



UNIVERSITÉ DE LIÈGE

Réseau de régulation génétique

Introduction aux signaux et systèmes

MEURISSE Maxime
ROZET François

2^{ème} année de Bachelier Ingénieur Civil
Année académique 2017-2018

1 Expression constitutive de gènes

1.1 Influence des paramètres k_1 , k_2 , d_1 et d_2

Intuitivement, les paramètres d_i décrivent la réactivité du système. Plus ils sont élevés, plus le système réagira rapidement à l'entrée. Notamment, s'ils sont très élevés, la sortie tendra vers un multiple de l'entrée (déterminé par les paramètres k_i).

1.2 Entrée(s), sortie(s) et état(s) du système

Toutes les variables de ce système sont définies à partir du temps $t = 0$, c.-à-d. lorsque commence la transcription de l'ADN en mRNA. L'entrée de ce système est g , la concentration en gènes. La sortie de ce système est p , la concentration en protéines. Les états de ce système sont m , la concentration en mRNA et p . Une concentration est toujours un réel positif.

Variable d'état	Variable	Domaine	Image
Entrée	g	\mathbb{R}^+	\mathbb{R}^+
Sortie	p	\mathbb{R}^+	\mathbb{R}^+
États			
	m	\mathbb{R}^+	\mathbb{R}^+

Table 1 – Variables d'état du système

1.3 Type du système

Le système d'équations différentielles proposé est composé d'équations différentielles linéaires à coefficients constants. Il est donc linéaire et temps-invariant, alias LTI.

1.3.1 Le(s) point(s) d'équilibre(s)

Le système sera à l'équilibre lorsque, pour une entrée constante, les états et la sortie seront constants, c.-à-d. lorsque \dot{m} et \dot{p} seront nuls.

$$\begin{cases} d_1 m = k_1 g \\ d_2 p = k_2 m \end{cases} \quad (1)$$

1.4 Représentation d'état

En représentant l'entrée g du système par u et la sortie p du système par y , on obtient la représentation d'état :

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}} = A \cdot \mathbf{x} + B \cdot u \\ y = C \cdot \mathbf{x} + D \cdot u \end{cases} \quad (2)$$

Avec

$$A = \begin{pmatrix} -d_1 & 0 \\ k_2 & -d_2 \end{pmatrix} \quad B = \begin{pmatrix} k_1 \\ 0 \end{pmatrix} \quad C = \begin{pmatrix} 0 & 1 \end{pmatrix} \quad D = \begin{pmatrix} 0 \end{pmatrix} \quad (3)$$

1.5 Critère de stabilité

Le système est stable si les valeurs propres de sa matrice A sont strictement négatives.

$$\begin{aligned} 0 &= |A - \mathbb{I}_2 \lambda| \\ \Leftrightarrow 0 &= \begin{vmatrix} -d_1 - \lambda & 0 \\ k_2 & -d_2 - \lambda \end{vmatrix} \\ \Leftrightarrow 0 &= (d_1 + \lambda)(d_2 + \lambda) \end{aligned}$$

Les valeurs propres sont $-d_1$ et $-d_2$ et sont strictement négatives si d_1 et d_2 sont strictement positifs.

1.6 Réponse libre du système

Grâce aux valeurs propres calculées et puisque le système est LTI, on peut écrire la réponse libre du système comme :

$$y(t) = m_0 e^{-d_1 t} + p_0 e^{-d_2 t} \quad (4)$$

Avec m_0 et p_0 , respectivement, les valeurs initiales des variables m et p .
Dès lors, à partir de l'énoncé, on trouve :

$$d_1 = \frac{1}{\tau_m} \quad \text{et} \quad d_2 = \frac{1}{\tau_p} \quad (5)$$

1.7 Réponses du système

Les réponses obtenues ont été calculées pour des conditions initiales nulles (m et $p = 0$).

