Master d'infochimie M1S1
Examen de mathématiques à l'usage de la chimie*

Nom: Prénom:

Janvier 2008

A rendre au plus tard le 15 Janvier 2008 sous la forme d'une feuille de calcul pour Maple7 commentées.

Ce devoir vise à étudier un modèle simple du rythme circadien publié récemment [1]. Le rythme circadien désigne la variation quotidienne de l'expression de gènes. Ceux-ci sont caractérisés par des oscillations auto-entretenus. En d'autres termes le système passe d'un état à un autre sans pouvoir trouver d'état stable. L'objectif est d'identifier dans l'espace des paramètres du modèle, les domaines dans lesquels il n'existe pas d'état stable.

1 Le modèle simple

Le modèle étudie l'expression d'un gène G. Le gène exprime une protéine P. Quand cette protéine est liée au gène, celle-ci réprime la transcription en ARN qui est ensuite utilisé pour la synthèse de la même protéine P.

Plus il y a de protéines P en solution, plus la quantité de gènes G liés à la protéine est importante ce qui entraîne une diminution de la quantité d'ARN produite et donc, de production de protéine P. Cette chaîne est régulée par un mécanisme de destruction de l'ARN et de destruction de la protéine. Lorsque la protéine est en grande quantité, la production est faible et la dégradation à son maximum, puis la concentration diminuant, la production reprend et la dégradation s'affaiblie. La concentration en protéine, l'expression du gène, oscille donc.

Tout ceci est résumé dans le système réactionnel suivant :

$$G_f + P \overset{k_b}{\overset{k_f}{\rightleftharpoons}} G_b \tag{1}$$

$$G_f \overset{k_{gf}}{\rightarrow} G_f + A \tag{2}$$

$$G_b \overset{k_{gb}}{\rightarrow} G_b + A \tag{3}$$

$$A \overset{k_p}{\rightarrow} A + P \tag{4}$$

$$A \overset{k_{a0}}{\rightarrow} 0 \tag{5}$$

$$P \overset{k_{p0}}{\rightarrow} 0 \tag{6}$$

La concentration de gène libre est noté G_f, celle lié à la protéine est noté G_b. La concentration de protéine est P. La concentration en ARN est noté A. La première équation traduit la cinétique de liaison et de dissociation entre le gène et la protéine avec les constantes de vitesse k_b et k_f respectivement -la répression implique $k_f > k_b$. La deuxième

*Enseignants: G. Marcou, P. Jost, *Université Louis Pasteur, Institut de Chimie, 4, rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg*

et troisième équation traduisent la cinétique de production d'ARN avec les constantes de vitesse k_{gf} et k_{gb} par le gène libre et lié respectivement. Enfin les dernières équations décrivent la destruction de l'ARN avec la constante de vitesse k_{a0} et la destruction de la protéine avec la constante k_{p0}.

Question 1 Écrire le système d'équations linéaires couplé correspondant.

Dans la suite la dégradation par unité de temps de la protéine est modélisée par une fonction non-linéaire continue, croissante et monotone $f_{p0}(P)$ dont la pente pour de faibles concentration de protéine est égale à la constante k_{p0}.

Question 2 Modifier le système précédent pour inclure ce modèle de dégradation.

Enfin le système d'équations doit être adimensionné.

Question 3 Réécrire le système en utilisant les fonctions (g, a, p), le temps de demi-vie τ de l'ARN et la concentration totale de gène G_T.

$$\tau = k_{a0}t \tag{7}$$
$$g = \frac{G_f}{G_T} \tag{8}$$
$$a = A \tag{9}$$
$$p = \frac{k_b}{k_f}P \tag{10}$$
$$G_T = G_f + G_b \tag{11}$$

On pourra simplifier l'écriture en utilisant les définissions suivantes :

$$\theta = \frac{k_f}{k_{a0}} \tag{12}$$
$$\alpha = \frac{k_b G_T}{k_{a0}} \tag{13}$$
$$\delta = \frac{k_b k_p}{k_f k_{a0}} \tag{14}$$
$$\mu = \frac{k_{gb} G_T}{k_{a0}} \tag{15}$$
$$\lambda = \frac{(k_{gf} - k_{gb})G_T}{k_{a0}} \tag{16}$$
$$f(p) = \frac{1}{k_p} f_{p0}\left(\frac{k_f}{k_b}P(t)\right) \tag{17}$$

Question 4 Ce nouveau système possède un état stationnaire -aussi appelé point fixe-noté (g_0, a_0, p_0). De quelle système d'équations ce point est-il solution ? Exprimer g_0, a_0 et $f(p_0)$ en fonction de p_0.

