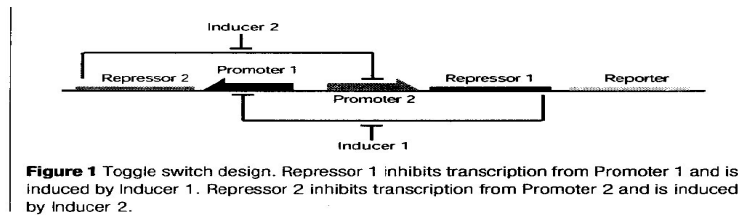


Un modèle simplifié de réseau de régulation génétique : le “genetic toggle switch”.

L'un des exemples les plus simples de *réseau de régulation génétique* est un réseau constitué de deux gènes seulement, chacun agissant comme un inhibiteur ou un répresseur pour l'expression du gène de l'autre. Ce réseau s'appelle *genetic toggle switch* (voir la figure ci dessous) car il agit comme un interrupteur : en l'absence de perturbations extérieures, un seul des deux gènes est normalement exprimé, l'autre étant trop fortement réprimé. Le système aboutit donc à l'expression stable d'un seul des deux gènes répresseurs. Mais il peut basculer d'un état à l'autre lorsqu'une perturbation importante apparaît comme par exemple une induction chimique ou thermique capable de provoquer une baisse importante d'affinité du répresseur actif pour son site opérateur.



C'est ce phénomène, connu sous le nom de *bistabilité*, que l'on se propose d'étudier. Un exemple concret de bistabilité est donné par l'*infection bactérienne par un phage lambda d'une bactérie Escherichia Coli* qui conduit à deux réponses, celle qui mène à la lyse bactérienne et celle qui conduit à sa perpétuation sous forme de bactérie lysogène.

Le modèle mathématique

On modélise le phénomène au moyen d'un système de deux équations différentielles couplées représentant (de façon ultra simplifiée bien entendu) la dynamique au cours du temps de la concentration de chacune des deux protéines notée $x(t)$ et $y(t)$ qui expriment les deux gènes étudiés X et Y . On modélise la régulation négative de Y sur X par l'équation différentielle suivante

$$\frac{dx}{dt} = \frac{a_1}{1 + y^{b_1}}$$

que l'on appelle une *équation de Hill*. Lorsque $y = 0$, la dynamique de x est simplement $\frac{dx}{dt} = a_1$, ce qui montre qu'en l'absence de la protéine résultant de l'expression du gène Y la concentration de X augmente avec un taux a_1 mais que ce taux de croissance diminue lorsque y devient positif et, ceci d'autant plus que y augmente. On sait aussi qu'en même temps, la protéine x se dégrade et on suppose que cette dégradation se fait de façon proportionnelle à la concentration de x à chaque instant, donc par une dynamique de la forme

$$\frac{dx}{dt} = -c_1 x.$$

En résumant ces deux mécanismes, synthèse inhibée par l'autre gène d'une part et dégradation d'autre part, présents à la fois pour chacun des deux gènes étudiés, on obtient le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \frac{a_1}{1+y^{b_1}} - c_1 x \\ \frac{dy}{dt} = \frac{a_2}{1+x^{b_2}} - c_2 y \end{cases} \quad (1)$$

Le but du projet :

- Montrer que le système différentiel étudié comporte effectivement deux états d'équilibres stables pour certaines valeurs des paramètres a_1, b_1, c_1, a_2, b_2 et c_2 (on pourra commencer par prendre pour ces paramètres les valeurs $a_1 = a_2 = 5, b_1 = b_2 = 2$ et $c_1 = c_2 = 1$) et faire une étude du système dans le plan de phase (isoclines, équilibres, stabilité, tracé des trajectoires...).
- Montrer qu'en modifiant les conditions initiales on peut en effet passer d'un état d'équilibre à l'autre et décrire le phénomène de bistabilité.
- Etudier la robustesse du phénomène (conditions sur les paramètres pour que le phénomène de bistabilité soit possible).
- Décrire le phénomène dans un cas concret, par exemple celui de l'infection de la bactérie *Escherichia Coli* par le phage lambda.