1.7.1 Réponse impulsionnelle

La réponse impulsionnelle est la réponse d'un système à une impulsion de Dirac. Plusieurs bonnes approximations de cette impulsion existent. On a choisi celle-ci, appelée impulsion gaussienne :

$$\delta(t) = \lim_{a \rightarrow 0} \frac{e^{-\left(\frac{t}{a}\right)^2}}{a\sqrt{2\pi}} \quad (6)$$

Pour a valant 2×10^{-2} , on obtient comme réponse impulsionnelle :

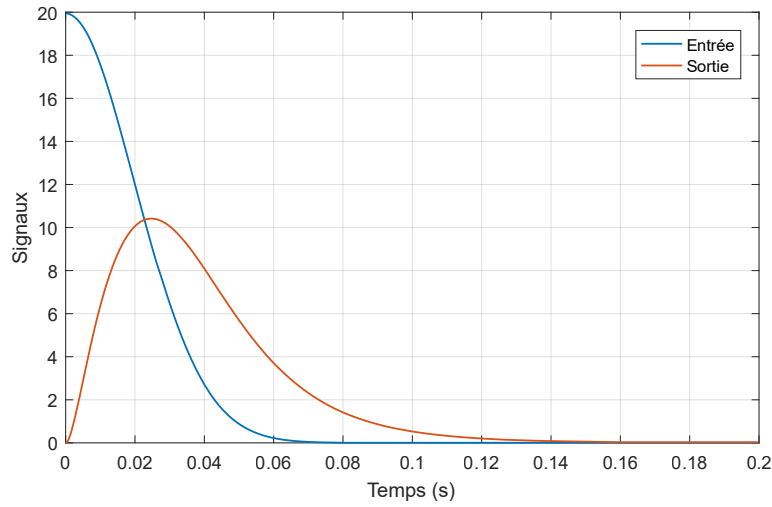


Figure 1 – Réponse impulsionnelle du système

En effectuant plusieurs tests, on remarquera que plus l'impulsion est brusque, c.-à-d. plus a est proche de 0, moins la sortie du système est proche de l'entrée.

1.7.2 Réponse indicielle

La réponse indicielle est la réponse d'un système à un échelon unitaire.

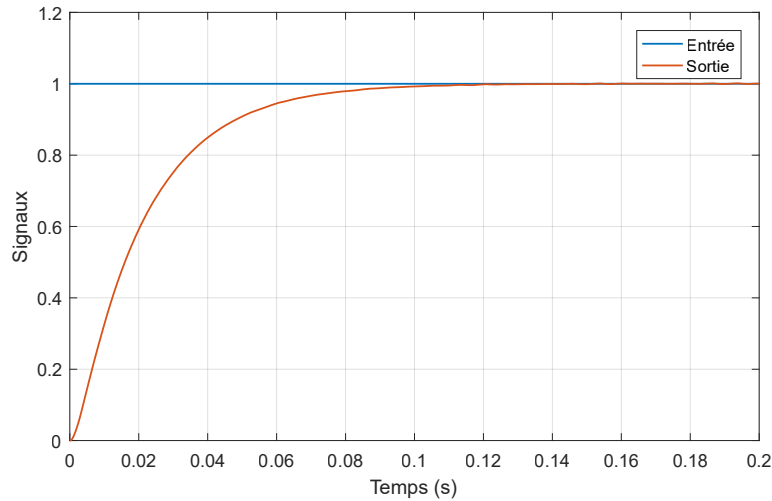


Figure 2 – Réponse indicielle du système

1.8 Discussion des effets des différents paramètres

D'après l'expression de la réponse libre, on constate que seuls les paramètres d_i affectent les temps de réponses. Une diminution d'un d_i entrainera une augmentation de réactivité du système, affectant sa dynamique.

1 EXPRESSION CONSTITUTIVE DE GÈNES

Les facteurs k_1 et k_2 sont, quant à eux, des facteurs influençant les « quantités » produites. Par exemple, ils peuvent modifier l'amplitude d'un maximum de la sortie mais ils ne modifieront pas sa position au cours du temps. Ils affectent donc uniquement les propriétés statiques du système.