Il faut remarquer que θ, α, δ, μ, λ sont tous nécessairement positifs ou nuls. Les fonctions $g(\tau)$, $a(\tau)$ et $p(\tau)$ sont également.

Question 5 On veut linéariser le système d'équations différentielles autour de la solution stable. Remplacer dans le système d'équations différentielles les fonctions (g, a, p) par $(g_0 + g_\epsilon, a_0 + a_\epsilon, p_0 + p_\epsilon)$. Les fonctions d'indice ϵ sont supposées avoir une amplitude négligeable par rapport à (g_0, a_0, p_0). Ignorez les termes de degré 2 et plus. On notera $\frac{\partial f}{\partial p}(p_0) = s_0$.

Cette équation linéarisée s'exprime à l'aide d'une matrice carré de dimension 3.

Question 6 Exprimer cette matrice L.

Pour étudier la stabilité du système d'équations différentielles autour du point fixe, on étudie les valeurs propres -complexes- de la matrice. Les valeurs imaginaires non-nulles indiquent des oscillations. Celles-ci sont amorties si la partie réelle est négative, permanentes si la partie réelle est nulle, divergentes si la partie réelle est positive.

Question 7 Diagonaliser la matrice L.

Par la suite on considère le cas où $\mu = \alpha = 0$. Ceci revient à considérer que la protéine inhibe totalement le gène et que la concentration de protéine est essentiellement liée à l'expression et à la dégradation de la protéine.

Question 8 Trouver un domaine des paramètres de l'équation différentielle pour lesquelles toutes les oscillations sont divergentes.

Pour des valeurs des paramètres appartenant à ce domaine, le point fixe est dit instable.

Question 9 Choisir des paramètres pour que (g_0, a_0, p_0) soit un point fixe instable de l'équation différentielle linéarisée. Représenter les familles de solution de l'équation linéarisée.

Remarque : le domaine recherché obéit à la relation suivante :

$$(\delta s_0 + 1)(1 + \theta + \theta p_0)(\delta s_0 + \theta + \theta p0) - \lambda\delta\theta g_0 < 0 \tag{18}$$

Bien entendu les solutions divergent. Dans l'équation non-linéaire, lorsque l'amplitude des solutions devient grande, les non-linéarités entrent en jeu pour les amortir et empêcher leur divergence. Le domaine des conditions initiales pour lequel ce comportement a lieu est celui qui doit modéliser le rythme circadien. La frontière de ce domaine est appelée cycle limite. Les solutions hors de ce domaine n'ont pas de sens.

Afin d'étudier explicitement le comportement du système non-linéaire il faut préciser un forme explicite de $f(p)$. On se servira de la forme de Michaëlis-Menten.

$$f(p) = \frac{\chi p}{\kappa + p} \tag{19}$$

où χ et κ sont deux constantes réelles positives.

Question 10 Dans cette situation, réexprimer l'inéquation (18) comme un polynome du second degré en θ. En déduire des conditions pour assurer que les solutions seront oscillantes et auto-entretenues.

Question 11 Choisir des conditions limites au voisinage du point fixe et tracer les trois fonctions (g, a, p) solutions de façon à mettre en évidence l'existence d'oscillations auto-entretenues.

Références

[1] B. Parent, *Algorithmes d'optimisation et d'analyse des problèmes multidimensionnels non-linéaires en biologie et biophysique* ; Thèse de doctorat de l'Ecole Centrale de Lille, Chapitre 5, **2007**