

Sujet d'examen – Partie 2 (F. Fages) [notée sur 20, comptant pour un quart de la note de l'écrit]

On s'intéresse dans ce problème à un formalisme de règles de réaction avec inhibiteurs et à leur traduction en systèmes d'équations différentielles ordinaires (EDO). Plus précisément on considère un ensemble de v espèces moléculaires

$$\{x_1, \dots, x_v\}$$

et un ensemble de n règles formelles de réaction de la forme

$$\{ e_i \text{ for } l_i / m_i \Rightarrow r_i \}_{i=1, \dots, n}$$

où l_i , m_i et r_i sont des multi-ensembles d'espèces moléculaires qui représentent respectivement les réactants, les inhibiteurs et les produits de la réaction, et où e_i est une expression arithmétique quelconque sur les (concentrations des) espèces moléculaires.

Les multi-ensembles dans les règles sont représentés par des expressions linéaires qui donnent la multiplicité des espèces moléculaires dans chaque membre de la règle. On note $l(x)$ la multiplicité de x dans un multi-ensemble l . Par exemple si $l = 2 * x + y$ alors $l(x) = 2$ et $l(y) = 1$. On pourra supposer que la multiplicité des inhibiteurs ne compte pas et que leur coefficient est toujours 1 ou 0.

La grammaire des expressions cinétiques est la suivante:

$$e ::= p \mid [x] \mid e + e \mid e - e \mid e * e \mid e / e \mid e \wedge i$$

où i est un nombre entier relatif, p un paramètre à valeur réelle positive, et $[x]$ une concentration d'espèce moléculaire à valeur réelle positive.

On considère l'exemple suivant

```
k1*[pMPF]*[cdc25] for pMPF + Cdc25 => MPF + Cdc25
k2*[MPF]*[Wee1] for MPF + Wee1 => pMPF + Wee1
k3/(k4+[Clock]) for _ / clock => Wee1
```

qui exprime l'activation du facteur de promotion de la mitose MPF par Cdc25, son inactivation par Wee1, et l'inhibition de la synthèse de Wee1 par Clock (protéine de l'horloge circadienne).

1 Donner l'expression générale du système d'EDO associé à un ensemble de règles avec inhibiteurs, ainsi que le système d'EDO associé à l'exemple [3pts]

Réponse: On associe le système d'EDO

$$\dot{x}_j = \sum_{i=1}^n (r_i(x_j) - l_i(x_j)) * e_i$$

Soit, dans l'exemple:

$$d[pMPF]/dt = k2 * [MPF] * [Wee1] - k1 * [pMPF] * [cdc25]$$

$$d[MPF]/dt = k1 * [pMPF] * [cdc25] - k2 * [MPF] * [Wee1]$$

$$d[Wee1]/dt = k3/(k4 + [Clock])$$

$$d[Cdc25]/dt = 0$$

$$d[Clock]/dt = 0$$

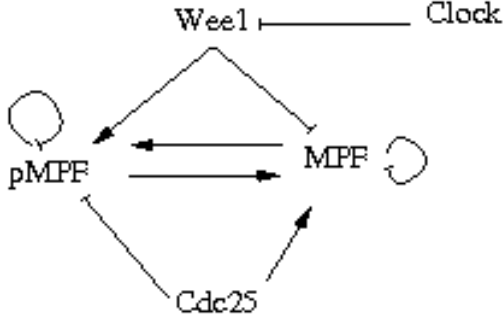
On considère maintenant le graphe d'influence différentielle (GID) dont les sommets sont les espèces moléculaires, et les arcs les influences positives ou négatives définis par :

$x \longrightarrow^+ y$ si $\partial \dot{y} / \partial x > 0$ pour certaines valeurs de concentration

$x \longrightarrow^- y$ si $\partial \dot{y} / \partial x < 0$ pour certaines valeurs de concentration

2 Dessiner le GID de l'exemple [3pts]

Réponse:



3 Donner une condition de compatibilité entre l'expression cinétique e_i d'une règle et les espèces moléculaires apparaissant comme inhibiteurs dans m_i , comme réactants dans l_i et comme produits dans r_i . Ces conditions sont-elles vérifiées dans l'exemple ? [5pts]

Réponse: On doit avoir

$m_i(x) > 0$ si et seulement si $\partial e_i / \partial x < 0$ pour toutes valeurs de concentration

$l_i(x) > 0$ si et seulement si $\partial e_i / \partial x > 0$ pour toutes valeurs de concentration

Il n'y a pas de condition sur les produits de la réaction.

Ces conditions sont vérifiées dans l'exemple. En particulier, on a bien $\partial Wee1 / \partial Clock < 0$ dans la dernière règle.

4 Donner une condition nécessaire syntaxique sur les multi-ensembles dans les règles de réaction pour avoir $x \rightarrow^+ y$ (resp. $x \rightarrow^- y$) dans le GID. En démontrer la correction. [6pts]

Réponse: On a $\dot{y} = \sum_{i=1}^n (r_i(y) - l_i(y)) * e_i$ donc $\partial \dot{y} / \partial x = \sum_{i=1}^n (r_i(y) - l_i(y)) * \partial e_i / \partial x$.

Pour avoir $\partial \dot{y} / \partial x > 0$ (resp. < 0) il est donc nécessaire que $r_i(y) - l_i(y)$ et $\partial e_i / \partial x$ soient de même signe (resp. de signe opposés) dans une règle,

c'est-à-dire que y soit produit par la règle avec x comme réactant, ou bien que y soit détruit par la règle avec x comme inhibiteur (resp. y produit avec x inhibiteur ou bien y réactant avec x réactant).

5 En déduire la définition du graphe d'influence syntaxique (GIS contenant le GID) d'un ensemble de règles de réaction avec inhibiteurs et donner ce graphe dans l'exemple. [3pts]

Réponse: On peut donc considérer le GIS défini par:

$x \rightarrow^+ y$ s'il existe un règle i avec $r_i(y) - l_i(y) > 0$ et $l_i(x) > 0$ ou $r_i(y) - l_i(y) < 0$ et $m_i(x) > 0$,

$x \rightarrow^- y$ s'il existe un règle i avec $r_i(y) - l_i(y) < 0$ et $l_i(x) > 0$ ou $r_i(y) - l_i(y) > 0$ et $m_i(x) > 0$,

Le GIS contient toujours les arcs du GID. Dans l'exemple, le GIS est identique au GID. C'est un théorème qui peut se montrer pour tous les ensembles de règles avec expressions cinétiques compatibles dont le GIS ne contient pas de paires d'arcs de la forme $x \rightarrow^+ y$ et $x \rightarrow^- y$.