la colonie de cellules bactériennes forme une structure auto-organisée semblable à organismes multicellulaires (un amas circulaire de cellules dans lequel les organismes unicellulaires sont proches les uns des autres comme s'ils ne formaient qu'un seul organisme).

L'étude de l'émergence de comportements multicellulaires par des microbiotes artificiels fait aussi l'un des objectifs du projet européen SYMBIOTIC (Pascalie et al., 2016). Ce projet vise à explorer le développement de formes, pouvant générer des comportements collectifs, basé sur un assemblage de cellules (y compris des cellules procaryotes non sujettes à la multicellularité).

Dans notre modèle, le comportement multicellulaire de la population de bactéries ne se limite pas simplement à la formation de structure (développement de forme) mais également au comportement physiologique de groupe vis-à-vis de la régulation du métabolisme de toute la colonie (énergie alignée au même taux comme il s'agissait d'un seul organisme).

5.11.2 Métabolisme comme solution biologique au problème d'optimisation d'énergie dans les réseaux sans fil

Les résultats présentés dans ce manuscrit ont montré que le métabolisme a été régulé, c'est-à-dire stabilisé une fois le quorum atteint. Cette fonctionnalité est très importante pour réguler la durée de vie de la batterie des réseaux sans fil artificiels proposés.

Plus explicitement, d'une part, il est connu que l'énergie est un enjeu majeur pour la majorité des nouveaux réseaux sans fils à savoir les réseaux de capteurs mobiles, MANET (Mobile Ad Hoc Networks), etc.

D'autre part et le plus intéressant, le QS régule l'un des comportements bactérien des plus importants à savoir le métabolisme qui :

- inclut la production de bioénergie, essentielle à la survie des bactéries (Yong & Zhong, 2012).
- permet d'optimiser l'utilisation de l'énergie et des ressources par des individus vivant dans des environnements surpeuplés (Goo, An, Kang et Hwang, 2015a).

Par conséquent, la solution biologique qu'est le Quorum sensing représente une bonne solution au problème d'optimisation d'énergie dans les réseaux de capteurs car le QS est intrinsèquement un système de communication, qui en plus permet de réguler et optimiser l'énergie. Typiquement, l'équivalent du métabolisme dans un réseau de capteurs sans fil est le cycle de vie de la batterie, cela peut être explicité comme illustré par la Tableau 8 :

Solution biologique	Equivalent dans les réseaux de capteurs
Métabolisme	Cycle/durée de vie de la batterie (1)
Énergie de base	Charge initiale de la batterie (2)
Production d'énergie	Possibilité de recharger (3) : pratiquement, un agent ou un nœud peut être: un nœud de capteur (dans un réseau de capteurs sans fil), un véhicule aérien (dans un réseau ad hoc), un nano-robot, etc. Donc, il peut facilement être équipé d'un capteur tel qu'un panneau solaire pour capter l'énergie solaire et produire sa propre énergie. L'énergie éolienne peut également être considérée. Par définition, les nœuds de capteurs sont équipés de capteurs spécifiques.
Consommation d'énergie	Coût énergétique de chaque opération (4)
Energie du nœud (1)= (2) +(3) +(4)	

Tableau 8 : Équivalent du métabolisme dans les réseaux sans fil, exemple : réseau de capteurs.

5.11.3 Communication par bioluminescence dans la nature

Le modèle proposé utilise des mécanismes abstraits qui capturent des phénotypes tels que la croissance, la reproduction, les interactions inter et intracellulaires et la bioluminescence. Cette bioluminescence ou production de lumière est ensuite conçue comme base pour la formation d'un réseau coopératif. Dans la nature, la production de lumière, qui se produit principalement dans les *Vibrios* marins, n'apparaît pas comme une sorte de communication directe entre les cellules. Certainement, la lumière pourrait jouer un rôle implicite dans la communication entre bactéries et est très avantageuse pour l'adaptation sexuelle et en niche mais le concept de bactéries établissant des « réseaux » les uns avec les autres en réagissant aux signaux lumineux n'existe pas dans la nature c'est seulement un choix de modélisation.

5.11.4 Quorum sensing versus processus de contamination pour modéliser la communication

Dans cette partie nous discutons si un simple processus de contamination peut générer les mêmes résultats. De manière globale le QS peut donner les mêmes résultats qu'un processus de contamination mais l'inverse n'est pas assuré. Par exemple, le processus de bioluminescence peut être généré par un processus de contamination, mais la génération de la bioluminescence dans ce cas n'implique pas par exemple la régulation de l'énergie ou l'optimisation de ressources, des mécanismes assurés par le QS.

À notre connaissance, nous ne connaissons pas de processus de contamination qui :

- puisse servir de système de communication sans fil sans utiliser les données de localisation ni de messages de contrôle global
- et en même temps puisse réguler l'énergie (croissance et autres phénotypes,...). La régulation énergétique par QS comprend : la production de bioénergie, la survie de la population et l'optimisation des ressources.

Comme les processus de contamination sont simples à utiliser dans les systèmes visant à partager une information commune, des mécanismes similaires sont déjà utilisés dans les réseaux sans fils. Par exemple, la diffusion des coordonnées d'une tête de cluster (une station de base) lors de l'établissement de la topologie. Ici, la coordonnée est une information commune à tous les abonnés du cluster.

De plus, les processus de contamination se font généralement par contact physique. Nous pensons que cela ne constitue pas une bonne solution pour nous car nous proposons une topologie auto-adaptative pour les réseaux sans fil (sans liens physiques ni contact) et qui n'utilise pas le contrôle global c'est-à-dire l'échange de messages sur le nœud par ex. l'adresses IP (la diffusion d'une information commune).

Par ailleurs, la diffusion d'informations communes dans les réseaux a un problème de sécurité bien connu (le problème des écouteurs, *listener*, expliqué dans la partie problématique dans l'introduction).

Un processus de contamination ne peut pas offrir cette propriété d'auto-sélection des types de nœuds. L'auto-sélection du type veut dire : sans utilisation de processus d'élection, ou d'un processus centralisé pour déterminer/sélectionner les têtes de cluster du système. Nous souhaitons concevoir un système sans aucun processus de propagation d'informations telles que les numéros d'identification des têtes de cluster existantes dans le système. Un *cluster followers* dans un système de réseau de capteurs doit choisir son *cluster Head* via un mécanisme autonome tel que détecter ou suivre une intensité de lumière.

Enfin, le QS offre plusieurs avantages pour la communication. S'il est appliqué à des types de réseaux spécifiques (par exemple dont les nœuds sont mobiles), on peut développer des algorithmes très efficaces.

Les travaux présentés dans ce manuscrit de thèse ont l'avantage d'être génériques et peuvent donc être utilisés pour différents types de réseaux spécifiques (ex. drones,) ou même en robotique (ex. essaims de nanorobots), ...

5.12 Point forts, limites et points difficiles du modèles

Cette section discute les limites, points difficiles et points forts du modèle.

5.12.1 Points fort du modèle

Les points forts de notre modèle par rapport à tous les modèles présentés dans l'état de l'art que ce soit des modèles de simulation ou non sont présentés à travers les quatre points suivants :

Processus biologiques clefs

L'un des points forts du modèle réside dans le fait que le modèle de simulation prend en compte certains processus biologiques clés tels que la croissance, la bioluminescence et le métabolisme. Le modèle de simulation a un potentiel pour l'étude des réponses QS hétérogènes dans des populations de bactéries. L'originalité réside dans le fait qu'il s'agit d'une première étape dans la morphogenèse de réseau sans fils artificiel sur la base la simulation de bactéries bioluminescentes qui « *tweetent* » via des molécules QS.

Conception en temps réel d'un modèle informatique sur la base d'une simulation réaliste

La plus part des modèles basés QS vu dans l'état de l'art propose l'utilisation de l'une des deux approches : la simulation réaliste des dynamiques du QS ou bien la proposition de modèles s'inspirant du mécanisme général du QS sans la simulation proprement dite, excepté le travail présenté dans (Wei *et al.*, 2015) et le nôtre qui proposent les deux à la fois.

Notre modèle, propose les deux, on a commencé par proposer un premier modèle simulant les dynamiques intra- et intercellulaire du quorum sensing. La simulation a permis la compréhension des dynamiques. Ensuite, on a conçu un modèle abstrait d'un réseau sans-fils qui se développe en temps réel sur la base d'une simulation « réaliste ».

Système continu précis par ODE offrant des valeurs optimales sans algorithme évolutionniste

L'utilisation du système continu par équation différentielle offre l'avantage par rapport aux systèmes discrets tel que les P-system d'être précis pour une modélisation « réaliste » du système biologique. Dans ce contexte, les courbes présentées ont montré des résultats optimaux : le nombre de cellules bioluminescentes, l'hétérogénéité phénotypique, ...

Notons que ces résultats ont été obtenu sont l'utilisation d'algorithme évolutionniste.

Des confrontations des résultats avec les taux trouvés dans de réelles population de bactéries

Un point fort de notre modèle est que la plupart des résultats ont été confrontés aux résultats de recherche biologique récents sur des réelles populations de bactérie. Le but des modèles de simulation en vie artificielle n'est pas de présenter des modèles biologiquement plausibles mais ces comparaisons sont parfois présentées comme des défis de conception qui permettent de mieux analyser les systèmes.

5.12.2 Limites du modèle : le déterminisme du modèle mathématique

L'approche classique par équation différentielle déterministe pour la modélisation des systèmes biologiques, bien que précise pour les grands systèmes, n'est souvent pas suffisante pour les petits systèmes où des espèces clés peuvent être présentes en petit nombre (Esmaeili and Yazdanbod, 2009). Pour modéliser l'évolution dans le temps des systèmes biologiques de manière réaliste, il est nécessaire de disposer d'un modèle mathématique prenant en compte la stochasticité (non-déterminisme, probabilité) des processus impliqués. Notre modèle peut être étendu pour inclure des paramètres stochastiques.

5.12.3 Points difficiles

Cette section résume les points de difficulté trouvés lors de la conception du modèle proposé dans ce manuscrit.

Paramétrage

Parmi les grandes difficultés de notre travail figure l'ajustement des différents paramètres, qui s'influencent mutuellement. Si les résultats finaux (capture des simulations) peuvent sembler simples parce que clair et facile à comprendre, il n'a pas été facile de les obtenir. Nous considérons que les résultats présentés par la Figure 5.1 et Figure 5.9 sont représentatifs des objectifs visés. Nous admettons que le comportement représenté par ces figures n'est pas surprenant mais c'est l'objectif de notre modèle de simulation d'imiter le QS.

Simplification des dynamiques biologiques

Une autre difficulté réside dans la simplification des processus biologiques et le choix d'un ensemble minimum d'équation différentielle pouvant décrire le système d'une manière cohérente. En effet, de nombreuses équations sur lesquelles nous avons travaillé n'ont pas été insérées dans le document pour souci de simplicité, telles que l'équation de consommation de substrat due à la croissance cellulaire et à la production de la molécule de signalisation. Beaucoup de travail de simplification a été fait pour essayer de garder un bon compromis entre simplification et cohérence des équations du modèle, avec la possibilité de reproduire le modèle par d'autres travaux.

Il est vrai que la voie de signalisation unicellulaire par QS est relativement «plus simple» que les voies de signalisation dans des organismes multicellulaires, mais il convient de noter que le mécanisme QS est en réalité très complexe. Bien que nous ayons une bonne compréhension des mécanismes intracellulaires, des défis considérables restent à relever. Par conséquent, Nous pourrions ignorer de nombreux processus sous-jacents dans les modélisations et simulations informatiques, mais nous devons donner les équations

minimales nécessaires, en particulier pour justifier l'équation résultante du modèle de métabolisme proposé.

5.13 Conclusion

Ce chapitre présente les expériences et résultats ayant pour but de répondre aux objectifs du modèle proposé. Il établit également une étude comparative et des discussions portant sur plusieurs volets informatiques et biologiques. Ces discussions se focalisent notamment sur :

- l'utilisation du métabolisme comme solution biologique au problème d'optimisation d'énergie dans les réseaux sans fils,
- l'intérêt de l'étude de la coopération, des stratégies coercitives et du problème d'honnêteté en lien avec la théorie de l'évolution.

Les discussions terminent par une comparaison entre l'utilisation d'un mécanisme de communication par quorum sensing versus un processus de contamination. Avant de conclure, le chapitre finit par reporter les points forts, limites et points difficiles du modèle.