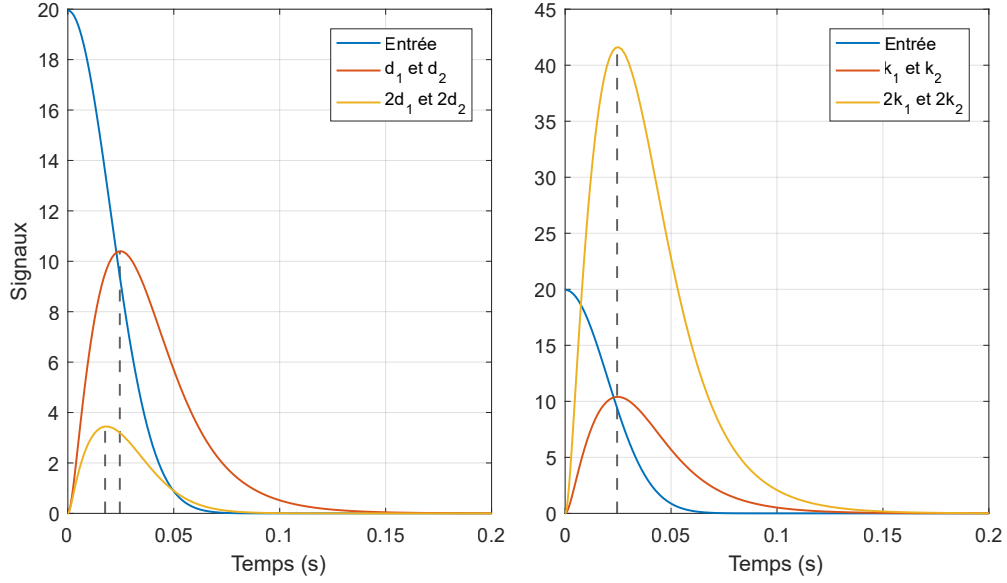


Figure 3 – Simulations illustrant les effets des différents paramètres

1.9 Réponse du système à des entrées cosinus

On doit soumettre le système à une entrée cosinus de pulsation variable.

$$u(t) = \cos(\omega t) \quad (7)$$

Avec ω , la pulsation.

En soumettant le système à cette entrée, on obtient comme réponse :

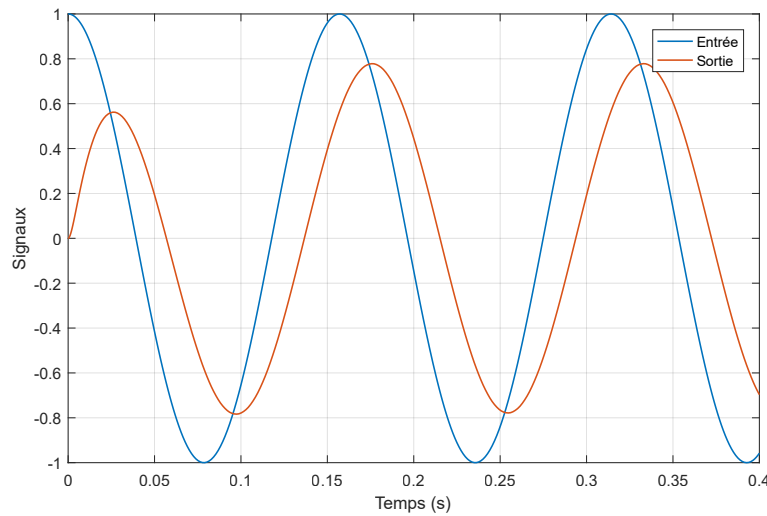


Figure 4 – Réponse du système pour une entrée cosinus de pulsation $40 \text{ rad} \cdot \text{Hz}$

On remarque, en comparant pour différentes valeurs de ω , que, à partir d'une pulsation de $10 \text{ rad} \cdot \text{Hz}$, plus elle est élevée, plus la sortie perd en amplitude et plus elle est déphasée (négativement). On peut qualifier ce comportement de passe-bas.

2 Expression de gènes avec auto-activation

2.1 Modification du système d'équations

Ce qui stimulait, auparavant, la production de protéines était g , la concentration en gènes. Ce qui stimule, maintenant, la production est $f(p)$, l'auto-activation dépendant de la concentration en protéines.

$$\begin{cases} \dot{m} = k_1 f(p) - d_1 m \\ \dot{p} = k_2 m - d_2 p \end{cases} \quad (8)$$

2.2 Type du système

Le système d'équations différentielles proposé est composé d'équations différentielles non-linéaires à coefficients constants. Il est donc non-linéaire et temps-invariant.

