EPU GB4, 2024   Modélisation des réseaux biologiques complexes par équations différentielles

Projet : Étude de la dynamique d'un modèle pour l'horloge circadienne

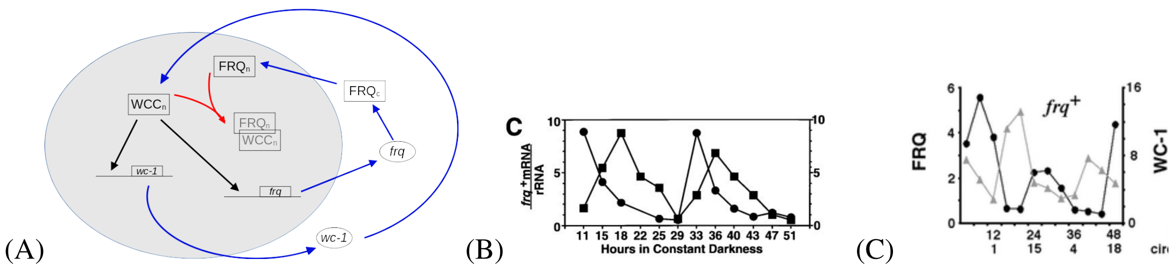

Figure 1: (A) Un schéma simplifié de l'horloge circadienne chez *Neurospora Crassa* (référence [1]). (B) Des mesures de l'ARNm *frq* (cercles) et de la protéine FRQ total (dans le cytoplasme et le noyau) (carrés), pendant un cycle circadian (référence [2]). (C) Des mesures de la protéine FRQ (gris) et WC-1 (noirs) (référence [3]).

1. **Écrire un modèle pour le système.** Écrire un modèle avec 4 variables pour le système de la Figure 1, de la forme suivante. En utilisant W pour WCC, m pour l'ARNm *frq*, P_{cy} pour la proteíne FRQ dans le cytoplasme et P_{nu} pour protéine FRQ dans le noyau:

$$\begin{aligned}
\frac{dW}{dt} &= a_4 \frac{W^n}{K_4^n + W^n} - \gamma_P W - \gamma W P_{nu} \\
\frac{dm}{dt} &= a_1 \frac{W^n}{K_1^n + W^n} - \gamma_m m \\
\frac{dP_{cy}}{dt} &= a_2 m - a_3 P_{cy} - \gamma_P P_{cy} \\
\frac{dP_{nu}}{dt} &= a_3 P_{cy} - \gamma_P P_{nu} - \gamma W P_{nu}
\end{aligned}$$

   (a) Montrer que l'orthant positif (i.e., $\{W \geq 0, m \geq 0, P_{cy} \geq 0, P_{nu} \geq 0\}$) est un invariant pour le système ou, en d'autres termes, pour une condition initiale positive, les solutions $W(t)$, $m(t)$, $P_{cy}(t)$, $P_{nu}(t)$ restent positives pour tous temps t.

   (b) De façon qualitative, montrer qu'un comportement oscillatoire est possible.

   Suggestion d'intervalles pour les paramètres :

$$a_1, a_2 \in [5, 10], \quad a_3 \in [0.5, 1], \quad a_4 \in [20, 40], \quad K_1 \in [20, 50], \quad K_4 \in [0.5, 1]$$
$$\gamma \in [0.1, 0.2], \quad \gamma_m = 0.4, \quad \gamma_P = 0.01, \quad n = 2.$$

2. **Étude de la stabilité du système**. Par définition, un point d'équilibre d'un système d'équations différentielles doit satisfaire $dX_i/dt = 0$, pour toutes les variables X_i.

   (a) Montrer, par une analyse qualitative, le nombre de points d'équilibre du système. Une piste: écrire les égalités entre les variables qui résultent des équations $dX_i/dt = 0$, pour arriver à une équation en termes de la variable W. Analyser cette équation.