Chapitre 6 : Conclusion

“There is nothing wrong with a good illusion as long as one does not claim it is reality.”, Mark Twain.

La trame de fond de cet ouvrage est la volonté de proposer des abstractions du vivant et des techniques bio-inspirées pour la conception de réseaux artificiels complexes. Deux aspects de la vie artificielle relatifs à la simulation des organismes vivants ont été distingués : les approches multicellulaires et les approches unicellulaires. Les approches multicellulaires englobent les approches de l’embryogenèse artificielle et de l’ingénierie morphogénétique. Les approches unicellulaires étudient les capacités émergentes d’entités individuelles, comme les bactéries, à un niveau global. Nous pensons que les deux approches sont importantes pour la synthèse des processus de la vie essentiels au développement des technologies informatiques du futur. Après avoir développé un modèle multicellulaire basé sur les L-systèmes et la chimie artificielle (N. Djeddar et al., 2011; Nedjma Djeddar et al., 2011), cette thèse propose d’explorer l’approche unicellulaire, en particulier pour une raison fondamentale qui réside dans le fait que, les organismes unicellulaires sont autonomes au niveau individuel et partagent un seul système de communication intrinsèquement évolutif et distribué permettant la coopération au niveau global : le Quorum sensing.

La communication entre bactéries, désignée par le Quorum sensing, a été principalement étudiée pour développer une méthode d’agents générant des réseaux sans fil artificiels, auto-organisés, résilients et évolutifs. Ainsi, cette thèse propose d’établir un lien conceptuel original entre les réseaux sans fils et les colonies de bactéries qui « tweetent » via des molécules de signalisation du QS. A cette fin, les dynamiques intra et intercellulaires au niveau des interactions moléculaires locales sont modélisées *via* une méthode agent, et sont ensuite abstraites dans un système de communication global de coordination d’entités. Nous avons proposé une architecture à deux niveaux d’abstractions : 1) un modèle de dynamique cellulaire basé agent computationnel, et 2) un modèle de réseaux sans-fil artificiel. Cette architecture a permis de faire émerger des comportements homogènes globaux tels que la coopération vers des objectifs communs dans l’évolution des réseaux. Cette coopération permet, entre autres, l’augmentation du nombre de cellules en réseaux.

Conclusion

Une autre originalité de l'approche introduite réside dans le fait que le modèle proposé prend en compte des processus biologiques clés tels que la croissance, le quorum sensing, la bioluminescence et le métabolisme. Ainsi nous avons présenté un modèle de métabolisme qui permet la transformation de la matière et de l'énergie, au sein des cellules bactériennes, pour leur permettre notamment de se maintenir en vie, de se reproduire, de se développer et de répondre aux stimuli de leur environnement. Ce modèle de métabolisme avait pour objectif de servir de base à des réseaux autosuffisants en énergie. Les résultats montrent une régulation et une stabilisation de l'énergie, une fois le quorum atteint, permettant l'émergence d'un comportement d'autosuffisance en énergie stable et durable ce qui optimise les ressources des réseaux.

Nous avons également proposé un modèle de photogenèse permettant aux bactéries artificielles d'exhiber des comportements d'émission de lumière auto-organisés et affichant une hétérogénéité phénotypique, très bénéfiques pour le développement de structures hiérarchiques. Cette lumière a servi comme base pour le développement de topologies de réseaux sans fils n'utilisant ni les données de localisation ni les messages de contrôles globaux.

Par ailleurs, le système présente des capacités intéressantes de maintien de sa structure ainsi que de résistance aux attaques externes. Ces capacités ont été testées à la lueur d'endommagements aléatoires et distribués ainsi que dans le cas d'endommagements causés dans des zones spécifiques prédéfinies.

Nous avons tenté ici de contribuer à élargir la portée des systèmes de quorum sensing dans le domaine des systèmes de vie artificielle, et d'apporter de preuves que les voix de signalisation QS induites par AHL ne doivent pas être sous-estimées. En effet, les résultats montrent que l'évolution de la coopération conduit à l'émergence de stratégies coercitives non prévues dans la conception initiale du modèle. Il a été démontré que la stratégie coercitive permettait de partager les intérêts communs entre deux variantes de coopérateurs, faute de quoi le système pourrait être envahi par une variante de coopérateurs ne coopérant pas pour des intérêts communs (augmenter le nombre de cellules en réseau). Les stratégies coercitives ont un lien inhérent avec les questions relatives aux problèmes d'honnêteté de la signalisation entre espèces et avec la théorie de l'évolution. La théorie de l'évolution étant un aspect fondamental de la vie artificielle, son approche interdisciplinaire ouvre de nombreuses perspectives de recherche.

Enfin, nous stipulons que ces travaux constituent une étape originale vers la morphogenèse (ou l'ingénierie morphogénétique) de réseaux sans fils. Le but est d'imiter ou d'exporter les capacités d'autorégulation et de communication des bactéries pour développer des modèles de réseaux auto-organisés, dans lequel les règles régissant la formation du réseau sont liées aux dynamiques de ses composants, sans contrôle centralisé. Ces réseaux possèdent des propriétés très bénéfiques. Ils sont évolutifs, coopératifs et affichent des propriétés d'autorégulation et d'autoréparation basées sur des

composants auto-répliquants (les cellules). Ceci constitue un progrès vers la construction coopérative de systèmes de communication complexes autonomes capables de 1) se répliquer (impression morphologique 3D), de 2) s'auto-alimenter (grâce à un métabolisme embarqué) et de 3) communiquer *via* des réseaux de communication simples, distribués et efficaces assurant une connectivité complète de leurs unités (Quorum sensing).

Nous espérons que nos modèles de métabolisme et de photogénèse puissent inspirer les chercheurs dans le développement de nouveaux modèles informatiques, où de multiples agents autonomes et producteurs d'énergie doivent coordonner efficacement leur comportement, sur la base d'informations très limitées de leur environnement local, afin de présenter des comportements intéressants au niveau global.

6.1 Perspectives

Nous pouvons, au sujet des travaux présentés dans cette thèse, présenter quelques pistes vers une poursuite du travail de recherche. Ceci peut se faire selon plusieurs perspectives.

Il a été convenu que le modèle de réseau soit le plus simple possible dans le but de faire émerger des comportements plus complexes. Comme travaux futurs, une étude plus poussée sur le réseau de communication peut être envisagée. Des mesures supplémentaires, comme le degré de distribution et le degré de clustering, peuvent également être réalisées et faites pour analyser et catégoriser de tels réseaux de communication inspirés des bactéries vis-à-vis la Science des Réseaux (Barabási, 2016).

Par ailleurs et comme nous utilisons la *gfp*, la protéine fluorescente verte, nous pouvons établir différentes émissions lumineuses : lumière rouge, jaune ou verte. Pour cela, des composants peuvent être ajoutés aux GRN comme des promoteurs photosensibles. Ainsi, différents promoteurs permettent de détecter différentes longueurs d'ondes lumineuses (fluorescence rouge ou jaune). En outre, d'autres traits phénotypiques peuvent être superposés sur notre modèle, tels que : la sporulation ou la formation de biofilm.

Dans le modèle proposé on a eu recours à un modèle de croissance simple, le modèle dépendant de substrat, pour mettre en avant l'observation des dynamiques de communication. Par ailleurs, on peut intégrer un processus de chimiotaxie offrant des capacités supplémentaires aux cellules et permettant de pallier les problèmes de mobilité dans les réseaux de capteurs ou les réseaux Ad-hoc artificiels.

Enfin, les bactéries microscopiques pathogènes développent dans la nature des réseaux de communication efficaces et sécurisés utilisant le consensus de communication bactérien (Quorum Sensing) qui est très résistant aux attaques externes (par exemple la résistance aux antibiotiques). La désactivation du quorum microbien, appelé "quorum quenching", est une stratégie visant à inhiber les dynamiques du QS et donc les "bugs"

Conclusion

pouvant être causés par des bactéries pathogènes. Ce concept pourrait être utilisé, dans des travaux futurs, pour prévenir le problème de sécurité et développer des mécanismes de défense auto-organisés. De plus, notre réseau pourrait également être évolué par un algorithme évolutionnaire pour résoudre des problèmes de réseaux spécifiques tels que l'amélioration de la qualité des liens du réseau.

Nous espérons que nos travaux sur les réseaux sans fil artificiels inspirés du QS pourront susciter des idées pour de futures recherches.

Références

About Microbiology – Overview (no date). Available at: <https://microbiologyonline.org/about-microbiology/introducing-microbes/overview> (Accessed: 3 December 2019).

Adami, C. (1998) *Introduction to artificial life*. Available at: https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=2wouAc-WOnYC&oi=fnd&pg=PR7&dq=Introduction+to+Artificial+Life+adami&ots=Q2_svoVuNs&sig=qnAC0aSUOK9aj7fzQZ5Dprlnm_A (Accessed: 3 December 2019).

Adami, C., Ofria, C. and Collier, T. C. (2000) 'Evolution of biological complexity', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(9), pp. 4463 LP – 4468.

Agrawal, V., Kang, S. S. and Sinha, S. (2014) 'Realization of morphing logic gates in a repressilator with quorum sensing feedback', *Physics Letters A. North-Holland*, 378(16–17), pp. 1099–1103. doi: 10.1016/J.PHYSLETA.2014.02.015.

Al-Mekhlafi, Z. G. et al. (2016) 'A firefly-inspired scheme for energy-efficient transmission scheduling using a self-organizing method in a wireless sensor networks', *Journal of Computer Science*, 12(10), pp. 482–494. doi: 10.3844/jcssp.2016.482.494.

Allen, R. C. et al. (2016) 'Quorum sensing protects bacterial co-operation from exploitation by cheats', *The ISME Journal. Nature Publishing Group*, 10(7), pp. 1706–1716. doi: 10.1038/ismej.2015.232.

Allman, J. M. (2000) *Evolving brains. Scientific American Library*.

Amir, Y. et al. (2019) 'Nanoscale Robots Exhibiting Quorum Sensing', *Artificial Life. MIT Press* One Rogers Street, Cambridge, MA 02142-1209 USA journals-info@mit.edu, 25(3), pp. 227–231. doi: 10.1162/artl_a_00293.

Anetzberger, C. et al. (2012) 'Autoinducers Act as Biological Timers in *Vibrio harveyi*', *PLoS ONE. Edited by R. Misra*, 7(10), p. e48310. doi: 10.1371/journal.pone.0048310.

Anetzberger, C., Pirch, T. and Jung, K. (2009) 'Heterogeneity in quorum sensing-regulated bioluminescence of *Vibrio harveyi*', *Molecular Microbiology*, 73(2), pp. 267–277. doi: 10.1111/j.1365-2958.2009.06768.x.

Asfahl, K. L. and Dandekar, A. A. (2018) 'Social Evolution: Selection on Multiple Cooperative Traits Optimizes Cost-Benefit Relationships.', *Current biology: CB*.

Références

Elsevier, 28(13), pp. R752–R755. doi: 10.1016/j.cub.2018.05.034.

Aziz, A. A. et al. (2013) 'A Survey on Distributed Topology Control Techniques for Extending the Lifetime of Battery Powered Wireless Sensor Networks', *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, 15(1), pp. 121–144. doi: 10.1109/SURV.2012.031612.00124.

Bahloul, E. H. et al. (2018) 'A Flocking-Based on Demand Routing Protocol for Unmanned Aerial Vehicles', *Journal of Computer Science and Technology*. Springer US, 33(2), pp. 263–276. doi: 10.1007/s11390-018-1818-3.

Baluja, S. et al. (1994) 'Towards Automated Artificial Evolution for Computer-generated Images', *CONNECTION SCIENCE*, 6, pp. 325--354.

Barabási, A. L. (2016) 'Network science'. Cambridge university press. doi: 10.1098/rsta.2012.0375.

Barriuso, J. et al. (2018) 'Role of quorum sensing and chemical communication in fungal biotechnology and pathogenesis', *FEMS Microbiology Reviews*. Narnia, 42(5), pp. 627–638. doi: 10.1093/femsre/fuy022.

Bassler, B. L. et al. (1993) 'Intercellular signalling in *Vibrio harveyi*: sequence and function of genes regulating expression of luminescence', *Molecular Microbiology*, 9(4), pp. 773–786. doi: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb01737.x.