2.2.1 Le(s) point(s) d'équilibre(s)

Ne dépendant pas de l'entrée, le système sera à l'équilibre lorsque, indépendamment de l'entrée, les états et la sortie seront constants, c.-à-d. lorsque \dot{m} et \dot{p} seront nuls.

$$\begin{cases} 0 = k_1 \left(1 - \frac{K^n}{K^n + p^n} \right) - d_1 m \\ 0 = k_2 m - d_2 p \end{cases} \quad (9)$$

Ce système admet $n + 1$ solutions. La valeur de n , dans ce cas, étant 5, il en possède 6. En utilisant la condition donnée $d_i = k_i$:

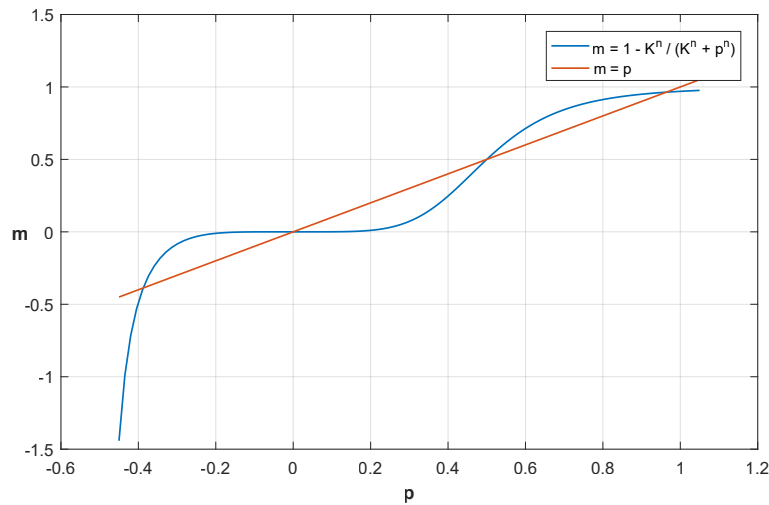


Figure 5 – Les points d'équilibres

Graphiquement, on en observe seulement 4. Numériquement, les points d'équilibres obtenus sont :

$$p = m = \begin{bmatrix} 0.964 & \frac{1}{2} & 0 & -0.387 & -0.038 - 0.407i & -0.038 + 0.407i \end{bmatrix}$$

Les concentrations p et m étant réelles et positives, on ne sélectionne que les trois premiers points d'équilibre.

2.3 Stabilité des points d'équilibre

En linéarisant autour des points d'équilibre, on obtient le système

$$\begin{cases} \dot{\bar{m}} = d_1 f'(p^*) \bar{p} - d_1 \bar{m} \\ \dot{\bar{p}} = d_2 \bar{m} - d_2 \bar{p} \end{cases} \quad (10)$$

Avec

- p^* , la valeur de p au point d'équilibre.
- \bar{p} , la perturbation de p .

$$p = p^* + \bar{p}$$

- m^* , la valeur de m au point d'équilibre.
- \bar{m} , la perturbation de m .

$$m = m^* + \bar{m}$$

- $f'(p^*)$, la dérivée de $f(p)$ par rapport à p estimée en p^* .

$$\begin{aligned} f'(p^*) &= \frac{df}{dp}(p^*) \\ &= \frac{np^{*n-1}K^n}{(K^n + p^{*n})^2} \end{aligned}$$

En représentation matricielle :

$$\bar{A} = \begin{pmatrix} -d_1 & d_1 f'(p^*) \\ d_2 & -d_2 \end{pmatrix} \quad \bar{B} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \bar{C} = C \quad \bar{D} = D \quad (11)$$

2.3.1 Valeurs propres

Les valeurs propres de la matrice \bar{A} sont :

$$\lambda_{\pm} = \frac{-(d_1 + d_2) \pm \sqrt{(d_1 - d_2)^2 + 4d_1 d_2 f'(p^*)}}{2}$$

2 EXPRESSION DE GÈNES AVEC AUTO-ACTIVATION

À partir de cette relation, on trouve, pour les points d'équilibre sélectionnés :

m et p	λ_+	λ_-
0	-50	-500
0.5	61.341	-611.341
0.964	-40.167	-509.833

Table 2 – Valeurs propres de la matrice \bar{A} pour différents points d'équilibre

Dès lors, le point 0.5 est instable et les points 0 et 0.964 sont stables. Ces résultats sont confirmés par plusieurs simulations numériques.

