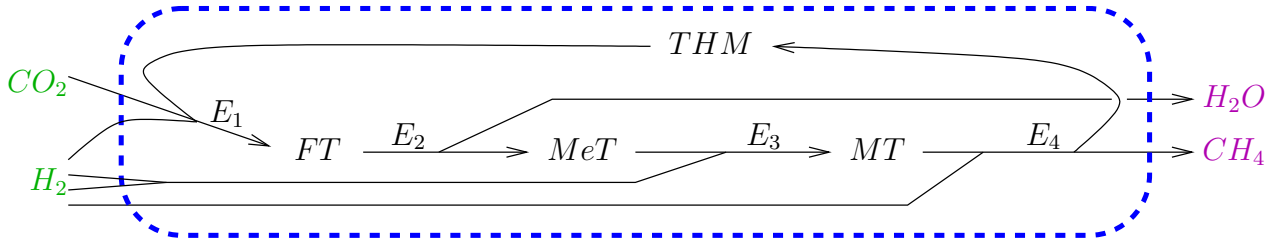


*Les documents sont autorisés ;  
ordinateurs, téléphones portables et autres moyens de communication sont interdits.*

Cet énoncé contient 2 parties.  
Rédigez sur **feuilles séparées** chacune des parties.

## Modélisation de la méthanogénèse chez les archées

La plupart des archées méthanogènes sont des hydrogénotrophes qui réalisent en plusieurs étapes la transformation  $CO_2 + 4H_2 \rightarrow CH_4 + 2H_2O$ . Le schéma ci-dessous représente une simplification du réseau métabolique impliqué :



$THM$  = tétrahydrométhanoptérine (coenzyme) ;  $FT$  = Formyl-THM ;  $MeT$  = Méthenil-THM ;  $MT$  = Méthyl-THM. De plus les enzymes « abstraits »  $E_1$  à  $E_4$  regroupent en fait chacune plusieurs réactions enzymatiques successives dont le détail est sans intérêt pour cette modélisation ; l'important est que :

- $E_1$  transforme une molécule de dioxyde de carbone  $CO_2$ , une molécule d'hydrogène  $H_2$  et une molécule de coenzyme  $THM$  en une molécule  $FT$ ,
- $E_2$  transforme une molécule  $FT$  en une molécule d'eau  $H_2O$  et une molécule  $MeT$ ,
- $E_3$  transforme une molécule  $MeT$  et deux molécules de  $H_2$  en une molécule  $MT$
- enfin  $E_4$  transforme une molécule  $MT$  et une molécule de  $H_2$  en une molécule de méthane  $CH_4$  et relargue une molécule de coenzyme  $THM$ .

## Partie I – Modélisation avec FBA, BIOCHAM et HSIM

### Analyse par la méthode de FBA :

**Exercice 1 :** Écrivez les 4 transformations métaboliques décrites ci-dessus avec leur stœchiométrie, puis construisez la matrice de stœchiométrie correspondante en respectant l'ordre des  $E_i$  et, pour les métabolites, l'ordre suivant :  $CO_2$ ,  $H_2$ ,  $THM$ ,  $FT$ ,  $MeT$ ,  $MT$ ,  $H_2O$  et  $CH_4$ .

**Exercice 2 :** Écrivez les contraintes d'état stationnaire sur les vitesses  $v_1$  à  $v_4$  des  $E_i$ . Qu'en déduisez-vous ? Pourquoi ce résultat était-il prévisible ?

Au bilan, on va considérer que les plages de vitesses possibles (dans une unité arbitraire) sont les suivantes :

$$10 \leq v_1 \leq 50, \quad 0 \leq v_2 \leq 15, \quad -10 \leq v_3 \leq 20 \quad \text{et} \quad 5 \leq v_4 \leq 20$$

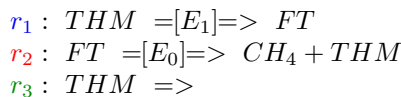
- Exercice 3 :** (1) Quel choix de vitesses maximise la production de méthane ?  
(2) Et quel choix de vitesses la minimise ?  
(3) Parmi les quatre, y a-t-il une ou des réactions réversibles et si oui, lesquelles ?