Bassler, B. L. (1999) 'How bacterial talk to each other: regulation of gene expression by quorum sensing', *Current Opinion in Microbiology*, 2(6), pp. 582–587. doi: 10.1016/S1369-5274(99)00025-9.

Bassler, B. L. and Miller, M. B. (2013) 'Quorum Sensing', in *The Prokaryotes*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 495–509. doi: 10.1007/978-3-642-30123-0_60.

Bassler, B. L., Wright, M. and Silverman, M. R. (1994) 'Multiple signalling systems controlling expression of luminescence in *Vibrio harveyi* : sequence and function of genes encoding a second sensory pathway', *Molecular Microbiology*, 13(2), pp. 273–286. doi: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb00422.x.

Bauer, M. et al. (2017) 'Ecological feedback in quorum-sensing microbial populations can induce heterogeneous production of autoinducers', *eLife*, 6. doi: 10.7554/eLife.25773.

Bechon, P. and Slotine, J.-J. (2012) 'Synchronization and quorum sensing in a swarm of humanoid robots', *arXiv preprint arXiv:1205.2952*.

Références

Beckmann, B. E. and Mckinley, P. K. (2009) 'Evolving Quorum Sensing in Digital Organisms', in *GECCO'09 Proceedings of the 11th Annual conference on Genetic and evolutionary computation*, pp. 97–104. doi: 10.1145/1569901.1569916.

Bedau, M. A. et al. (2000) 'Open Problems in Artificial Life', *Artificial Life*, 6(4), pp. 363–376. doi: 10.1162/106454600300103683.

Bedau, M. A. (2003) 'Artificial life: organization, adaptation and complexity from the bottom up', *Trends in Cognitive Sciences. Elsevier Current Trends*, 7(11), pp. 505–512. doi: 10.1016/J.TICS.2003.09.012.

Bentley, P. J. and Kumar, S. (1999) 'Three Ways to Grow Designs: A Comparison of Embryogenies for an Evolutionary Design Problem', in *Genetic and Evolutionary Computation Conference (GECCO '99)*, pp. 35–43.

Bernardini, F., Gheorghe, M. and Krasnogor, N. (2007) 'Quorum sensing P systems', *Theoretical Computer Science. Elsevier*, 371(1–2), pp. 20–33. doi: 10.1016/J.TCS.2006.10.012.

Beveridge, W. I. B. (1950) *The art of scientific investigation.*, *The art of scientific investigation.* William Heinemann, Ltd., London. Available at: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19511401246> (Accessed: 26 November 2019).

Bhattacharyya, A. (2006) 'Morphogenesis as an amorphous computation', in *Proceedings of the 3rd Conference on Computing Frontiers 2006, CF '06*, pp. 53–63. doi: 10.1145/1128022.1128032.

Boden, M. (1996) 'The philosophy of artificial life'. Available at: <https://philpapers.org/rec/BODTPO-3> (Accessed: 2 December 2019).

Bojic, I. et al. (2012) 'A self-optimizing mobile network: Auto-tuning the network with firefly-synchronized agents', *Information Sciences. Elsevier*, 182(1), pp. 77–92. doi: 10.1016/J.INS.2010.11.017.

Bonabeau, E., Dorigo, M. and Theraulaz, G. (1999) *Swarm intelligence : from natural to artificial isystems.* Oxford University Press. Available at: <http://jasss.soc.surrey.ac.uk/4/1/reviews/kluegl.html> (Accessed: 20 November 2019).

Bongard, J. C. and Pfeifer, R. (2003) 'Evolving Complete Agents using Artificial Ontogeny', in *Morpho-functional Machines: The New Species.* Tokyo: Springer Japan, pp. 237–258. doi: 10.1007/978-4-431-67869-4_12.

Bornhofen, S. and Lattaud, C. (2009) 'Competition and evolution in virtual plant communities: A new modeling approach', *Natural Computing*, 8(2), pp. 349–385. doi:

Références

10.1007/s11047-008-9089-5.

Bray, D. (2009) *Wetware: a computer in every living cell*. Yale University Press. Available at: <https://www.amazon.com/Wetware-Computer-Every-Living-Cell/dp/0300167849> (Accessed: 1 December 2019).

Brown, S. P. and Johnstone, R. A. (2001) 'Cooperation in the dark: signalling and collective action in quorum-sensing bacteria.', *Proceedings. Biological sciences. The Royal Society*, 268(1470), pp. 961–5. doi: 10.1098/rspb.2001.1609.

Burgos, A. C. and Polani, D. (2016) 'Cooperation and antagonism in information exchange in a growth scenario with two species', *Journal of Theoretical Biology*, 399, pp. 117–133. doi: 10.1016/j.jtbi.2016.04.006.

Callaway, E. (2013) 'Glowing plants spark debate', *Nature*, 498(7452), pp. 15–16. doi: 10.1038/498015a.

Canzian, L. et al. (2015) 'A Dynamic Network Formation Model for Understanding Bacterial Self-Organization Into Micro-Colonies', *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications*, 1(1), pp. 76–89. doi: 10.1109/TMBMC.2015.2465515.

Castro, L. De (2006) *Fundamentals of natural computing: basic concepts, algorithms, and applications*.

de Castro, L. N. (2007) 'Fundamentals of natural computing: an overview', *Physics of Life Reviews. Elsevier*, 4(1), pp. 1–36. doi: 10.1016/J.PLREV.2006.10.002.

Cells to systems - Revision 5 - KS3 Biology - BBC Bitesize (no date). Available at: <https://www.bbc.co.uk/bitesize/guides/z9hyvcw/revision/5> (Accessed: 3 December 2019).

Chandrasekaran, S. and Hougen, D. F. (2006) 'Swarm intelligence for cooperation of bio-nano robots using quorum sensing', *2nd ASM-IEEE EMBS Conference on Bio-, Micro- and Nanosystems*, (February 2006), pp. 15–18. doi: 10.1109/BMN.2006.330901.

Chavoya, A. and Duthen, Y. (2008) 'A cell pattern generation model based on an extended artificial regulatory network', *Biosystems. Elsevier*, 94(1–2), pp. 95–101. doi: 10.1016/J.BIOSYSTEMS.2008.05.015.

Cheney, N. et al. (2013) 'Unshackling evolution: Evolving soft robots with multiple materials and a powerful generative encoding', in *GECCO 2013 - Proceedings of the 2013 Genetic and Evolutionary Computation Conference*. New York, New York, USA: ACM Press, pp. 167–174. doi: 10.1145/2463372.2463404.

Cobo, L., Quintero, A. and Pierre, S. (2010) 'Ant-based routing for wireless multimedia

Références

sensor networks using multiple QoS metrics, *Computer Networks*. Elsevier, 54(17), pp. 2991–3010. doi: 10.1016/j.comnet.2010.05.014.

Crespi, B. J. (2001) 'The evolution of social behavior in microorganisms.', *Trends in ecology & evolution*, 16(4), pp. 178–183.

Cussat-Blanc, S. and Banzhaf, W. (2017) 'Introduction to gene regulatory networks', in *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference Companion*. ACM, pp. 359–372.

Cussat-Blanc, S., Harrington, K. and Banzhaf, W. (2019) 'Artificial Gene Regulatory Networks—A Review', *Artificial Life*, 24(4), pp. 296–328. doi: 10.1162/artl_a_00267.

Cussat-Blanc, S., Luga, H. and Duthen, Y. (2009) 'Cell2Organ: Self-repairing artificial creatures thanks to a healthy metabolism', in *2009 IEEE Congress on Evolutionary Computation, CEC 2009*. IEEE, pp. 2708–2715. doi: 10.1109/CEC.2009.4983282.

Cussat-Blanc, S. and Pollack, J. (2012) 'A cell-based developmental model to generate robot morphologies', in *In Proceedings of the 14th annual conference on Genetic and evolutionary computation*. ACM, pp. 537–544.

Davis, R. M., Muller, R. Y. and Haynes, K. A. (2015) 'Can the Natural Diversity of Quorum-Sensing Advance Synthetic Biology?', *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 3, p. 30. doi: 10.3389/fbioe.2015.00030.

DeAngelis, D. and Gross, L. (1992) 'individual-based models and approaches in ecology', in *New York: Chapman and Hall*. Available at: https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=DeAngelis%2C+Individual+based+models+and+approaches+in+ecology+1992&btnG= (Accessed: 3 December 2019).

DeAngelis, D. L. and Gross, L. J. (2018) *Individual-based models and approaches in ecology: Populations, communities and ecosystems*, *Individual-Based Models and Approaches in Ecology: Populations, Communities and Ecosystems*. doi: 10.1201/9781351073462.

Delaine, M. (2016) *La composition des thèques d'amibes xénosomiques: utilisation potentielle comme bio-indicateur des dépôts de particules d'origine atmosphérique*. Available at: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01458824/> (Accessed: 3 December 2019).

Diggle, S. P. et al. (2007) 'Evolutionary theory of bacterial quorum sensing: when is a signal not a signal?', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1483), pp. 1241–1249. doi: 10.1098/rstb.2007.2049.

Références

Disset, J., Cussat-Blanc, S. and Duthen, Y. (2014) 'Toward organogenesis of artificial creatures', in *Proceedings of the 2014 conference companion on Genetic and evolutionary computation companion - GECCO Comp '14*. New York, New York, USA: ACM Press, pp. 101–102. doi: 10.1145/2598394.2598441.

Disset, J., Cussat-Blanc, S. and Duthen, Y. (2015) 'MecaCell: an Open-source Efficient Cellular Physics Engine'.

Dittrich, P., Ziegler, J. and Banzhaf, W. (2001) 'Artificial chemistries—a review', *Artificial Life*, 7(3), pp. 225–275.

Djezzar, N. (2010) *L'Ontogenèse pour la création de créatures artificielles*. Université de Biskra. Available at: <http://thesis.univ-biskra.dz/3524/>.

Djezzar, N., Djedi, N., et al. (2011) 'Bio-inspired artificial creatures for populating virtual worlds', in *International Conference on Multimedia Computing and Systems - Proceedings*. doi: 10.1109/ICMCS.2011.5945655.

Djezzar, N., Djedi, Nouredine, et al. (2011) 'L-systems and artificial chemistry to develop digital organisms', in *2011 IEEE Symposium on Artificial Life (ALIFE)*. IEEE, pp. 225–232. doi: 10.1109/ALIFE.2011.5954665.

Djezzar, N. et al. (2018) 'Digital Simulation of Bioluminescent Bacteria Cells Tweeting via Quorum-Sensing Molecules', in Ikegami, T., Virgo, N., and Witkowski, O. (eds) *Artificial Life*, Tokyo, Tokyo: MIT Press, p. L19.

Djezzar, N. et al. (2019a) 'A computational multiagent model of bioluminescent bacteria for the emergence of self-sustainable and self-maintaining artificial wireless networks', *Informatika (Slovenia)*. Slovene Society Informatika, 43(3), pp. 395–407. doi: 10.31449/inf.v43i3.2381.

Djezzar, N. et al. (2019b) 'Quorum Sensing Digital Simulations for the Emergence of Scalable and Cooperative Artificial Networks', *International Journal of Artificial Intelligence and Machine Learning (IJAIML)*, 9(1), pp. 13–34. Available at: <https://www.igi-global.com/gateway/article/233888#pnlRecommendationForm>.

Dorigo, M. (1992) *Optimization, Learning and Natural Algorithms*, ci.nii.ac.jp. Politecnico di Milano, Italie. Available at: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10000136323/> (Accessed: 20 November 2019).

Doursat, R. (2008) 'Spatial Self-Organization of Heterogeneous, Modular Architectures', in *2008 Second IEEE International Conference on Self-Adaptive and Self-Organizing Systems Workshops*. IEEE, pp. 306–312. doi: 10.1109/SASOW.2008.65.

Doursat, R. (2009) 'Organically Grown Architectures: Creating Decentralized,

Références

Autonomous Systems by Embryomorphic Engineering, in. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 167–199. doi: 10.1007/978-3-540-77657-4_8.

Doursat, R., Sayama, H. and Michel, O. (2013) 'A review of morphogenetic engineering', *Natural Computing*, 12(4), pp. 517–535.

Dressler, F. and Akan, O. B. (2010) 'A survey on bio-inspired networking', *Computer Networks*. Elsevier, 54(6), pp. 881–900. doi: 10.1016/J.COMNET.2009.10.024.

