

Représentation des réseaux de régulation génique dans BIOCHAM

N.B. Les questions 5), 7) et 9) sont indépendantes des précédentes.

On s'intéresse à représenter des réseaux de régulation génique, en ne considérant dans un premier temps que des relations binaires d'activation ou de répression entre gènes.

Les gènes sont notés $\#g_1, \dots, \#g_n$, et les protéines qu'ils produisent respectivement P_1, \dots, P_n , sans mention des ARN intermédiaires. Nous nous intéressons à une représentation formelle abstraite de ces réseaux par des règles Biocham, définie comme suit.

Un gène basal $\#g_i$ produit sa protéine sans représentation explicite de son facteur de promotion, on le représente avec la règle de synthèse suivante :

$_ = [\#g_i] \Rightarrow P_i$

Un gène $\#g_i$ active un gène $\#g_j$, noté $\#g_i \rightarrow + \#g_j$, si son produit P_i est facteur de promotion de $\#g_j$, ce que l'on traduit par les règles de liaison et de synthèse suivantes :

$\#g_j + P_i \Leftrightarrow \#g_j - P_i$

$_ = [\#g_j - P_i] \Rightarrow P_j$

Un gène $\#g_i$ inhibe un gène $\#g_j$, noté $\#g_i \rightarrow - \#g_j$, si, pour simplifier, son produit P_i se lie sur la région promotrice de $\#g_j$:

$\#g_j + P_i \Leftrightarrow \#g_j - P_i$

et il n'y a pas de règle de synthèse pour le gène avec la liaison $\#g_j - P_i$.

- 1) Donner les règles Biocham correspondant, dans cette représentation, au réseau de régulation suivant (sans expression basale) :

$\#p \rightarrow + \#p$

$\#p \rightarrow + \#q$

$\#q \rightarrow - \#p$

$\#p + P \Leftrightarrow \#p - P.$

$_ = [\#p - P] \Rightarrow P.$

$\#q + P \Leftrightarrow \#q - P.$

$_ = [\#q - P] \Rightarrow Q.$

$\#p + Q \Leftrightarrow \#p - Q.$

- 2) On rappelle que la sémantique booléenne de Biocham associe à chaque protéine ou gène, une variable booléenne représentant sa présence ou absence dans l'organisme, et à chaque règle, une ou plusieurs transitions correspondant aux différentes consommations possibles des protéines en position de réactant (les gènes étant eux toujours uniques). Donner le système de transition booléen non-déterministe associé aux règles de réaction de la question 1), en précisant pour chaque règle de transition, sa condition d'application, et les changements effectués dans l'état résultant.

Si $\#p$ et P alors ajout $\#p - P$ retrait $\#p$

Si $\#p$ et P alors ajout $\#p - P$ retrait $\#p$ retrait P

Si $\#p - P$ alors retrait $\#p - P$ ajout $\#p$ ajout P

Si $\#p - P$ alors ajout P

Si $\#q$ et P alors ajout $\#q - P$ retrait $\#q$

Si $\#q$ et P alors ajout $\#q - P$ retrait $\#q$ retrait P

Si #q-P alors retrait #q-P ajout #q ajout P
Si #q-P alors ajout Q
Si #p et Q alors ajout #p-Q retrait #p
Si #p et Q alors ajout #p-Q retrait #p retrait Q
Si #p-Q alors retrait #p-Q ajout #p ajout Q

- 3) Préciser les propriétés CTL d'accessibilité des protéines : EF(P), EF(!P), EF(Q), EF(!Q), ainsi que AF(P), AF(!P), AF(Q), AF(!Q), qui sont vraies dans ce modèle pour les conditions initiales définies par la présence des deux gènes #p et #q, de la protéine P, et par l'absence des autres composés.

Toutes ces propriétés sont vraies sauf AF(!P) et AF(Q)

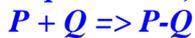
- 4) Donner l'ensemble des conditions initiales pour lesquelles la formule EF(Q) est vraie. Qu'en déduisez-vous vis à vis des expériences de mutation de gènes qu'il serait possible de faire pour invalider le modèle ?

