

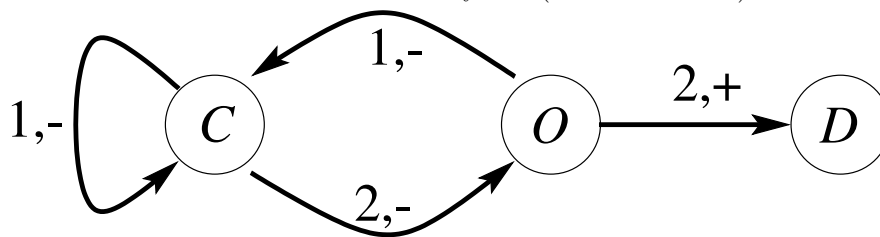
Durée 2h. Documents autorisés,
Ordinateur et autres moyens de communication interdits.

G. Bernot, J.-P. Comet

Rédigez les parties 1 et 2 sur deux copies séparées. Justifiez chacune de vos réponses.

La figure ci-dessous est un graphe de régulation génétique extrêmement simplifié pour représenter les idées générales suivantes.

- Dans un contexte d'intoxication moyenne par un hydrocarbure (benzo[a]pyrène par exemple), un niveau d'expression moyen de cytochromes (P450 et/ou non-P450, qu'on note C) permet, au travers d'une « voie 1 » de détoxification non détaillée ici, de réduire le niveau accumulé d'hydrocarbures, ce qui a pour effet de réduire le niveau d'expression des cytochromes (arc d'inhibition de C sur lui-même). Un niveau « moyen » de cytochromes est donc représenté par le niveau 1 de C dans la figure.
- Dans un contexte d'intoxication forte, un haut niveau d'expression des cytochromes (non-P450 par exemple) tend à inhiber le stress oxydatif O induit par l'intoxication (arc d'inhibition de C vers O).
- Les métabolites du stress oxydatif réduisent la quantité de cytochromes, par exemple en s'associant aux enzymes non-P450 pour être éliminés de la cellule (arc d'inhibition de O vers C).
- La boucle $C \rightarrow O \rightarrow C$ est en fait une vue abstraite de la « voie 2 » de détoxification.
- Enfin, si la voie 2 ne suffit pas à réduire le stress oxydatif, alors des dommages à l'ADN peuvent apparaître en raison d'un haut niveau de stress oxydatif (arc de O vers D).



Partie 1

Exercice 1 : Sachant que l'existence ou l'absence de dommages à l'ADN (D) nous intéresse, quelles sont les valeurs possibles pour chacune des variables C , O et D en suivant la théorie de René Thomas ? En déduire le nombre d'états discrets du système.

Exercice 2 : Donnez la liste des paramètres à identifier (selon la théorie de Thomas) pour chacune des variables C , O et D (dans cet ordre, y-compris pour les ressources).

Exercice 3 : Faites le tableau des ressources des trois variables.

Remarque : D n'est ressource d'aucune variable, par conséquent seules les états de C et O sont utiles pour faire le bilan des ressources en fonction des états.

Exercice 4 : On a observé que l'état ($C = 2, O = 1, D = 0$) est un état stable. Qu'en déduisez-vous sur les paramètres ?

Exercice 5 : Dans le contexte de l'étude, les contraintes de Snoussi sont vérifiées. Qu'en déduisez-vous sur les paramètres ?

Exercice 6 : Même en partant d'un état initial sans stress oxydatif ni dommage à l'ADN, des cas de dommages à l'ADN peuvent apparaître. Qu'en déduisez-vous sur les paramètres de D et de O ?

Les résultats ne suffisent pas, il faut expliquer votre raisonnement de manière claire et concise.

INDICATION : en cas de difficulté, vous pouvez commencer à dessiner le graphe d'états demandé à la question suivante au fur et à mesure que vous déterminez les valeurs possibles des paramètres.

Exercice 7 : Avec les valeurs de paramètres que vous avez trouvées, tracez le graphe d'états en plaçant D en profondeur, C en abscisse (horizontalement) et O en ordonnée (verticalement).

T.S.V.P. →

Partie 2

Exercice 8 : Lors d'une expérience où les activités des trois variables ont été mesurées en temps réel, on a observé le triplet de Hoare suivant jusqu'à aboutir à l'état stable :

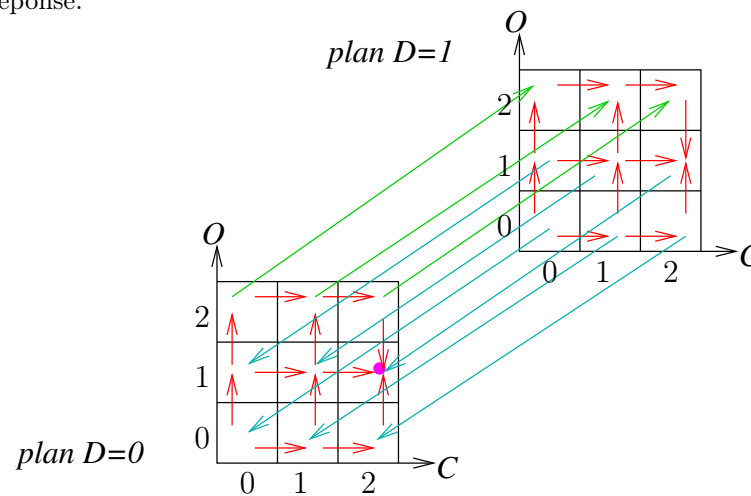
$$\{D = 1\} \ C+ ; D- ; C+ \ \{C = 2 \wedge O = 1\}$$

Quelles contraintes sur les paramètres en déduisez-vous ? Sont-elles compatibles avec les valeurs de paramètres que vous aviez trouvées dans la partie 1 ?

Exercice 9 : Ecrivez en CTL la formule qui traduit que l'état $(C = 2, O = 1, D = 0)$ est stable.

Exercice 10 : Traduisez en CTL l'observation décrite dans l'exercice 6.

Exercice 11 : Le graphe d'états tracé ci-dessous satisfait-il la formule $(O = 2 \implies AF(D = 1))$? Justifiez votre réponse.



Exercice 12 : Le graphe d'états de l'exercice précédent possède des chemins qui passent par un dommage à l'ADN. Cependant : tous ces chemins reviennent ensuite dans le plan $D = 0$. Écrivez la formule CTL qui traduit cette dernière phrase.

Exercice 13 : Dans le cas où les mécanismes de réparation de l'ADN sont défaillants ou insuffisants, on devrait assister aux comportements suivants :

- en l'absence de stress oxydatif fort, D reste égal à 0,
- si D monte à 1, alors il y reste toujours, même lorsque le stress oxydatif diminue.

Est-il possible de modifier les paramètres $K...$ pour modéliser ces comportements ? Si oui donnez les valeurs des paramètres qui conviennent, sinon ajoutez un arc au graphe d'interaction du début pour pouvoir atteindre cette bistationarité de D .