Dubbin, G. A. and Stanley, K. O. (2010) 'Learning to dance through interactive evolution', in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 331–340. doi: 10.1007/978-3-642-12242-2-34.

van Duijn, M., Keijzer, F. and Franken, D. (2006) 'Principles of Minimal Cognition: Casting Cognition as Sensorimotor Coordination', *Adaptive Behavior*. Sage Publications Sage CA: Thousand Oaks, CA, 14(2), pp. 157–170. doi: 10.1177/105971230601400207.

Eberhard, A. (1972) 'Inhibition and activation of bacterial luciferase synthesis.', *Journal of bacteriology*. American Society for Microbiology (ASM), 109(3), pp. 1101–5.

Eberhard, A. et al. (1981) 'Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase', *Biochemistry*. American Chemical Society, 20(9), pp. 2444–2449. doi: 10.1021/bi00512a013.

Eggenberger-Hotz, P. (1997) 'Evolving Morphologies of Simulated 3d Organisms Based on Differential Gene Expression', *Proceedings of the 4th European Conference on Artificial Life (ECAL97)*, pp. 205–213. doi: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.

Emerenini, B. O. et al. (2015) 'A Mathematical Model of Quorum Sensing Induced Biofilm Detachment.', *PloS one*. Public Library of Science, 10(7), p. e0132385. doi: 10.1371/journal.pone.0132385.

Engebrecht, J., Nealson, K. and Silverman, M. (1983) 'Bacterial bioluminescence: Isolation and genetic analysis of functions from *Vibrio fischeri*', *Cell*, 32(3), pp. 773–781. doi: 10.1016/0092-8674(83)90063-6.

Engebrecht, J. and Silverman, M. (1984) 'Identification of genes and gene products necessary for bacterial bioluminescence.', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(13), pp. 4154–4158. doi: 10.1073/pnas.81.13.4154.

Engebrecht, J. and Silverman, M. (1987) 'Nucleotide sequence of the regulatory locus controlling expression of bacterial genes for bioluminescence.', *Nucleic acids research*. Oxford University Press, 15(24), pp. 10455–67. doi: 10.1093/nar/15.24.10455.

Références

Esmaeili, A. and Yazdanbod, I. (2009) 'A Model of the Quorum Sensing System In Genetically Engineered E. Coli Using Membrane Computing', International Genetic Engineered Machines Competition (iGEM).

Eukaryotic Cell vs Prokaryotic Cell - Difference and Comparison | Diffen (no date). Available at: https://www.diffen.com/difference/Eukaryotic_Cell_vs_Prokaryotic_Cell (Accessed: 3 December 2019).

Fagerlund, M. (2005) 'DelphiNEAT-based genetic art homepage'.

Fan, G. and Bressloff, P. C. (2019) 'Modeling the Role of Feedback in the Adaptive Response of Bacterial Quorum Sensing', Bulletin of Mathematical Biology, 81(5), pp. 1479–1505. doi: 10.1007/s11538-019-00570-8.

Fernández, J. D. et al. (2012) 'Emergent Diversity in an Open-Ended Evolving Virtual Community', Artificial Life. MIT Press 55 Hayward Street, Cambridge, MA 02142-1315 USA journals-info@mit.edu, 18(2), pp. 199–222. doi: 10.1162/artl_a_00059.

Ferreira, G. et al. (2016) 'Dynamic Structure Discovery and Repair for 3D Cell Assemblages', in Proceedings of the Artificial Life Conference 2016. Cambridge, MA: MIT Press, pp. 352–359. doi: 10.7551/978-0-262-33936-0-ch059.

Ferreira, G. B. S., Scheutz, M. and Levin, M. (2018) 'Modeling Cell Migration in a Simulated Bioelectrical Signaling Network for Anatomical Regeneration', in The 2018 Conference on Artificial Life. Cambridge, MA: MIT Press, pp. 194–201. doi: 10.1162/isal_a_00041.

Ferstl, H. (2006) 'SharpNEAT-based genetic art homepage'.

Fleischer, K. (1996) 'Investigations with a Multicellular Developmental Model', In C. G. Langton & T. Shimohara (Eds.), Artificial Life V, pp. 229–236.

Fleischer, K. and Barr, A. (1994) 'A simulation testbed for the study of multicellular development: The multiple mechanisms of morphogenesis.', Santa Fe Institute Studies In The Sciences Of Complexity, 17(January), p. 389. Available at: <http://scholar.google.co.uk/scholar?q=A+simulation+testbed+for+the+study+of+multicellular+development:+The&hl=en&btnG=Search#0>.

Forrest, S. and Jones, T. (1993) 'Modeling Complex Adaptive Systems with Echo', in Complex Systems: Mechanisms of Adaptation, pp. 3–21.

Franks, N. R. et al. (2015) 'How ants use quorum sensing to estimate the average quality of a fluctuating resource', Scientific Reports. Nature Publishing Group, 5(1), pp. 1–12. doi: 10.1038/srep11890.

Références

Frey, E. and Erwin (2018) 'Ecological feedback in quorum-sensing microbial populations', APS March Meeting 2018, abstract id.P49.001.

Fuqua, W. C., Winans, S. C. and Greenberg, E. P. (1994) 'Quorum sensing in bacteria: The LuxR-LuxI family of cell density- responsive transcriptional regulators', *Journal of Bacteriology*. American Society for Microbiology, pp. 269–275. doi: 10.1128/jb.176.2.269-275.1994.

Fuqua, W C, Winans, S. C. and Greenberg, E. P. (1994) 'Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators.', *Journal of Bacteriology*, 176(2), pp. 269–275. doi: 10.1128/jb.176.2.269-275.1994.

Galperin, M. Y. (2005) 'A census of membrane-bound and intracellular signal transduction proteins in bacteria: bacterial IQ, extroverts and introverts.', *BMC Microbiology*, 5(1), p. 35. doi: 10.1186/1471-2180-5-35.

De Garis, H. (1992) 'Artificial embryology: The genetic programming of cellular differentiation', *Artificial Life III Workshop*, pp. 373--393.

Garis, H. De (1999) 'Artificial Embryology And Cellular Differentiation', *EVOLUTIONARY DESIGN BY COMPUTERS*, pp. 281–295. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.39.9239>.

Giagkos, A. and Wilson, M. S. (2013) 'Swarm intelligence to wireless ad hoc networks: adaptive honeybee foraging during communication sessions', *Adaptive Behavior*. SAGE Publications Sage UK: London, England, 21(6), pp. 501–515. doi: 10.1177/1059712313500797.

Gill, S. N. (2016) *Conversations Bacteria Quorum Sensing Painting*, saatchiart.

Gillespie, D. T. (1977) 'Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions', *The Journal of Physical Chemistry*. American Chemical Society, 81(25), pp. 2340–2361. doi: 10.1021/j100540a008.

González-Cabaleiro, R. et al. (2017) 'Heterogeneity in Pure Microbial Systems: Experimental Measurements and Modeling', *Frontiers in Microbiology*. *Frontiers*, 8, p. 1813. doi: 10.3389/fmicb.2017.01813.

Goo, E. et al. (2015) 'Control of bacterial metabolism by quorum sensing', *Trends in Microbiology*. doi: 10.1016/j.tim.2015.05.007.

Green, D. and Bossomaier, T. (1993) *Complex systems: from biology to computation*. Available at: <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=BQUTF56EpAQC&oi=fnd&pg=PR5&dq=Complex+Systems:+From+Biology+to+Computation&ots=FiRumWGAnk&sig=>

Références

xf3ROPconc6vXu4jb2Cn3qb2wt8 (Accessed: 3 December 2019).

Greenberg, E. P., Hastings, J. W. and Ulitzur, S. (1979) 'Induction of luciferase synthesis in *Beneckea harveyi* by other marine bacteria', *Archives of Microbiology*. Springer-Verlag, 120(2), pp. 87–91. doi: 10.1007/BF00409093.

Greenfield, G. R. (2000) 'Evolving Expressions and Art by Choice', *Leonardo*. MIT Press 238 Main St., Suite 500, Cambridge, MA 02142-1046 USA journals-info@mit.edu , 33(2), pp. 93–99. doi: 10.1162/0024094000552333.

Greenspan, R. J. (2007) *An introduction to nervous systems*. Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Grote, J., Krysciak, D. and Streit, W. R. (2015) 'Phenotypic Heterogeneity, a Phenomenon That May Explain Why Quorum Sensing Does Not Always Result in Truly Homogenous Cell Behavior.', *Applied and environmental microbiology*. American Society for Microbiology, 81(16), pp. 5280–9. doi: 10.1128/AEM.00900-15.

Gutiérrez, M. et al. (2017) 'A New Improved and Extended Version of the Multicell Bacterial Simulator gro', *ACS Synthetic Biology*. American Chemical Society, 6(8), pp. 1496–1508. doi: 10.1021/acssynbio.7b00003.

Hadaeghi, F., He, X. and Jaeger, H. (2017) 'Unconventional Information Processing Systems, Novel Hardware: A Tour d'Horizon'.

Halococcus archaea, SEM - Stock Image - B244/0039 - Science Photo Library (no date). Available at: <https://www.sciencephoto.com/media/13212/view/halococcus-archaea-sem> (Accessed: 3 December 2019).

Hellen, E. H. et al. (2013) 'Electronic Implementation of a Repressilator with Quorum Sensing Feedback', *PLoS ONE*. Edited by J. Garcia-Ojalvo. Public Library of Science, 8(5), p. e62997. doi: 10.1371/journal.pone.0062997.

Hellingwerf, K. J. (2005) 'Bacterial observations: a rudimentary form of intelligence?', *Trends in Microbiology*, 13(4), pp. 152–158. doi: 10.1016/j.tim.2005.02.001.

Hiouani, R. et al. (2016) 'Intelligent cell using on-line GRN policy enzyme'.

Hogeweg, P. (1987) 'Mirror Beyond Mirror: Puddles of Life.', *Alife*, pp. 297–316. Available at: <http://tbb.bio.uu.nl/pdf/Hogeweg88.pdf> (Accessed: 3 December 2019).

Hoos, H. H. and Stützle, T. (2005) 'SLS METHODS', in *Stochastic Local Search*. Morgan Kaufmann, pp. 61–112. doi: 10.1016/b978-155860872-6/50019-6.

Hoover, A. K., Rosario, M. P. and Stanley, K. O. (2008) 'Scaffolding for Interactively

Références

Evolving Novel Drum Tracks for Existing Songs, in: Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 412–422. doi: 10.1007/978-3-540-78761-7_44.

Hoover, A. K., Szerlip, P. A. and Stanley, K. O. (2011) 'Interactively evolving harmonies through functional scaffolding', in *Proceedings of the 13th annual conference on Genetic and evolutionary computation - GECCO '11*. New York, New York, USA: ACM Press, p. 387. doi: 10.1145/2001576.2001630.

Hu, Y. et al. (2015) 'Programming the quorum sensing-based AND gate in *Shewanella oneidensis* for logic gated-microbial fuel cells', *Chemical Communications. The Royal Society of Chemistry*, 51(20), pp. 4184–4187. doi: 10.1039/C5CC00026B.

Jacinto Gómez, E., Giral, M. and Martínez Sarmiento, F. H. (2016) 'Collective Multi-Agent Navigation Model Based on Bacterial Quorum Sensing', *Revista Tecnura. Universidad Distrital Francisco José de Caldas*, 20(47), p. 29. doi: 10.14483/udistrital.jour.tecnura.2016.1.a02.

Jacob, E. Ben et al. (2004a) 'Bacterial linguistic communication and social intelligence', *Trends in Microbiology*, 12(8), pp. 366–372. doi: 10.1016/j.tim.2004.06.006.

Jacob, E. Ben et al. (2004b) 'Bacterial linguistic communication and social intelligence', *Trends in Microbiology*, 12(8), pp. 366–372. doi: 10.1016/j.tim.2004.06.006.

Jang, S. S. et al. (2012) 'Specification and Simulation of Synthetic Multicelled Behaviors', *ACS Synthetic Biology*, 1(8), pp. 365–374. doi: 10.1021/sb300034m.

Jennings, H. S. (1906) *Behavior of the lower organisms*. New York: Columbia University Press. doi: 10.1037/10817-000.

Joachimczak, M. and Wróbel, B. (2008) 'Evo-devo in silico: A model of a gene network regulating multicellular development in 3D space with artificial physics', in *Artificial Life XI: Proceedings of the 11th International Conference on the Simulation and Synthesis of Living Systems, ALIFE 2008*, pp. 297–304. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/37811025> (Accessed: 27 December 2019).

