

## Cours 6 : Un exemple de réseau de régulation génétique

Les systèmes d'équations différentiels fournissent des modèles pour les réseaux de régulation génétiques qui ont pour but d'en comprendre mieux la dynamique. Nous montrons ici un exemple simplifié d'un tel modèle dans le cas où deux gènes seulement interagissent. Les modèles de ce type, en général bien plus compliqués (impliquant souvent des dizaines de gènes), restent l'objet de recherches actives pour tenter de décrire la complexité des interactions entre les gènes qui gouvernent le comportement des systèmes biologiques.

### 1 L'exemple du switch génétique

Le bacteriophage  $\lambda$  est un virus capable de pénétrer la cellule de la bactérie *Escherichia coli* et de s'y multiplier. L'infection de la bactérie par le phage peut soit aboutir à la destruction de la bactérie (phénomène de lyse) à la suite d'une sorte d'explosion libérant un grand nombre de phages pouvant ensuite aller infecter de nouvelles bactéries, soit à l'intégration silencieuse du génome du phage dans le génome de la bactérie (phénomène de lysogénie). Dans ce cas, la bactérie infectée va continuer à se multiplier de façon usuelle en devenant résistante à une nouvelle surinfection. Le choix entre la lyse et la lysogénie est conditionné par deux protéines antagonistes, la protéine *CI* responsable de la lysogénie et la protéine *CRO* responsable de la lyse. Ces protéines sont encodées dans deux gènes, *Ci* et *cro*, dont l'expression est mutuellement inhibée par l'autre gène.

Le système étudié comporte donc deux gènes, dont on note  $x$  et  $y$  le niveau d'expression respectifs (concentration en protéines produites). Voici comment on modélise leur dynamique : on suppose tout d'abord que  $y$  a une action négative sur  $x$ , ce que l'on décrit par

$$x' = \frac{a_1}{\vartheta_1 + y^{b_1}}$$

où  $f(y) = \frac{a_1}{1+y^{b_1}}$  est une fonction ayant la forme d'une sigmoïde décroissante, qui passe (assez brutalement) de la valeur  $a_1$  lorsque  $y = 0$  à des valeurs proches de 0 lorsque  $y$  croît et dépasse un seuil  $\vartheta_1$ . Cette fonction s'appelle une *fonction de Hill*. On observe que lorsque la concentration  $y$  est nulle (ou proche de zéro), le taux d'expression de  $x$  est (presque) égal à une constante  $a_1$  (qui correspond à son taux d'expression en l'absence de  $y$ ), puis lorsque  $y$  augmente, il inhibe l'expression de  $x$  jusqu'à la rendre pratiquement nulle.

On doit également tenir compte du fait que la protéine  $x$  se dégrade au cours du temps de façon proportionnelle à la quantité à sa concentration, ce que l'on peut écrire :

$$x' = -c_1x.$$

Pour le second gène  $y$ , on procède de la même façon : il subit une inhibition de  $x$  et en même temps il se dégrade naturellement. On obtient finalement le système différentiel suivant :

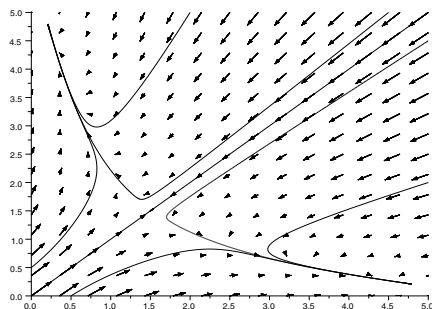
$$\begin{cases} x' &= \frac{a_1}{\vartheta_1 + y^{b_1}} - c_1x \\ y' &= \frac{a_2}{\vartheta_2 + x^{b_2}} - c_2y \end{cases} \quad (1)$$

### 2 Bistabilité : lyse versus lysogénie

Dans un système biologique qui échange sans cesse avec le milieu extérieur, l'existence d'un équilibre stable du système ne peut pas signifier que le système reste constamment invariant, callé sur cet équilibre. L'état du système va en fait se modifier, soit parce que les conditions initiales l'écarte de son équilibre, mais dans ce cas il y sera ramené inévitablement (stabilité de l'équilibre), soit parce que la position de l'équilibre elle-même peut être modifiée (jour/nuit, repos/travail, ...) lorsqu'elle dépend de paramètres variables.

Par exemple le système dynamique

$$\begin{cases} x' &= a - x \\ y' &= b - y \end{cases} \quad (2)$$



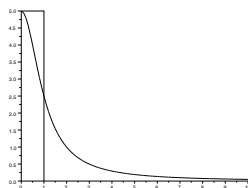
possède le point  $(a, b)$  comme équilibre stable puisque ses solutions sont  $x(t) = a + (x_0 - a)e^{-t}$  et  $y(t) = b + (y_0 - b)e^{-t}$ . Lorsque les paramètres  $a$  et  $b$  varient l'équilibre change de position mais, quelque soit l'état initial du système, il continue à converger vers l'unique équilibre.

Au contraire dans le cas du système (1) étudié ici, il possède deux équilibres stables (comme on peut le voir sur la figure) et une petite modification de la condition initiale (par exemple  $(4.5, 5)$  en  $(5, 4.5)$ ) va modifier complètement l'évolution du système : dans un cas il converge vers l'équilibre pour lequel  $x$  est quasi nul et  $y$  proche de 5 (phénomène de lyse) et dans l'autre cas, il converge vers l'équilibre pour lequel  $x$  est proche de 5 et  $y$  quasi nul (phénomène de lysogénie). Ce phénomène de *bistabilité* encore appelé ici *switch génétique*, est provoqué par la présence d'un troisième équilibre, de type col, dont les séparatrices jouent le rôle d'aiguillage entre les deux équilibres.

### 3 Approximation par un système constant par morceaux

Dans le cas simple étudié ici, on peut facilement comprendre la dynamique par un simple tracé de quelques trajectoires du système. Mais lorsque le nombre de gènes (et donc d'équations) et le nombre d'interactions entre eux est plus grand, il peut devenir difficile de comprendre la dynamique même si l'on a réussi à la modéliser à l'aide d'un système différentiel.

On a alors souvent recours à la simplification suivante. Les fonctions de Hill qui représentent les interactions (inhibition/activation) des gènes entre eux sont remplacées par des fonctions booléennes (type on/off) comme sur la figure suivante, qui vaut 5 lorsque  $x$  est en dessous du seuil 1 et 0 lorsque  $x$  a dépassé ce seuil. Le système différentiel devient alors constant par morceaux, sur des pavés et peut être résolu dans chaque pavé très facilement. Il reste alors à mettre bout à bout les morceaux de trajectoires que l'on calcule facilement dans chaque pavé.



Cette façon de faire a permis à des bio informaticiens récemment d'obtenir d'intéressants résultats en associant à chaque modèle différentiel un modèle discret qui est un graphe dont l'étude est bien plus facile, même dans les cas assez complexes, que celle des modèles différentiels correspondants. Nous allons voir comment le faire dans ce cas simple, en exercice.