2.4 Comparaison des systèmes linéaire et non-linéaire

Peu importe les conditions initiales, la sortie du système linéaire tend toujours vers l'entrée. À contrario, pour le système non-linéaire on distingue plusieurs cas :

1. Lorsque m_0 , la concentration initiale en mRNA, est inférieure à 0.6^1 , si p_0 , la concentration initiale en protéines, est proche de 0, la sortie du système tend vers le point d'équilibre stable $m = p = 0$.
2. Si m_0 est inférieure à 0.6 mais que p_0 est éloignée de 0, la sortie du système tend vers le point d'équilibre stable $m = p \simeq 0.964$.
3. Si m_0 est supérieure à 0.6 alors, peu importe p_0 , la sortie tend vers le point d'équilibre stable $m = p \simeq 0.964$.

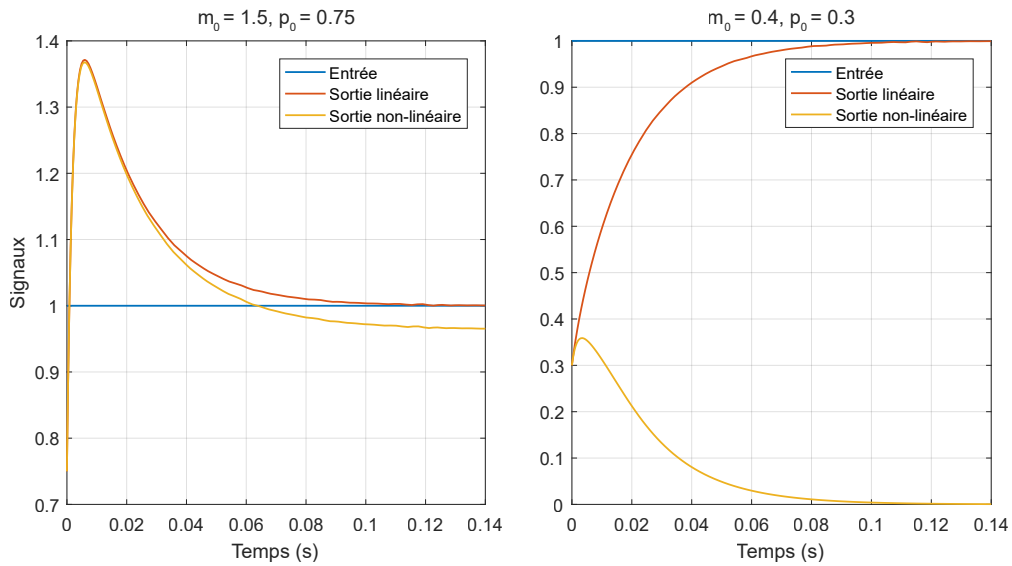


Figure 6 – Comparaison des systèmes linéaire et non-linéaire

1. Valeur déterminée expérimentalement grâce à plusieurs simulations dont les conditions initiales variaient.

2.5 Le rôle de l'auto-activation

L'auto-activation semble être un mécanisme de régulation permettant à p , la concentration en protéines, de rester constante. En effet, même si p chute brusquement suite à une demande importante, puisque m , n'étant pas immédiatement touchée par la demande, reste proche de 0.964, la concentration en protéines reviendra à son état d'équilibre. Néanmoins, si la demande venait à durer, il se pourrait que m ne soit plus suffisante pour « relancer » le mécanisme.

Une demande brusque et importante en protéines pourrait être due, par exemple, à la création d'une nouvelle cellule par mitose ou méiose.