Joachimczak, M. and Wróbel, B. (2012) 'Co-evolution of morphology and control of soft-bodied multicellular animats', in *GECCO'12 - Proceedings of the 14th International Conference on Genetic and Evolutionary Computation*, pp. 561–568. doi: 10.1145/2330163.2330243.

Johnson, M. (2001) 'The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness (review)', *The Journal of Speculative Philosophy*, 15(4), pp. 323–326. doi: 10.1353/jsp.2001.0038.

Kalia, V. C. (ed.) (2018) *Quorum Sensing and its Biotechnological Applications*.

Références

Singapore: Springer Singapore. doi: 10.1007/978-981-13-0848-2.

Kalia, V. C. et al. (2018) 'Quorum Sensing and Its Inhibition: Biotechnological Applications', in *Quorum Sensing and its Biotechnological Applications*. Singapore: Springer Singapore, pp. 3–16. doi: 10.1007/978-981-13-0848-2_1.

Kallmeyer, J. et al. (2012) 'Global distribution of microbial abundance and biomass in subseafloor sediment', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(40), pp. 16213–16216. doi: 10.1073/pnas.1203849109.

Kannan, R. E. and Saini, S. (2018) 'Mathematical Modelling of Quorum Sensing in Bacteria', *INAE Letters*. Springer Singapore, 3(3), pp. 175–187. doi: 10.1007/s41403-018-0047-y.

Kaplan, H. B. and Greenberg, E. P. (1985) 'Diffusion of autoinducer is involved in regulation of the *Vibrio fischeri* luminescence system.', *Journal of bacteriology*, 163(3), pp. 1210–4.

Kauffman, S. et al. (2003) 'Random Boolean network models and the yeast transcriptional network', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(25), pp. 14796–14799. doi: 10.1073/pnas.2036429100.

Kempner, E. S. and Hanson, F. E. (1968) 'Aspects of light production by *Photobacterium fischeri*.' , *Journal of bacteriology*, 95(3), pp. 975–9.

Kim, K.-J. and Cho, S.-B. (2006) 'A Comprehensive Overview of the Applications of Artificial Life', *Artificial Life*. MIT Press 238 Main St., Suite 500, Cambridge, MA 02142-1046 USA journals-info@mit.edu , 12(1), pp. 153–182. doi: 10.1162/106454606775186455.

Knabe, J. F., Schilstra, M. J. and Nehaniv, C. (2008) 'Evolution and morphogenesis of differentiated multicellular organisms: Autonomously generated diffusion gradients for positional information', in *Artificial Life XI: Proceedings of the 11th International Conference on the Simulation and Synthesis of Living Systems, ALIFE 2008*, pp. 321–328.

Kooijman, S. A. L. M. (2010) *Dynamic energy budget theory for metabolic organisation*. Cambridge University Press.

Koshland, D. (1980) *Bacterial chemotaxis as a model behavioral system*. Raven Press.

Kothari, V. et al. (2016) 'Quorum sensing modulatory effect of sound stimulation on *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*', *bioRxiv*. Cold Spring Harbor Laboratory, p. 072850. doi: 10.1101/072850.

Références

- Kowaliw, T. et al. (2014) 'Artificial neurogenesis: An introduction and selective review', *Studies in Computational Intelligence*. Springer Verlag, 557, pp. 1–60. doi: 10.1007/978-3-642-55337-0_1.
- Kriegman, S. et al. (2020) 'A scalable pipeline for designing reconfigurable organisms.', in *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. doi: 10.1073/pnas.1910837117.
- Lambert, G. et al. (2011) 'An analogy between the evolution of drug resistance in bacterial communities and malignant tissues', *Nature Reviews Cancer*, 11(5), pp. 375–382. doi: 10.1038/nrc3039.
- Langton, CG (1988) 'Artificial Life, proceedings of the First International Conference on Artificial Life'.
- Langton, C. (1988) 'Artificial Life', in A. C. L. (eds) (ed.) in *Artificial life, SFI Studies in the Science.s of Complexity*. Addison-We, pp. 1–47.
- Langton, C. et al. (1989) 'Artificial Life (VI.)', in. Redwood City.
- Lengeler, J. W., Müller, B. S. and di Primio, F. (1999) 'Neubewertung kognitiver Leistungen im Lichte der Fähigkeiten einzelliger Lebewesen', *Kognitionswissenschaft*. Springer Berlin Heidelberg, 8(4), pp. 160–178. doi: 10.1007/BF03354938.
- Lenski, R. E. et al. (1999) 'Genome complexity, robustness and genetic interactions in digital organisms', *Nature*. Macmillan Magazines Ltd., 400(6745), pp. 661–664. doi: 10.1038/23245.
- Lenski, R. E. et al. (2003) 'The evolutionary origin of complex features', *Nature*. Macmillan Magazines Ltd., 423, p. 139.
- Lindenmayer, A. (1968) 'Mathematical models for cellular interactions in development I. Filaments with one-sided inputs', *Journal of theoretical biology*, 18(3), pp. 280–299.
- Liu, H., Miller, J. F. and Tyrrell, A. M. (2004) 'An intrinsic robust transient fault-tolerant developmental model for digital systems', in *Workshop on Regeneration and Learning in Developmental Systems, Genetic and Evolutionary Computation Conference*.
- Lyon, P. (2007) 'From quorum to cooperation: lessons from bacterial sociality for evolutionary theory', *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. Pergamon, 38(4), pp. 820–833. doi: 10.1016/J.SHPSC.2007.09.008.
- Lyon, P. (2015) 'The cognitive cell: Bacterial behavior reconsidered', *Frontiers in Microbiology*. Frontiers, p. 264. doi: 10.3389/fmicb.2015.00264.

Références

Majumdar, S. and Mondal, S. (2016) 'Conversation game: talking bacteria', *Journal of Cell Communication and Signaling*, 10(4), pp. 331–335. doi: 10.1007/s12079-016-0333-y.

Marijuán, P. C., Navarro, J. and del Moral, R. (2010) 'On prokaryotic intelligence: Strategies for sensing the environment', *Biosystems*, 99(2), pp. 94–103. doi: 10.1016/j.biosystems.2009.09.004.

Maturana, H. R. and Varela, F. J. (1980) *Autopoiesis and Cognition : the Realization of the Living*. Springer Netherlands.

McKinley, P. et al. (2008) 'Harnessing Digital Evolution', *Computer*, 41(1), pp. 54–63. doi: 10.1109/MC.2008.17.

Melke, P. et al. (2010) 'A cell-based model for quorum sensing in heterogeneous bacterial colonies', *PLoS Computational Biology*. Edited by S. Shvartsman, 6(6), p. e1000819. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000819.

Miller, J. F. (2003) 'Evolving developmental programs for adaptation, morphogenesis, and self-repair', in *Lecture Notes in Artificial Intelligence (Subseries of Lecture Notes in Computer Science)*. Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 256–265. doi: 10.1007/978-3-540-39432-7_28.

Miller, J. F. and Banzhaf, W. (2003) 'Evolving the program for a cell: from French flags to Boolean circuits', in *On Growth, Form and Computers*. Elsevier, pp. 278–301. doi: 10.1016/B978-012428765-5/50048-7.

Miller, J. F., Wilson, D. G. and Cussat-Blanc, S. (2020) 'Evolving Programs to Build Artificial Neural Networks', in *From Astrophysics to Unconventional Computation*. Springer, pp. 23–71. doi: 10.1007/978-3-030-15792-0_2.

Miller, M. B. and Bassler, B. L. (2001) 'Quorum Sensing in Bacteria', *Annual Review of Microbiology*. Annual Reviews 4139 El Camino Way, P.O. Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA , 55(1), pp. 165–199. doi: 10.1146/annurev.micro.55.1.165.

Mitchell, R. J. et al. (2011) 'Microbial linguistics: perspectives and applications of microbial cell-to-cell communication', *BMB Reports*, 44(1), pp. 1–10. doi: 10.5483/BMBRep.2011.44.1.1.

Monod, J. (1949) 'The Growth of Bacterial Cultures', *Annual Review of Microbiology*. Annual Reviews 4139 El Camino Way, P.O. Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, 3(1), pp. 371–394. doi: 10.1146/annurev.mi.03.100149.002103.

Moreno-Fenoll, C. et al. (2017) 'Eco-evolutionary feedbacks can rescue cooperation in microbial populations', *Scientific Reports*, 7, p. 42561. doi: 10.1038/srep42561.

Références

- Mukovskiy, A., Slotine, J.-J. and Giese, M. A. (2010) 'Design of the dynamic stability properties of the collective behavior of articulated bipeds', in 2010 10th IEEE-RAS International Conference on Humanoid Robots. IEEE, pp. 66–73. doi: 10.1109/ICHR.2010.5686311.
- Nadell, C. D. et al. (2008) 'The Evolution of Quorum Sensing in Bacterial Biofilms', *PLoS Biology*. Edited by N. A. Moran. Public Library of Science, 6(1), p. e14. doi: 10.1371/journal.pbio.0060014.
- Nealson, K. H. and Hastings, J. W. (1979) 'Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance.', *Microbiological reviews*, 43(4), pp. 496–518. doi: 10.1128/AEM.00917-06.
- Nealson, K. H., Platt, T. and Hastings, J. W. (1970) 'Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system.', *Journal of bacteriology*. American Society for Microbiology (ASM), 104(1), pp. 313–22.
- Nemmich, M. A., Debbat, F. and Slimane, M. (2018) 'A Novel Hybrid Firefly Bee Algorithm for Optimization Problems', *International Journal of Organizational and Collective Intelligence*. IGI Global, 8(4), pp. 21–46. doi: 10.4018/IJOI.2018100102.
- Neumann, J. and Burks, A. (1966) *Theory of self-reproducing automata*. Available at: <https://cdn.patentlyo.com/media/docs/2012/04/VonNeumann.pdf> (Accessed: 1 December 2019).
- Ng, W.-L. and Bassler, B. L. (2009) 'Bacterial Quorum-Sensing Network Architectures', *Annual Review of Genetics*, 43(1), pp. 197–222. doi: 10.1146/annurev-genet-102108-134304.
- Nichele, S., Glover, T. E. and Tufte, G. (2016) 'Genotype Regulation by Self-modifying Instruction-Based Development on Cellular Automata', in. Springer, Cham, pp. 14–25. doi: 10.1007/978-3-319-45823-6_2.
- Niu, B. et al. (2008) 'A lifecycle model for simulating bacterial evolution', *Neurocomputing*. Elsevier, 72(1–3), pp. 142–148. doi: 10.1016/J.NEUCOM.2007.12.042.
- Niu, B. et al. (2013) 'Biomimicry of quorum sensing using bacterial lifecycle model', *BMC Bioinformatics*, 14(Suppl 8), p. S8. doi: 10.1186/1471-2105-14-S8-S8.
- Noel, A. et al. (2017a) 'Effect of Local Population Uncertainty on Cooperation in Bacteria'. doi: 10.1109/ITW.2017.8278046.
- Noel, A. et al. (2017b) 'Using Game Theory for Real-Time Behavioural Dynamics in Microscopic Populations with Noisy Signalling'.

Références

O'Brien, S. and Brockhurst, M. A. (2015) 'Social Evolution: Slimy Cheats Pay a Price', *Current Biology*. Cell Press, 25(9), pp. R378–R381. doi: 10.1016/J.CUB.2015.03.018.

Ofria, C. and Wilke, C. O. (2004) 'Chapter 1 Avida: A Software Platform for Research in Computational Evolutionary Biology', *Artificial Life*, 10(2), pp. 191–229. doi: 10.1162/106454604773563612.

Ouannes, N. et al. (2014) 'Modeling a bacterial ecosystem through chemotaxis simulation of a single cell', *Artificial Life and Robotics*. Springer Japan, 19(4), pp. 382–387. doi: 10.1007/s10015-014-0187-4.

Ouannes, N. et al. (2016) 'Emergent group behaviors from bacteria quorum sensing simulation', in *21st AROB*, pp. 62–67.

Paarporn, K., Eksin, C. and Weitz, J. S. (2018) 'Information sharing for a coordination game in fluctuating environments', *Journal of Theoretical Biology*. Academic Press, 454, pp. 376–385. doi: 10.1016/j.jtbi.2018.06.022.

Pakula, R. and Walczak, W. (1963) 'On the Nature of Competence of Transformable Streptococci', *Journal of General Microbiology*, 31(1), pp. 125–133. doi: 10.1099/00221287-31-1-125.

