

SYST0002 – Introduction aux signaux et systèmes

Devoir : Réseau de régulation génétique.

Le travail doit être réalisé par groupes de 2 (un rapport par groupe).

Le rapport est à rendre en version papier le 20 décembre 2017.

Le rapport doit être concis et ne doit pas contenir de code.

Les protéines sont des unités fonctionnelles essentielles du vivant. La plupart des tâches critiques réalisées par les cellules sont réalisées à l'aide de protéines de formes et fonctions très variées (enzymes, hémoglobine, canaux ioniques, etc.). L'information requise pour la création de protéines spécialisées, ou synthèse, est contenue dans des sections de DNA appelées gènes. La synthèse des protéines se fait en deux phases : la transcription et la traduction (Fig. 1). La transcription est le procédé par lequel l'information contenue dans le gène spécifique à la protéine à synthétiser est transférée dans une molécule d'ARN messager (mRNA), pour ensuite quitter le noyau cellulaire. Lors de la traduction, le mRNA se fixe à un ribosome pour initier la synthèse proprement dite.

En fonction du type de protéines à synthétiser, la dynamique de la synthèse peut se faire de façon très différentes. Certaines protéines doivent être continuellement présentes à un niveau de base stable, qui s'adapte en fonction de la demande. On parle alors d'expression constitutive de gènes. Dans d'autre cas, les protéines sont absentes en situation normale mais doivent être synthétisées en masse lors d'événements particuliers, comme par exemple les immunoglobulines à la suite d'une infection. Ces dynamiques et leur origine biologique peuvent être étudiées mathématiquement.

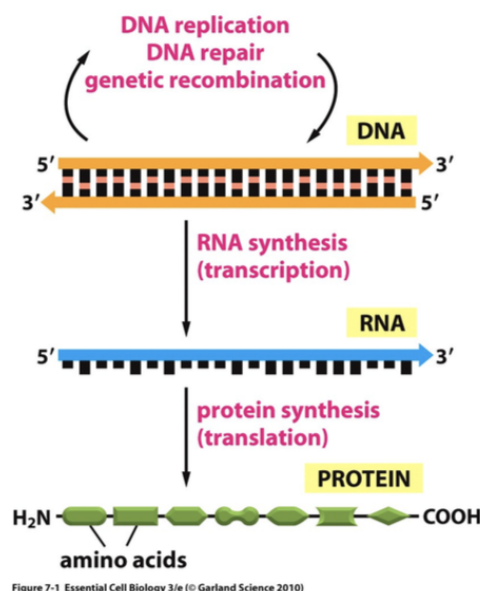


FIGURE 1 – Schéma représentant les étapes principales de la synthèse des protéines.

Expression constitutive de gènes.

Nous commençons dans le cas de l'expression constitutive de gènes. Ce procédé peut être modélisé mathématiquement comme un système entrée sortie où l'entrée est la concentration en gènes g et la sortie la concentration en protéines p . La figure 2 présente un schéma équivalent de ce procédé, où k_1 et k_2 sont des paramètres qui régulent la dynamique de la transcription et de la traduction, respectivement, et d_1 et d_2 sont des paramètres qui régulent la dynamique de dégradation des mRNA et protéines.

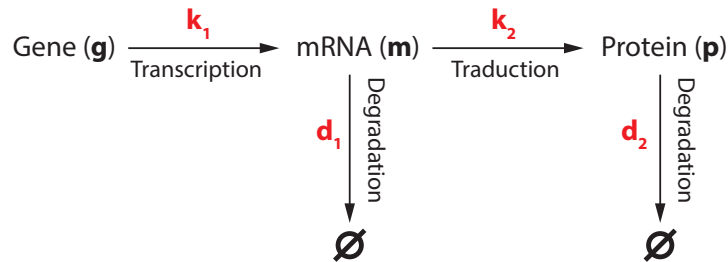


FIGURE 2 – Schéma équivalent de l'expression constitutive de gènes.

