

Epreuve UE Réseaux géniques et métaboliques : synthèse d'articles (INSA 5BIM)

Hidde de Jong

January 24, 2011

I. Faites une synthèse d'environ 5 pages expliquant l'article de Chen *et al.* ("Classic and contemporary approaches to modeling biochemical reactions", *Genes & Development*, 2010, 24:1861-75). (10 points)

II. Répondez aux questions suivantes (une page au maximum par question). Les questions font un lien entre l'article de Chen *et al.* et les autres articles distribués lors des cours (disponibles sur le site web du cours).

a. Le transparent 26 du cours sur les réseaux de régulation génique du 1 décembre ("Modeling and Simulation of Genetic Regulatory Networks") décrit un exemple simple d'un réseau de régulation génique. Formulez les équations du réseau sous forme d'un modèle stoichiométrique $dx/dt = Nv(x)$, en distinguant explicitement les réactions de production et de dégradation des protéines (v_{pa} et v_{pb} pour la production des protéines A et B, respectivement, idem v_{da} et v_{db} pour la dégradation). Donnez les équations mathématiques pour les quatre élasticités $\epsilon_{x_b}^{v_{pa}}$, $\epsilon_{x_a}^{v_{pb}}$, $\epsilon_{x_a}^{v_{da}}$ et $\epsilon_{x_b}^{v_{db}}$ (cours de Daniel Kahn et article du 15 octobre). Quelles sont les valeurs maximales et minimales de ces élasticités ? (2 points)

b. Le bruit stochastique fait que, généralement, une variable du système ne prend pas les mêmes valeurs dans différentes cellules d'une population isogénique. Expliquez les différentes sources des fluctuations à l'aide de l'article de Kaern *et al.* (cours du 15 décembre). (2 points)

c. L'article de Chen *et al.* explique que, à cause du bruit stochastique et dans le cas où les mesures utilisées sont des moyennes de la population, les erreurs expérimentales peuvent devenir importantes et ainsi affecter l'identifiabilité du modèle (p. 1872). Expliquez la stratégie proposée dans l'article de Munsky *et al.* pour, en revanche, exploiter le bruit stochastique pour le besoin de l'identification (cours du 19 janvier). (2 points)

d. Lors des cours sur les réseaux de régulation génique, nous avons vu l'importance des boucles de rétroaction positive pour générer plusieurs états stationnaires, correspondant à plusieurs phénotypes ou états physiologiques distincts. Expliquez à l'aide de l'article de Tyson *et al.* (cours du 6 novembre) le rôle des boucles de rétroaction positive dans le modèle de cycle cellulaire proposé par ces auteurs. Expliquez également le rôle de la combinaison des boucles de rétroaction positive et négative dans le modèle de la compétence chez *B. subtilis* présenté dans l'article de Süel *et al.* (cours du 29 septembre). (2 points)

e. L'article de Chen *et al.* (p. 1865-7) explique la reparamétrisation d'un modèle d'une réaction enzymatique simple. Considérons maintenant le modèle suivant de l'auto-inhibition d'un gène :

$$\frac{dx}{dt} = \kappa \frac{\theta^n}{\theta^n + x^n} - \gamma x$$

où t [min] représente le temps, x [M] la concentration de la protéine produite à partir du gène, κ [M min⁻¹] le taux de production maximal de la protéine, θ [M] la concentration seuil de la protéine et γ [min⁻¹] la constante de dégradation de la protéine. Nous introduisons les variables suivantes $\hat{x} = x/\theta^n$ et $\hat{t} = \gamma t$. Exprimez le modèle ci-dessus en terme de \hat{x} et \hat{t} . Quel est l'avantage de cette reparamétrisation du modèle ? (2 points)