Pascalie, J. et al. (2014) 'Soft to Wet : Morphogenetic Engineering in Synthetic Biology', in Pascalie, J., Doursat, R., Potier, M., Spicher, A., Kowaliw, T., Giavitto, J. L., & Michel, O. (2014, July). *Soft to Wet: Morphogenetic Engineering in Synthetic Biology*. In Workshop "Exploiting Synergies Between Biology and Artificial Life Technologies" (E, pp. 1–2. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.718.9392&rep=rep1&type=pdf> (Accessed: 20 November 2019).

Pascalie, J. et al. (2016) 'Developmental Design of Synthetic Bacterial Architectures by Morphogenetic Engineering', *ACS Synthetic Biology*. American Chemical Society, 5(8), pp. 842–861. doi: 10.1021/acssynbio.5b00246.

Păun, G. (2000) 'Computing with Membranes', *Journal of Computer and System Sciences*. Academic Press, Inc., 61(1), pp. 108–143. doi: 10.1006/jcss.1999.1693.

Păun, G., Rozenberg, G. and Salomaa, A. (1998) *DNA Computing*, DNA Computing. Springer Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-662-03563-4.

Pérez-Jiménez, M. J. and Romero-Campero, F. J. (2006) 'P Systems, a New Computational Modelling Tool for Systems Biology', in. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 176–197. doi: 10.1007/11880646_8.

Pérez-Velázquez, J., Gölgeci, M. and García-Contreras, R. (2016) 'Mathematical

Références

Modelling of Bacterial Quorum Sensing: A Review, *Bulletin of Mathematical Biology*, 78(8), pp. 1585–1639. doi: 10.1007/s11538-016-0160-6.

Pérez, P. D. and Hagen, S. J. (2010) 'Heterogeneous Response to a Quorum-Sensing Signal in the Luminescence of Individual *Vibrio fischeri*', *PLoS ONE*. Edited by M. N. Nitabach. Public Library of Science, 5(11), p. e15473. doi: 10.1371/journal.pone.0015473.

Pfeiffer, T. and Schuster, S. (2005) 'Game-theoretical approaches to studying the evolution of biochemical systems', *Trends in Biochemical Sciences*. Elsevier Current Trends, 30(1), pp. 20–25. doi: 10.1016/J.TIBS.2004.11.006.

Pham, D. T., Castellani, M. and Le Thi, H. A. (2014) 'Nature-Inspired Intelligent Optimisation Using the Bees Algorithm', in *Springer, Berlin, Heidelberg*, pp. 38–69. doi: 10.1007/978-3-642-54455-2_2.

Popat, R. et al. (2014) 'Collective sensing and collective responses in quorum-sensing bacteria', *Journal of The Royal Society Interface*. The Royal Society, 12(103), pp. 20140882–20140882. doi: 10.1098/rsif.2014.0882.

Popat, R., Pollitt, E. J. G., Harrison, F., Naghra, H., Hong, K., et al. (2015) 'Conflict of interest and signal interference lead to the breakdown of honest signaling', *Evolution*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 69(9), pp. 2371–2383. doi: 10.1111/EVO.12751.

Popat, R., Pollitt, E. J. G., Harrison, F., Naghra, H., Hong, K.-W., et al. (2015) 'Conflict of interest and signal interference lead to the breakdown of honest signaling', *Evolution*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 69(9), pp. 2371–2383. doi: 10.1111/evo.12751.

Popper, K. R. (Karl R. (1999) *All life is problem solving*. Routledge.

Porter, B. (2009) 'A developmental system for organic form synthesis', in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, pp. 136–148. doi: 10.1007/978-3-642-10427-5_14.

Psarras, A. I. and Karafyllidis, I. G. (2015) 'Simulation of the Dynamics of Bacterial Quorum Sensing', *IEEE Transactions on NanoBioscience*, 14(4), pp. 440–446. doi: 10.1109/TNB.2014.2385109.

Purnamadjaja, A. H. and Russell, R. A. (2010) 'Bi-directional pheromone communication between robots', *Robotica*. Cambridge University Press, 28(01), p. 69. doi: 10.1017/S0263574709005591.

Queck, S. Y. et al. (2008) 'RNAIII-independent target gene control by the agr quorum-sensing system: insight into the evolution of virulence regulation in *Staphylococcus aureus*', *Molecular Cell*, 32(1), pp. 150–158. doi: 10.1016/j.molcel.2008.08.005.RNAIII-

independent.

Rainey, P. B. and B., P. (2015) 'Precarious development: The uncertain social life of cellular slime molds', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(9), pp. 2639–2640. doi: 10.1073/pnas.1500708112.

Ram, A. and Lo, A. W. (2018) 'Is Smaller Better? A Proposal to Use Bacteria For Neuroscientific Modeling', *Frontiers in Computational Neuroscience*. *Frontiers*, 12, p. 7. doi: 10.3389/fncom.2018.00007.

Ramanathan, S. and Broach, J. R. (2007) 'Do cells think?', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(14), pp. 1801–1804. doi: 10.1007/s00018-007-7001-6.

Ravat, F., Jault, P. and Gabard, J. (2015) 'Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes', *Annals of Burns and Fire Disasters. Euro-Mediterranean Council for Burns and Fire Disasters (MBC)*, 28(1), p. 13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665175/> (Accessed: 3 December 2019).

Ray, T. S. (1993) 'An Evolutionary Approach to Synthetic Biology: Zen and the Art of Creating Life', *Artificial Life*, 1(1_2), pp. 179–209. doi: 10.1162/artl.1993.1.1_2.179.

Richardson, K. (2012) 'Heritability lost; intelligence found. Intelligence is integral to the adaptation and survival of all organisms faced with changing environments.', *EMBO reports. European Molecular Biology Organization*, 13(7), pp. 591–5. doi: 10.1038/embor.2012.83.

Risi, S., Cellucci, D. and Lipson, H. (2013) 'Ribosomal robots: Evolved designs inspired by protein folding', in *GECCO 2013 - Proceedings of the 2013 Genetic and Evolutionary Computation Conference*. New York, New York, USA: ACM Press, pp. 263–270. doi: 10.1145/2463372.2463403.

Romero-Campero, F. J. and Pérez-Jiménez, M. J. (2008) 'A Model of the Quorum Sensing System in *Vibrio fischeri* Using P Systems', *Artificial Life*, 14(1), pp. 95–109. doi: 10.1162/artl.2008.14.1.95.

Russo, G. and Slotine, J. J. E. (2010) 'Global convergence of quorum-sensing networks', *Physical Review E. American Physical Society*, 82(4), p. 041919. doi: 10.1103/PhysRevE.82.041919.

Rutherford, S. T. and Bassler, B. L. (2012) 'Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control.', *Cold Spring Harbor perspectives in medicine. Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 2(11). doi: 10.1101/cshperspect.a012427.

Ruz, G. A., Zúñiga, A. and Goles, E. (2018) 'A Boolean network model of bacterial

Références

quorumsensing systems', *International Journal of Data Mining and Bioinformatics*, 21(2), pp. 123–144. doi: 10.1504/IJDMB.2018.096405.

Sarvaiya, N. and Kothari, V. (2015) 'Effect of audible sound in form of music on microbial growth and production of certain important metabolites', *Microbiology. Pleiades Publishing*, 84(2), pp. 227–235. doi: 10.1134/S0026261715020125.

Schuster, M. et al. (2013) 'Acyl-Homoserine Lactone Quorum Sensing: From Evolution to Application', *Annual Review of Microbiology*, 67(1), pp. 43–63. doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155635.

Scott, S. R. and Hasty, J. (2016) 'Quorum Sensing Communication Modules for Microbial Consortia', *ACS Synthetic Biology*, 5(9), pp. 969–977. doi: 10.1021/acssynbio.5b00286.

Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R. (2016) 'Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body', *PLOS Biology*, 14(8), p. e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.

Sexton, D. J. and Schuster, M. (2017) 'Nutrient limitation determines the fitness of cheaters in bacterial siderophore cooperation', *Nature Communications*, 8(1), p. 230. doi: 10.1038/s41467-017-00222-2.

Shapiro, J. A. (2007a) 'Bacteria are small but not stupid: cognition, natural genetic engineering and socio-bacteriology', *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 38(4), pp. 807–819. doi: 10.1016/j.shpsc.2007.09.010.

Shapiro, J. A. (2007b) 'Bacteria are small but not stupid: cognition, natural genetic engineering and socio-bacteriology', *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 38(4), pp. 807–819. doi: 10.1016/j.shpsc.2007.09.010.

Shum, H. and Balazs, A. C. (2017) 'Synthetic quorum sensing in model microcapsule colonies', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(32), pp. 8475–8480. doi: 10.1073/pnas.1702288114.

Smith, J. (1992) 'Byte-sized evolution', *nature*. Available at: <https://www.nature.com/articles/355772a0> (Accessed: 3 December 2019).

Smith, J. R. (1991) 'Designing Biomorphs with an Interactive Genetic Algorithm', in *Proceedings of the 4th International Conference on Genetic Algorithms (ICGA-91)*, pp. 535–538.

Sofge, D. A. and Lawless, W. F. (2011) 'Quorum Sensing for Collective Action and Decision-Making in Mobile Autonomous Teams', in *ICAART (1)*, pp. 195–204. doi:

Références

10.5220/0003122501950204.

Song, S. and Yamada, S. (2018) 'Bioluminescence-Inspired Human-Robot Interaction', in *Proceedings of the 2018 ACM/IEEE International Conference on Human-Robot Interaction - HRI '18*. New York, New York, USA: ACM Press, pp. 224–232. doi: 10.1145/3171221.3171249.

Springer, M. and Paulsson, J. (2006) 'Harmonies from noise', *Nature*. Nature Publishing Group, 439(7072), pp. 27–28. doi: 10.1038/439027a.

Stanley, K. O. (2007) 'Compositional pattern producing networks: A novel abstraction of development', *Genetic Programming and Evolvable Machines*, 8(2), pp. 131–162. doi: 10.1007/s10710-007-9028-8.

Stanley, K. O. (2018) 'Art in the Sciences of the Artificial', *Leonardo*. MIT Press The MIT Press, 1 Rogers Street, Cambridge MA 02142-1209 USA journals-info@mit.edu , 51(2), pp. 165–172. doi: 10.1162/LEON_a_01332.

Stanley, K. O. and Miikkulainen, R. (2002) 'Evolving Neural Networks through Augmenting Topologies', *Evolutionary Computation*. MIT Press, 10(2), pp. 99–127. doi: 10.1162/106365602320169811.

Stanley, K. O. and Miikkulainen, R. (2003) 'A Taxonomy for Artificial Embryogeny', *Artificial Life*, 9(2), pp. 93–130. doi: 10.1162/106454603322221487.

Stewart, F., Taylor, T. and Konidaris, G. (2005) 'METAMorph: Experimenting with Genetic Regulatory Networks for Artificial Development', in *Springer, Berlin, Heidelberg*, pp. 108–117. doi: 10.1007/11553090_12.

Swift, S. et al. (2001) 'Quorum sensing as a population-density-dependent determinant of bacterial physiology.', *Advances in microbial physiology*, 45, pp. 199–270.

Swift, S., Williams, P. and Stewart, G. S. A. B. (1999) 'N-acylhomoserine lactones and quorum sensing in proteobacteria', *Cell-cell signaling in bacteria*. ASM Press, pp. 291–313.

Tan, F. and Slotine, J.-J. (2013) 'A Quorum Sensing Inspired Algorithm for Dynamic Clustering', in *Decision and Control (CDC), 2013 IEEE 52nd Annual Conference on* (pp. 5364-5370), pp. 5364–5370.

Tarnita, C. E. (2017) 'The ecology and evolution of social behavior in microbes.', *The Journal of experimental biology*. The Company of Biologists Ltd, 220(Pt 1), pp. 18–24. doi: 10.1242/jeb.145631.

Taylor, C. E. et al. (1989) '{RAM}: Artificial Life for the Exploration of Complex

Références

Biological Systems, in *Artificial Life*, pp. 275–295. Available at: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10006925731/> (Accessed: 3 December 2019).

Tekel, S. J. et al. (2019) 'Engineered Orthogonal Quorum Sensing Systems for Synthetic Gene Regulation in *Escherichia coli*', *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. *Frontiers*, 7, p. 80. doi: 10.3389/fbioe.2019.00080.