En utilisant la loi d'action des masses, le schéma proposé à la figure 2 peut être transcrit en un système d'équations différentielles ordinaires :

$$\begin{aligned}\dot{m} &= k_1 g - d_1 m \\ \dot{p} &= k_2 m - d_2 p.\end{aligned}$$

- (Non coté) A partir du système d'équations proposé plus haut, essayez de décrire comment les différents paramètres k_1 , k_2 , d_1 et d_2 pourraient influencer les propriétés statiques (états d'équilibre) et dynamiques (temps de montée, etc.) du système.
- Identifiez les entrées, sorties et états du système, ainsi que leurs domaines et images respectifs.
- Le système est-il linéaire ? Temps-invariant ? Calculez le(s) point(s) d'équilibre du système.
- Proposez une représentation d'état du système (matrices A,B,C,D). Si le système est non linéaire, n'oubliez pas de le linéariser autour d'un point fixe au préalable.
- Donnez un critère sur les paramètres du système qui assurent sa stabilité.
- Déterminez des valeurs pour les paramètres afin que la réponse libre du système soit une combinaison linéaire d'exponentielles réelles de constantes de temps $\tau_m = 20$ ms et $\tau_p = 2$ ms (τ_m correspond à la réponse de la concentration en mRNA, τ_p à la réponse de la concentration en protéines). Vérifiez votre design graphiquement en simulant la réponse du système à une entrée échelon (conseil : choisissez bien vos conditions initiales, plusieurs simulations peuvent être nécessaires). Par simplicité, vous pouvez considérer $k_1 = d_1$ et $k_2 = d_2$.

- Simulez et discutez les réponses impulsionnelle et indicielle du système entrée-sortie (en partant bien des conditions initiales $(0, 0)$).
- Discutez les effets des différents paramètres sur les propriétés statiques et dynamiques du système (utilisez des simulations clés pour illustrer votre discussion). Comparez vos résultats avec vos intuitions de départ.
- Simulez et discutez la réponse du système à des entrées cosinus d'amplitude unitaire et de fréquences 1 rad/s, 10 rad/s et 100 rad/s (comparez les signaux d'entrée et de sortie dans chaque cas).
- Calculez la fonction de transfert du système (cela peut se faire numériquement). Tracez les diagrammes de Bode du système. Servez-vous des diagrammes de Bode pour expliquer les réponses du système simulées au point précédent.

Expression de gènes avec autoactivation.

Dans certaines situations, la protéine synthétisée stimule la transcription de son gène spécifique : plus la concentration en protéine est élevée, plus la transcription est stimulée. On parle alors d'autoactivation. L'expression de gènes avec autoactivation peut être représentée suivant la figure 3.

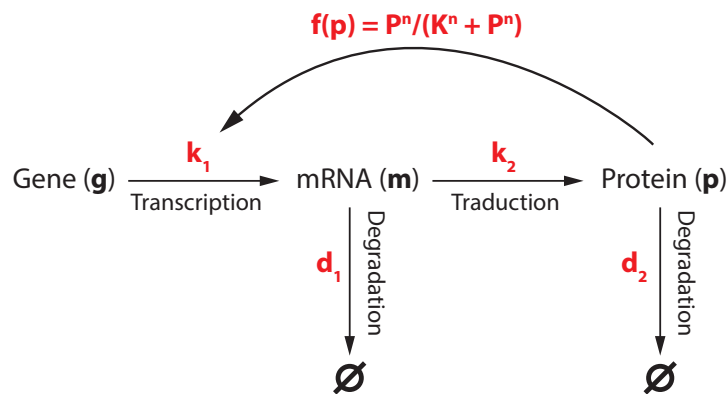


FIGURE 3 – Schéma équivalent de l'expression de gènes avec autoactivation.

- Proposez une modification du système d'équations précédent qui inclut l'effet de l'autoactivation (utilisez $K = 0.5$ et $n = 5$).
- Le nouveau système est-il linéaire ? Temps-invariant ? Calculez $se(s)$ point(s) d'équilibre.
- Calculez la stabilité du/des point(s) d'équilibre. Si le système est non linéaire, n'oubliez pas de le linéariser autour de ce(s) point(s) d'équilibre au préalable.
- Comparez les réponses des systèmes sans et avec autoactivation à une entrée constante $g = 1$, en partant de différentes conditions initiales.
- Comment interprétez-vous le rôle de l'autoactivation ? Dans quelle situation biologique l'autoactivation serait-elle utile ?

Quelques commandes matlab utiles (mais pas indispensables)

`syms`, `ss`, `impulse`, `step`, `tf`, `bode`.