

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

Hidde de Jong

January 23, 2012

I. Faites une synthèse d'environ 5 pages de l'article de Samaga *et al.* ("The logic of EGFR/ErbB signaling: Theoretical properties and analysis of high-throughput data", *PLoS Computational Biology*, 2009, 5(8):e1000438). (10 points)

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

a. Dessinez un exemple simple d'un réseau avec une "positive feedback loop [...] composed of a negative feed-forward and a negative feedback" (Samaga *et al.*, p. 5). Donnez deux autres exemples de boucles de rétroaction positives discutées dans les articles distribués, ainsi que leur importance pour le comportement des systèmes concernés. (2 points)

b. L'article de Cho *et al.* mentionne un problème pour l'inférence de modèles booléens à partir de données d'expression génique, à savoir la nécessité de discrétiser les données au préalable. Expliquez en quoi consiste ce problème et discutez si et comment la discrétisation peut aussi affecter les résultats présentés dans l'article de Samaga *et al.* (2 points)

c. Samaga *et al.* avancent que "the logical model description is a great advantage of our approach and could hardly be achieved with a model relying on differential equations (where parameter uncertainty often hampers a falsification of the model structure)". Expliquez pourquoi l'incertitude sur les valeurs de paramètres rend la falsification d'un modèle difficile. Formulez également un contre-argument basé sur l'article de Gutenkunst *et al.* (2 points)

d. L'article de Samaga *et al.* se focalise sur la réponse initiale du système. Quelle simplification du modèle cela permet d'effectuer ? Comment cette approche se compare avec l'analyse de réseaux de signalisation proposée dans l'article de Kholodenko *et al.* (et mise en oeuvre dans l'article de Santos *et al.*)? (2 points)

e. Considérons le modèle d'expression génique suivant :

$$\frac{d}{dt}m(t) = \kappa_m \frac{p(t)^n}{p(t)^n + \theta^n} - \gamma_m m(t) \quad (1)$$

$$\frac{d}{dt}p(t) = \kappa_p m(t) - \gamma_p p(t) \quad (2)$$

$$(3)$$

où m, p sont des variables temporelles qui dénotent les concentrations d'ARNm et de protéine, respectivement, $\gamma_m, \gamma_p > 0$ des constantes de dégradation, $\kappa_m, \kappa_p > 0$ des constantes

de synthèse, $\theta > 0$ un seuil de concentration et $n > 1$ une constante de coopérativité (voir les transparents du cours du 9 novembre 2011). Montrez à l'aide d'un plan de phase que ce système d'autorégulation positive permet la bistationnarité. Est-ce que la bistationnarité se produit nécessairement, c'est-à-dire, pour toutes les valeurs de paramètres ? (2 points)