EF(Q) est vraie dans les états initiaux vérifiant #q-P ou (#q et (P ou #p-P))

La mutation de #q doit donc empêcher la production de Q. En revanche, la mutation de #p ne l'empêche pas si la protéine P est présente.

- 5) De retour à la question 1), quel autre système de règles de réaction pourrait représenter un mécanisme (plus faible) d'inhibition de #p par #q ?

L'inhibition pourrait porter non pas sur la région promotrice du gène, mais sur son facteur de promotion, par exemple en agissant par complexation avec celui-ci :



Ce mécanisme d'inhibition est plus faible que le précédent car le gène peut néanmoins continuer d'être activé par P sous forme non complexée.

- 6) Exhiber des conditions initiales et une propriété CTL ne portant que sur les formes simples (sans complexation ni liaison) des protéines P et Q, qui soit vraie dans ce modèle et fausse dans celui de la question 1).

Dans les états initiaux où le gène #p est absent et la protéine P est présente, la formule EF(Q & EF(!Q)) est vraie dans ce modèle et fausse dans le précédent.

- 7) On considère maintenant la sémantique différentielle des modèles Biocham en prenant pour chaque règle de réaction une cinétique formelle d'action de masse avec une constante de réaction égale à 1. Ecrire le système d'équations différentielles ordinaires associé au modèle de la question 1) et le simplifier.

Par définition de la sémantique différentielle, la concentration d'un gène est l'inverse du volume de diffusion considéré. Pour simplifier, nous omettons la notation [] pour les concentrations.

Nous avons #p + #p-P + #p-Q = constante k1 = #q + #q-P

On élimine ainsi les variables de concentration #p-Q = k1 - #p - #p-P et #q-P = k1 - #q

D'où

$$d \#p\text{-}P/dt = \#p^*P - \#p\text{-}P$$

$$d \#p/dt = -\#p^*(P+Q) + \#p\text{-}P + k1 - \#p - \#p\text{-}P$$

$$dP/dt = -P^*(\#p+\#q) + 2^*\#p\text{-}P + k1 - \#q$$

$$dQ/dt = -\#p^*(Q+1) + \#q\text{-}P + k1 - \#p\text{-}P$$

$$d \#q/dt = \#q^*(1-P) + k1$$

- 8) Donner le système d'équations différentielles associé au modèle de la question 5).

Dans ce modèle, les invariants sont $\#p + \#p\text{-}P = k2 = \#q + \#q\text{-}P$, ce qui permet d'éliminer $\#p\text{-}P$ et $\#q\text{-}P$, d'où on tire

$$d \#p/dt = -\#p^*(1+P) + k2$$

$$dP/dt = -P^*(\#p+\#q+Q) + 2*k2 - \#p - \#q$$

$$dQ/dt = k2 - \#q - P^*Q + P\text{-}Q$$

$$dP\text{-}Q/dt = P^*Q - P\text{-}Q$$

$$d \#q/dt = -\#q^*(P+1) + k2$$

- 9) Dans la représentation des réseaux de régulation génique qui a été donnée, lorsque plusieurs gènes activent (resp. inhibent) un même gène, $\#p1 \rightarrow + \#q, \dots, \#pn \rightarrow + \#q$ (resp. $\#p1 \rightarrow - \#q, \dots, \#pn \rightarrow - \#q$), est-ce la conjonction ou la disjonction de la présence des gènes $\#p1, \dots, \#pn$ qui active (resp. inhibe) le gène $\#q$?

Dans cette représentation les activations multiples sont modélisées comme des disjonctions.

- 10) Donner une représentation permettant de traiter la convention contraire pour les activations (resp. inhibitions) multiples.

L'activation de $\#q$ par la conjonction de $\#p1, \dots, \#pn$ peut être représentée par les trois règles de réaction suivantes :



L'inhibition de $\#q$ par la conjonction de $\#p1, \dots, \#pn$ peut être représentée par les deux premières règles sans la dernière.