Tennina, S. et al. (2014) 'WSN4QoL: A WSN-Oriented Healthcare System Architecture', *International Journal of Distributed Sensor Networks*. SAGE Publications Sage UK: London, England, 10(5), p. 503417. doi: 10.1155/2014/503417.

Terrazas, G. et al. (2005) 'An Environment Aware P-System Model of Quorum Sensing', in. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 479–485. doi: 10.1007/11494645_59.

TOMASZ, A. and HOTCHKISS, R. D. (1964) 'REGULATION OF THE TRANSFORMABILITY OF PHEUMOCOCCAL CULTURES BY MACROMOLECULAR CELL PRODUCTS.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. *National Academy of Sciences*, 51(3), pp. 480–7. doi: 10.1073/pnas.51.3.480.

Vidal, C. (2008) 'The Future of Scientific Simulations: from Artificial Life to Artificial Cosmogenesis'. Available at: <http://arxiv.org/abs/0803.1087> (Accessed: 2 December 2019).

Wei, G. et al. (2015) 'Molecular tweeting: Unveiling the social network behind heterogeneous bacteria populations', in *BCB 2015 - 6th ACM Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics*. ACM, pp. 366–375. doi: 10.1145/2808719.2808757.

West, S. A. et al. (2006) 'Social evolution theory for microorganisms', *Nature Reviews Microbiology*, 4(8), pp. 597–607. doi: 10.1038/nrmicro1461.

Wiedermann, J. (2011) 'Nanomachine computing by quorum sensing', *Computation, cooperation, and life*. Springer, 6610, pp. 203–215. doi: 10.1007/978-3-642-20000-7_17.

Williams, J. W. et al. (2008) 'Robust and sensitive control of a quorum-sensing circuit by two interlocked feedback loops', *Molecular Systems Biology*, 4(1), p. 234. doi: 10.1038/msb.2008.70.

Williams, P. et al. (2007) 'Look who's talking: communication and quorum sensing in the bacterial world', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1483), pp. 1119–1134. doi: 10.1098/rstb.2007.2039.

Wolfram, S. (1983) 'Statistical mechanics of cellular automata', *Reviews of Modern Physics*. *American Physical Society*, 55(3), pp. 601–644. doi:

Références

10.1103/RevModPhys.55.601.

Wolpert, L. (1969) 'Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation', *Journal of Theoretical Biology*. Academic Press, 25(1), pp. 1–47. doi: 10.1016/S0022-5193(69)80016-0.

Wu, F., Menn, D. J. and Wang, X. (2014) 'Quorum-Sensing Crosstalk-Driven Synthetic Circuits: From Unimodality to Trimodality', *Chemistry & Biology*. Cell Press, 21(12), pp. 1629–1638. doi: 10.1016/J.CHEMBIOL.2014.10.008.

Yong, Y.-C. and Zhong, J.-J. (2012) 'Impacts of Quorum Sensing on Microbial Metabolism and Human Health', in *Advances in biochemical engineering/biotechnology*, pp. 25–61. doi: 10.1007/10_2012_138.

Yuce, B. et al. (2013) 'Honey Bees Inspired Optimization Method: The Bees Algorithm', *Insects*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 4(4), pp. 646–662. doi: 10.3390/insects4040646.

Zeng, A.-P. and Deckwer, W.-D. (1995) 'A kinetic model for substrate and energy consumption of microbial growth under substrate-sufficient conditions', *Biotechnology Progress*, 11(1), pp. 71–79. doi: 10.1021/bp00031a010.

Zhang, W. and Li, C. (2016) 'Exploiting quorum sensing interfering strategies in gram-negative bacteria for the enhancement of environmental applications', *Frontiers in Microbiology*, 6(JAN). doi: 10.3389/fmicb.2015.01535.

Zhang, X.-X. and Rainey, P. B. (2013) 'EXPLORING THE SOCIOBIOLOGY OF PYOVERDIN-PRODUCING PSEUDOMONAS', *Evolution*, 67(11), pp. 3161–3174. doi: 10.1111/evo.12183.

Zhao, J. and Wang, Q. (2017) 'Three-Dimensional Numerical Simulations of Biofilm Dynamics with Quorum Sensing in a Flow Cell', *Bulletin of Mathematical Biology*, 79(4), pp. 884–919. doi: 10.1007/s11538-017-0259-4.

Zhao, Q. et al. (2015) 'A Quorum Sensing algorithm to control nanorobot population and drug concentration in cancer area', in *2015 IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics (ROBIO)*. IEEE, pp. 42–47. doi: 10.1109/ROBIO.2015.7407037.

Zhong, J.-J., Bai, F.-W. and Zhang, W. (eds) (2009) *Biotechnology in China I, Biotechnology in China I*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-540-88415-6.

Annexe

Les paramètres utilisés dans notre modèle sont listés dans le Tableau 9 . Notons que les valeurs de certains paramètres ont été ajustées expérimentalement, par exemple, pour permettre de visualiser graphiquement certains comportements, par exemple L_{max} , ou pour prolonger la survie cellulaire, par ex. ATP_0 . Les paramètres du QS sont adoptés à partir d'un système LuxIR (Melke *et al.*, 2010). D'autres paramètres sont variables et sont décrits dans le corps de ce manuscrit. Nous supposons que l'unité qui représente d'intensité lumineuse est proportionnelles à l'unité relative de lumière (RLU, pour *Relative Light Units* (RLU)).

Pramettre	Valeur	Unité
C_A, C_R	1e-4	μM
k_A, k_R	2e-3	-
K_A, K_R	1e-9	μM
k_0, k_3	1e-2	-
k_1, k_2, k_4, k_5	1e-1	-
p_e	0.025	-
p_a	0.025	-
μ_{max}	0.034	fl/min
K_S	1	μMol
$Y_{X/ATP}$	0.034	fl/ μMol
L_{max}	2e-1	RLU/min
K_L	2.1e-7	μMol
ATP_0	1000	μMol
$Y_{ATP/S}$	1000	-
$Y_{L/ATP}$	0.135	RLU/ μMol
T_L	0.20	-

Tableau 9 : Paramètres du modèle.

Table des Figures

Figure 2.1 : images produites par des programmes basés sur hyperNeat. (a) Séquence de vaisseaux spatiaux évolués de manière interactive qui ont inspiré les CPPN. (b) pattern formation produite par CPPN (Compositional Pattern Producing Networks). 19

Figure 2.2 : Aperçu de quelques domaines de recherches connexes à la vie artificielle. 21

Figure 2.3 : Approches Alife relatives à la synthèse : classification. 23

Figure 2.4: Structure typique d'une cellule animale (Eukaryotic Cell vs Prokaryotic Cell - Difference and Comparison | Diffen, no date). 27

Figure 2.5 : Structure typique d'une cellule végétale. (Eukaryotic Cell vs Prokaryotic Cell - Difference and Comparison | Diffen, no date). 27

Figure 2.6 : Approche multicellulaires : différents modèles morphogénétiques proposés dans la littérature d'Alife pour résoudre différents problèmes. (a) coévolution de la forme et de la morphologie d'animaux multicellulaires (Joachimczak and Wróbel, 2012). (b) Système auto-poïétique à différents niveaux (Hiouani et al., 2016). (c) Développement de créatures artificielles à partir d'une cellule unique utilisant un encodage hybride, système générative et chimie artificielle (Djezzar, N Djedi, et al., 2011; Djezzar, Nouredine Djedi, et al., 2011). (d, j) Développement de structures 2D/3D prédéfinies (Chavoya and Duthen, 2008; Djezzar, 2010). (e) Développement d'un ver contenant 339 cellules (Ferreira et al., 2016) avec autoréparation et maintien de la structure. (f) Ver avec cellules somatiques (en bleue) et cellules néoblastes (en rouges) (Ferreira, Scheutz and Levin, 2018). (g, t) synthèse de formes organiques (Porter, 2009). (h) Morphologies 3D avec différenciation (Eggenberger-Hotz, 1997). (i) Développement d'un embryon en forme de cigare composé de 684 cellules (Stewart, Taylor and Konidaris, 2005). (k) Formation d'un organisme multicellulaire avec formes non-triviale, cellules en bleu et molécules en rouge (Fleischer and Barr, 1994; Fleischer, 1996). (l) Développement d'un Monde végétal typique dans un environnement hostile (Fernández et al., 2012). (m, r) Drapeau français (Miller and Banzhaf, 2003; Chavoya and Duthen, 2008). (n, o, s). Embryomorphing computing, architecture organique décentralisée (Doursat, 2008, 2009). (p) Morphologies de robot basés sur un modèle de développement basé-cellules (Cussat-Blanc and Pollack, 2012). (q) Développement de créatures artificielles en utilisant un modèle mécanique, mecacell (Disset, Cussat-Blanc and Duthen, 2014, 2015). (u) (Bornhofen and Lattaud, 2009) développement de plante dans un écosystème artificiel. (v) Développement de formes multicellulaires 3D non-triviales (Joachimczak and Wróbel, 2008). 29

Figure 2.7 : Approche multicellulaire : différents modèles et techniques de modélisations utilisées. 30

Table des figures

<i>Figure 2.8 : Exemples d'organismes unicellulaires. (a) : Image au microscope optique d'un protozoaire, une amibe montrant plusieurs pseudopodes. (Cells to systems - Revision 5 - KS3 Biology - BBC Bitesize, no date)</i>	<i>32</i>
<i>Figure 2.9 : La levure Saccharomyces cerevisiae (Yeast). Des cicatrices jaunes peuvent être vues à la surface. Il est utilisé dans la production de bière, de vin et de pain (About Microbiology – Overview, no date).</i>	<i>33</i>
<i>Figure 2.10 : Algue unicellulaire. Gephyrocapsa oceanica de NEON ja, coloré par Richard Bartz [CC BY-SA 2.5 (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5)], via Wikimedia Commons. (Kallmeyer et al., 2012).</i>	<i>34</i>
<i>Figure 2.11 : Des archées Halococcus salifodinae. Ces organismes unicellulaires qui vivent à des pH compris entre 6,8 et 9,5 ont été isolés d'une mine de sel en Australie. © Eye Of Science, Science Photo Library.(Halococcus archaea, SEM - Stock Image - B244/0039 - Science Photo Library, no date).....</i>	<i>34</i>
<i>Figure 2.12 : Structure typiques et composants d'une cellule bactérienne à Gram positif (une cellule procaryote.) (Eukaryotic Cell vs Prokaryotic Cell - Difference and Comparison Diffen, no date).....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 2.13 : Bactérie Gram positif (gauche) versus bactérie Gram négatif (droite). Bactérie gram positif (gauche) restent coloré avec du violet car sa paroi est imperméable à l'alcool (décolorant organique). Bactéries Gram négatif restent incolores car leur paroi est perméable à l'alcool.</i>	<i>36</i>
<i>Figure 2.14 : Positions des bactéries par rapport aux sources de nourritures. Les carrés présentent les sources de nourritures présentes dans l'espace 2D. Les traits représentent les chemins adoptés par les bactéries.....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 2.15 : Processus de croissance homéostatique en deux étapes. (a) étape 1 : une cellule leader (verte) émet un morphogène (rose). D'autres cellules (jaunes) se divisent continuellement mais meurent à la périphérie où la concentration en morphogène diminue. (b, c) étape 2 : une région centrale s'est différenciée en cellules leaders.</i>	<i>39</i>
<i>Figure 2.16 : Formes multi-bactériennes obtenues en faisant varier les coefficients de diffusion et les seuils de diffusion du morphogène.</i>	<i>39</i>
<i>Figure 2.17 : Formes multi-bactériennes créées par SEED (Staged Evolutionary Engineering of Development).</i>	<i>40</i>
<i>Figure 3.1 : V. fischeri (à droite) est un symbiote bioluminescent trouvé dans l'organe photoélectrique du calmar d'Hawaïi (à gauche). Photo par Eric Stabb, Université de Géorgie..</i>	<i>44</i>
<i>Figure 3.2 : QS dans la nature : Principe général et phénomènes qui peuvent émerger de ce système de communication. Les bactéries produisent et libèrent des molécules de signalisation chimiques, appelées autoinducteurs dont la concentration augmente en fonction de la densité</i>	

Table des figures

cellulaire. A haute densité cellulaire, la détection d'une concentration minimale stimulante d'un autoinducteur entraîne l'activation (gènes dans l'état ON) de l'expression de gènes spécifiques menant à plusieurs réponses phénotypiques comme la bioluminescence, la production de biofilm ou des antibiotiques. A faibles densité cellulaire, il n'y a pas activation de gènes (gènes dans l'état OFF) ni de réponse phénotypique spécifique..... 45