(b) Calculer **numériquement** (en utilisant, par exemple, la fonction `fsolve` de Scilab) la valeur de ce(s) point(s) d'équilibre, $(W^*, m^*, P^*_{cy}, P^*_{nu})$. Analyser sa stabilité par le calcul (numérique) de la matrice jacobienne: quelles sont les valeurs propres associées au système linéarisé autour d'un point d'équilibre ? Que peut-on conclure sur sa stabilité ?

3. **Calcul numérique de la période.** Écrire une fonction Scilab pour calculer numériquement la période et l'amplitude minimale et maximale des oscillations en fonction des paramètres du système.

4. **Analyse de sensibilité.** Mésurer l'effet du changement de chaque paramètre sur les propriétés du modèle, en particulier sur la période. Pour un jeux de paramètres $p = [a_1, a_2, a_3, a_4, K_1, K_4, \gamma, \gamma_m, \gamma_P, n]$, soit $\tau = \tau(p)$ la période du système. Pour chaque paramètre p_j, avec une variation autour de 5-10% ($\delta \in [0.05, 0.1]$), calculer le quotient et la somme suivants:

$$S_j = \frac{\tau(p_j + \delta p_j) - \tau(p_j)}{\delta p_j}, \qquad S = \left(\frac{1}{10} \sum S_j^2\right)^{1/2}.$$

Comparer les valeurs S_j/S pour determiner l'identifiabilité en pratique de chaque paramètre.

D'après les résultats de cette analyse, quels sont les paramètres auxquels le système est plus sensible?

5. **Estimation de paramètres.** Avec les données de la Fig. 1(B,C), par une méthode du type "moindres carrés", estimer un jeu de paramètres pour le système de la question 1. Pour un jeux de paramètres p, écrire une fonction coût de la forme:

$$J(p) = |\tau(p) - \tau_{obs}|^2 + |X_{max}(p) - X_{max,obs}|^2 + |X_{min}(p) - X_{min,obs}|^2 \tag{1}$$

où $p = [a_1, a_2, a_3, a_4, K_1, K_4, \gamma, \gamma_m, \gamma_P, n]$ est le vecteur de paramètres du système, $\tau(p)$ représente la valeur de la période du système pour ce jeux de paramètres, $X_{max}(p)$ et $X_{min}(p)$ représentent les amplitudes maximales et minimales de la variable X, pendant un cycle. L'indice *obs* indique les mêmes quantités observées ou mesurées à partir des données.

Le "meilleur" jeu de paramètres, p^*, est celui qui minimise la fonction coût : $J(p^*) = \min_p J(p)$. Utiliser, par exemple, la fonction `fminsearch` de Scilab.

6. **Interprétation et analyse des résultats du modèle**.

(a) Comparer les solutions numériques du modèle avec les données (Fig. 1(B,C)) : normaliser les solutions et les données, pour éviter la différence d'unités. Quelles sont les propriétés récupérées par le modèle ? (*eg*., la période des oscillations, les différences de phase entre deux variables, la forme des courbes, la valeur minimale relative,...) Quelles sont les points faibles du modèle et que pourriez-vous proposer pour l'améliorer ?

(b) Le paramètre a_3 représente le taux de transport de la protéine FRQ du cytoplasme dans le noyau. Comment la rapidité de ce transport affecte elle la période du cycle ? Un indice : faire varier a_3 de $\pm$ 20% et calculer la période pour chaque nouveau valeur de a_3. Faire une figure de la période en fonction de a_3. Interpréter cette variation de la période d'un point de vue biologique.

References

[1] P. Ruoff, J.J. Loros, and J.C. Dunlap. The relationship between FRQ-protein stability and temperature compensation in the Neurospora circadian clock. *PNAS*, vol. 102(49), pp. 17681–17686, 2005. Doi:10.1073/pnas.0505137102.

[2] N.Y. Garceau, Y. Liu, J.J. Loros, and J.C. Dunlap. Alternative initiation of translation and time-specific phosphorylation yield multiple forms of the essential clock protein FREQUENCY. *Cell*, vol. 89, pp. 469–476, 1997.

[3] K. Lee, J.J. Loros and J.C. Dunlap. Interconnected Feedback Loops in the Neurospora Circadian System. *Science*, vol. 289(5476), pp. 107-110, 2000.