

## BIN 3002 TP 29 OCTOBRE/5 NOVEMBRE

1. Par adaptation, les tumeurs développent des mécanismes pour éviter la réponse immunitaire. De plus en plus, les traitements anti-cancéreux sont conçus pour solliciter les cellules immunitaires à s'attaquer aux cellules tumorales pour encourager et augmenter l'élimination du cancer par les mécanismes de la réponse immunitaire. Ceci peut inclure l'administration de cellules immunitaires modifiées pour reconnaître la signature cancéreuse et cibler la tumeur ou des virus oncolytiques pour augmenter la destruction de cellules tumorales. Oh et al. (2017) ont développé et testé un traitement combiné impliquant la co-administration d'un virus oncolytique et de cellules dendritiques pour améliorer et optimiser les effets anti-cancéreux de la thérapie. Sans traitement, la tumeur croît de façon logistique selon l'équation

$$\frac{dS}{dt} = rS \left(1 - \frac{S}{K}\right)$$

où  $S$  représente les cellules tumorales (« susceptibles ») et  $K$  la capacité de support de l'environnement. Avec l'administration du traitement, les cellules immunitaires (surtout les lymphocytes  $T$ )  $T$  interagissent avec les cellules tumorales pour les éliminer. Le modèle devient

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= rS \left(1 - \frac{S}{K}\right) - \kappa ST \\ \frac{dT}{dt} &= aS - dT\end{aligned}$$

où  $\kappa$  mesure la force des interactions anti-tumorales,  $a$  dénote la croissance des cellules immunitaires (proportionnelle au volume de la tumeur) et  $d$  la mort de cellules immunitaires.

Écrivez un programme pour simuler ce dernier système. Prenez comme conditions initiales  $S(0) = 100$  et  $T(0) = 0$ . Utilisez ce programme pour estimer les valeurs des paramètres  $r$ ,  $K$ ,  $\kappa$ ,  $a$  et  $d$  des données fournies en estimant simultanément les données sans et avec traitement (notez que le deuxième système se réduit à la première équation en posant  $T(0) = 0$ ). Prenez les valeurs initiales de  $r = 1$ ,  $K = 1$ ,  $\kappa = 0.0001$ ,  $a = 1$  et  $d = 1$  pour les paramètres. Décrivez graphiquement les dynamiques sans et avec traitement sur une période de 20 jours et fournissez un tableau des valeurs des paramètres après l'estimation. Qu'advient-il à la tumeur au long terme après un traitement ?

2. L'algorithme de Gillespie nous permet de simuler un système réactionnel non-homogène ayant peu de réactifs ou des réactions rares. En pseudo-code, l'algorithme consiste à

- initialiser la simulation pour un nombre initial de réactifs  $\vec{n} = n_0$  et  $t = 0$
- échantillonner un chiffre aléatoire distribué uniformément entre 0 et 1
- calculer le temps d'attente  $\tau$  par  $\tau = -\log(x_1)/r$
- échantillonner un deuxième chiffre aléatoire  $x_2$  uniformément distribuer entre 0 et 1 pour choisir la réaction qui aura lieu dans  $\tau$
- mettre à jour le temps, c'est-à-dire  $t \rightarrow t + \tau$ , et  $\vec{n}$  selon la réaction choisie et la matrice stoechiométrique  $S$

Nous pouvons également appliquer ce algorithme à des systèmes biologiques tels que des réseaux de contrôle de l'expression génique. La synthèse de protéines commence par la transcription d'un gène  $G$  dans de l'acide ribonucléique messager ( $mRNA$ ), une molécule intermédiaire à la protéine  $P$ . Ce mRNA est ensuite transcrit pour synthétiser la protéine. L'autorégulation de ce processus se fait par un dimère  $D$  de la protéine, qui est généré spontanément de deux molécules  $P$ . Le dimère peut aussi s'associer au gène pour bloquer la transcription (c'est-à-dire que l'expression génique est réprimée). Le processus est complété par la dégradation du mRNA et de la protéine. Ce réseau d'autorégulation est décrit par les processus :

**transcription** :  $G \rightarrow G + mRNA$

**assemblage** :  $mRNA \rightarrow mRNA + P$

**dimérisation** :  $2P \leftrightarrow D$

**répression** :  $G + D \leftrightarrow DG$

**dégradation (mRNA)** :  $\text{mRNA} \rightarrow \emptyset$

**dégradation (protéine)** :  $P \rightarrow \emptyset$

et les réactions suivantes :

**r1** :  $G + P_2 \Rightarrow P_2G$

**r2** :  $P_2G \Rightarrow G + P_2$

**r3** :  $G \Rightarrow G + R$

**r4** :  $R \Rightarrow R + P$

**r5** :  $2P \Rightarrow P_2$

**r6** :  $P_2 \Rightarrow 2P$

**r7** :  $R \Rightarrow \emptyset$

**r8** :  $P \Rightarrow \emptyset$

où  $P_2$  dénote une deuxième protéine intermédiaire. Écrivez un algorithme de Gillespie pour simuler ces réactions en supposant que les réactions aient lieu aux taux suivants :

**r1** = 1

**r2** = 10

**r3** = 0.01

**r4** = 10

**r5** = 1

**r6** = 1

**r7** = 0.1

**r8** = 0.01

mesurés par secondes. Prenez comme condition initiale  $G = 10$  avec toute autre population égale à 0 et  $\Delta t = 0.01$  comme pas de temps dans votre simulation. Tracer les graphiques des dynamiques sur un maximum de  $t_{max} = 100$  secondes (chaque simulation devrait prendre à peu près une minute). Tracer des graphiques des dynamiques de chaque population pour une dizaine de réalisations de l'algorithme. Le nombre d'essais est égale à  $t_{max}/\Delta t$ . Tracez un histogramme de la probabilité d'une réaction en fonction du nombre de molécules de protéines. Que pouvez-vous dire au sujet de l'influence du nombre de protéines sur l'expression génique ? Qu'arrive-t-il aux dynamiques si  $t_{max} = 500$  secondes ?