Figure 3.3 : Implication du quorum sensing dans plusieurs processus biologiques (Zhong, Bai and Zhang, 2009). Les réponses phénotypiques de ce système de régulation génétique incluent : la fermentation, la synthèse d'antibiotiques, la génération de bioélectricité, la virulence (pathogénèse), la pigmentation, la sporulation, la symbiose et interaction bactérie/plantes, bactéries/cellules mammifères. 46

Figure 3.4 : Le quorum sensing LuxI/LuxR (Bassler, 1999). Chez la plupart des bactéries à Gram-négatifs soumises au Quorum Sensing, la transcription des gènes de type LuxI (carré) sont responsables de la production de certains autoinducteurs spécifiques de la HSL (triangles). Cette classe d'autoinducteurs se diffuse librement à travers la membrane bactérienne. Lorsque leur concentration atteint un seuil critique, l'autoinducteur est lié par sa protéine apparentée de type LuxR (cercle) et, ensemble, le complexe LuxR – HSL active la transcription du ou des gène(s) cible (s). 49

Figure 3.5 : “Conversations Bacteria Quorum Sensing” peint par Stephen Neil Gill..... 51

Figure 3.6 : Modèles de vie artificielle basés QS..... 54

Figure 3.7 : Modèle basé membrane computing pour la modélisation du Quorum sensing dans E.coli. Une bactérie E.Coli a deux membranes : la membrane externe qui entoure la région périplasmique (space) et la membrane interne qui entoure la région du cytoplasme (space). Comme il existe divers objets (produits chimiques) disponibles dans ces régions (spaces), ils doivent être affectés à leurs régions particulières en fonction de leur emplacement réel dans la cellule. Lorsqu'un objet est affecté à une région, il est placé dans l'ensemble des parenthèses de cette région. Par exemple, si l'objet *A* est affecté à la région *pSpace* d'une bactérie donnée et que l'objet *B* est affecté à la région *cPlasm* de la même bactérie, il est représenté par : *eColi [pSpace [A], cPlasm [B]]*. 57

Figure 3.8 : Résultats du clustering sur les benchmarks synthétiques. 59

Figure 3.9 : Structure du réseau utilisé pour la synchronisation des robots humanoïdes. A gauche, structure en étoile du réseau sans utilisation du QS. A droite, l'utilisation du QS permet l'emploi d'une variable globale permettant de diminuer le nombre de lien pouvant accroître la latence du réseau..... 61

Figure 3.10 : Synchronisation et quorum sensing dans un essaim de 8 robots humanoïdes. Capture d'écran d'une chorégraphie de 8 robots. 62

Figure 3.11 : Convergence et stabilité du comportement. (a) champ de pente conçu pour une zone de haute performance. (b) Approximation exponentielle du comportement du gradient d'intensité. 63

Table des figures

Figure 3.12 : Nano-robots effectuant la recherche de cible en collaboration. Exemple de simulation netlogo annotée avec des objets d'intérêt.	64
Figure 3.13 : Capture d'écran de la simulation Matlab du contrôleur basé sur QS montrant des agents (cercles bleus) recherchant pour mines dans une grille toroïdale 50x50. Il y a 10 mines sur la grille et 10 agents. Les mines cachées sont représentées par des étoiles rouges et les mines reconnues, par des carrés verts.	68
Figure 3.14 : Morphologies obtenues par groupes de bactéries en utilisant le QS dans l'écosystème bactérien. (a) début de simulation. (b) fin de simulation.....	71
Figure 4.1 : Objectif du modèle.	79
Figure 4.2 : Architecture du modèle.....	80
Figure 4.3 : Modèle de dynamique cellulaire : un modèle basé agent utilisant un circuit génétique de QS pour contrôler les communications cellulaires Les cellules (agents) bactériennes évoluent dans un environnement 2D. Chaque cellule a la capacité de détecter et d'absorber les substrats et les molécules de signalisation i.e. les auto-inducteurs (en utilisant les taux d'absorption correspondants), d'agir sur son environnement en produisant des molécules de signalisation, de croître, se diviser et mourir. Les cellules possèdent également un circuit de régulation génétique basé Quorum sensing qui grâce à deux enzymes <i>LuxI</i> et <i>LuxR</i> , leur permet de coordonner leur communication moléculaire avec d'autres cellules. En plus, les cellules sont capables de synthétiser de la lumière via notre modèle proposé de bioluminescence, tout en produisant leur propre énergie en utilisant un modèle proposé de métabolisme.....	81
Figure 4.4: Dynamiques de régulation génétique par quorum sensing de type <i>LuxI/LuxR</i> . Le paradigme LuxI / LuxR consiste en deux protéines: LuxI produit les molécules d'autoinducteur (AHL) et LuxR est responsable de la détection de ces molécules. Lorsque l'AHL se lie au récepteur LuxR, un complexe LuxR-AHL est alors créé. Le complexe dimérisé composé de deux molécules de complexe LuxR-AHL active deux choses: 1) la transcription de LuxI (boucle de rétroaction positive 1) et 2) la transcription de LuxR (boucle de rétroaction positive 2), ce qui entraîne la production de plus de AHL et de récepteurs LuxR. À haute densité cellulaire, le processus conduit à l'activation de gènes spécifiques du génome, tels que les gènes de luminescence.	82
Figure 4.5 : Cinétique de croissance et division cellulaire.....	85
Figure 4.6: La production de la lumière régulée par le paradigme QS <i>luxI/luxR</i> . A haute densité cellulaire, le processus de régulation mène à l'activation de gènes spécifiques dans le génome tels que les gènes de luminescence : l'opéron <i>lux</i> . Le lux opéron est responsable du codage et de la synthèse de la luciférase bactérienne (enzyme). La luciférase transforme un substrat producteur de lumière appelé luciférine en lumière. Le processus nécessite la présence d'autres substances, comme l'oxygène (O ₂) et l'adénosine triphosphate (ATP). Dans notre modèle le trait phénotypique de la bioluminescence s'exprime via l'accumulation de la gfp (green fluorescent protéine) . Plus la cellule accumule de la gfp, plus devient verte.....	86

Table des figures

Figure 4.7 : Expression de la bioluminescence par la cellule. Plus la cellule accumule de la <i>gfp</i> plus sa couleur devienne verte.	87
Figure 4.8 : les entrées sorties du métabolisme cellulaire en termes de matières et d'énergie. ..	87
Figure 4.9: Un nœud est une encapsulation d'une cellule bactérienne. Un lien entre deux nœuds est défini à travers la bioluminescence (intensité de la lumière).....	93
Figure 4.10 : Conception de la topologie du réseau bactérien. (a) Les bactéries WT-Cooperator (Wide-Type Cooperator) peuvent se connecter aux Cooperators et aux tricheurs. (b) Les bactéries Cooperators peuvent se connecter aux tricheurs (Cheaters) et peuvent recevoir des signaux des WT-Cooperators. (c) Les tricheurs ne peuvent pas se connecter aux WT-Cooperators et aux Cooperators mais peuvent recevoir des signaux. (d) À tout moment, les tricheurs peuvent devenir des coopérateurs et les coopérateurs peuvent devenir des WT-coopérateurs.....	94
Figure 5.1 : Evolution de la bioluminescence, cas 1 : une seule source de nutriments (substrat) placée au centre de l'environnement. Le substrat est représenté en violet, le AHL en bleu, les cellules noires sont non fluorescentes. La fluorescence est exprimée par une dégradation de la couleur verte, du vert foncé au vert clair. (a), (b) et (c) représentent le début de la simulation: les cellules se développent et se divisent. En (d), (e) et (f), le quorum est atteint, les cellules fluorescentes commencent à apparaître. Enfin, (g), (h) et (i) montrent un comportement homogène des cellules bioluminescentes.....	98
Figure 5.2 : Evolution de la quantité de l'auto-inducteur AHL (A). (a) la médiane et écart interquartile de 20 exécutions indépendantes de la simulation (runs). (b) Moyenne et variance de 20 exécutions indépendantes de la simulation.	99
Figure 5.3 : croissance régulière (steady growth) de la colonie de bactéries.	100
Figure 5.4 : Evolution des dynamiques du complexe dimère C. (a)Médiane et interquartiles plage de 20 simulations indépendantes. (b)Variance et moyenne de 20 simulations indépendantes.	101
Figure 5.5 : Evolution des dynamiques de la <i>gfp</i> . Plage médiane et interquartiles de 20 simulations indépendantes.	102
Figure 5.6 : Evolution du nombre de cellules bioluminescentes dans la population.....	103
Figure 5.7 : Evolution des courbes cellules bioluminescentes/ non-bioluminescentes. Zone remplie entre deux courbes (dessus/dessous).....	103
Figure 5.8: Evolution du nombre de cellules bioluminescente en pourcentage.	104
Figure 5.9: Evolution de la bioluminescence - cas 2 : deux sources de nutriments placées dans l'environnement, la première en haut à droite de l'environnement, la seconde en bas à gauche. (a) et (b) : Début de la simulation. (c) et (d) : Les cellules bioluminescentes commencent à apparaître en bas à gauche de l'environnement. (e) et (f) : Un comportement auto-organisé de bioluminescence de chaque colonie vers l'autre.....	105

Table des figures

Figure 5.10: Évolution de la gfp et hétérogénéité phénotypique de la bioluminescence.	106
Figure 5.11 : Evolution du métabolisme cellulaire (ATP). Médiane et interquartile de l'ATP des cellules de 20 exécutions indépendants.	107
Figure 5.12. Évolution du métabolisme : moyenne et variance de 20 runs indépendants. La figure montre un comportement stable et durable (steady state behavior) à partir de t=250 min. le QS a en une influence positif sur la régulation du métabolisme bactérien.	107
Figure 5.13 : Survie des cellules en croissance et cellules dans l'état stationnaire. Sur les figures a, b, c, d, le substrat est en mauve, les cellules dans les cercles bleues sont des cellules en état de croissance, les cellules dans les carrés rouges sont des cellules dans l'état stationnaire par manque de substrat.	108
Figure 5.14 : Régénération après une mort cellulaire aléatoire programmée. (a) une mort cellulaire aléatoire de 216 cellules. (b) et (c) Régénération des cellules mortes. d) reformation de la structure de la colonie.	110
Figure 5.15: Régénération dans une zone sélectionnée pour la mort cellulaire. (a) Une coupe verticale (124 cellules tuées) est effectuée au milieu de la colonie. (b) - (c): Repousse et régénération des cellules d) Reformation de la structure de la colonie.	111
Figure 5.16 : Configurations supplémentaires pour la mort cellulaire. (a) centre de la colonie. (b) coupure horizontale. (c) coupure de la zone sud est.	112
Figure 5.17 : Mesures du réseau de communication artificiel. Evolution du nombre de cellules.	114
Figure 5.18 : Mesures du réseau de communication artificiel : Evolution du nombre de liens.	114
Figure 5.19 : Mesures du réseau de communication artificiel : Evolution du nombre de cellules en réseau.	115
Figure 5.20 : évolution de la coopération vers l'intérêt commun 1 : liens totaux.	117
Figure 5.21 : Evolution de la coopération vers l'intérêt commun 2 : nombre de cellules en réseau.	118
Figure 5.22 : Evolution du métabolisme cellulaire. (a) médiane et interquartile plage, (b) moyenne et variance, de 20 exécution indépendantes.	120

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des travaux de vie artificielle basées Quorum sensing bactérien.	74
Tableau 2 : QS versus Ant Colony Optimisation (ACO) : principales différences.....	76
Tableau 3: Valeurs finales de la mesure de la coopération vers les intérêts communs du réseau.	118
Tableau 4: Etude comparative : comparaison sur les organismes développés.....	122
Tableau 5 : Comparaison sur le mécanisme d'autorégulation avec utilisation éventuelle de contrôle centralisé, variables globales ou seuil de densité prédéterminé.	123
Tableau 6 : Comparaison sur la prise en compte du métabolisme dans les modèles de simulation.	125
Tableau 7 : Comparaison sur la conception d'un réseau artificiel.	125
Tableau 8 : Équivalent du métabolisme dans les réseaux sans fil, exemple : réseau de capteurs.	128
Tableau 9 : Paramètres du modèle.	159