### Analyse par la méthode booléenne de BIOCHAM :

À partir de maintenant, on va se concentrer sur la capacité à produire du méthane des archées méthanogènes d'un système digestif. Dans cet environnement, le mode anaérobie strict est parfois mis à mal, ce qui peut engendrer une dégradation intempestive de la coenzyme  $THM$ .

**Exercice 4 :** Dans ce nouveau contexte, écrivez les règles BIOCHAM booléennes correspondantes (i.e. traduisant la figure du début d'énoncé mais avec une possible dégradation de  $THM$ ). Quels sont alors les objets BIOCHAM pertinents pour l'analyse du système ?

Il y a clairement trop d'objets pour tracer à la main le graphe d'états en BIOCHAM booléen, on va donc prendre en compte que la présence dans l'environnement de l'hydrogène et du dioxyde de carbone est constante, et que la production d'eau est sans impact, par conséquent on va ignorer ces objets. De plus, l'action des enzymes  $E_2$  à  $E_4$  devient une chaîne strictement linéaire qu'on va regrouper *via* une enzyme virtuelle  $E_0$  qui transforme directement  $FT$  en méthane et relargue la coenzyme  $THM$ . Cela conduit aux règles simplifiées suivantes :



**Exercice 5 :** Récrivez les règles  $r_1$  et  $r_2$  en BIOCHAM sans utiliser l'abréviation  $\xrightarrow{[.]}$ .

**Exercice 6 :** Au vu de ces règles, sans tracer encore le graphe d'états, donnez la liste des objets BIOCHAM pertinents pour l'analyse de ce système simplifié. De plus, parmi eux, quels sont ceux qui sont *constants*, c'est-à-dire pour lesquels, de manière évidente, s'ils sont présents dans l'état initial, ils le resteront toujours? Et pourquoi?

**Exercice 7 :** Tracez le graphe d'états du système simplifié en supposant implicitement toujours présents les objets constants identifiés dans l'exercice précédent (si possible avec les couleurs  $r_1$ ,  $r_2$ ,  $r_3$ ).

**Exercice 8 :** Quelles sont les états stables du système (toujours en présence des objets constants)? À partir de quels états peuvent-ils être atteints?

**Exercice 9 :** Que signifie la formule CTL suivante et est-elle vraie dans le graphe d'états de l'exercice 7?

$$(THM \vee FT \vee CH_4) \implies EF(CH_4)$$

### Simulation avec HSIM :

On va maintenant simuler avec HSIM les trois règles  $r_1$  à  $r_3$ , sachant que pour simuler la règle  $r_3$ , on introduit explicitement une molécule  $O$  de telle sorte que c'est la rencontre avec  $O$  qui dégrade  $THM$ .

Faute de temps on ne gèrera pas les déclarations initiales, ni les vitesses de diffusion, ni les initialisations, *etc.* On suppose donc entre autres déjà déclarées les « molécules »  $E_1$ ,  $E_0$ ,  $THM$ ,  $FT$ ,  $CH_4$  et  $O$ .

On ne modélisera pas non plus les probabilités d'application des règles, ni les règles inverses de détachement des substrats une fois liés à leur enzyme. En revanche on modélisera explicitement l'attachement des substrats à leur enzyme ( $E_1$  ou  $E_0$ ) et le détachement des produits.

**Exercice 10 :** Écrivez en HSIM les règles qui modélisent les actions de  $E_1$ ,  $E_0$  et  $O$ .

**Exercice 11 :** Enfin, écrivez les déclarations `maxlinks` associées.

## Partie II – Modélisation par réseau de Petri

Nous reprenons le système biologique décrit en début d'énoncé et l'abordons maintenant à l'aide du cadre de modélisation des réseaux de Petri.

**Exercice 12 :** Tracez le réseau de Petri représentant les connaissances précédentes, prenant en compte les 4 réactions  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  et  $E_4$ . On ne représentera pas de manière explicite les enzymes et les noms des transitions seront les noms des enzymes.

**Exercice 13 :** Construisez la matrice d'incidence en respectant l'ordre  $CO_2$ ,  $H_2$ ,  $THM$ ,  $FT$ ,  $MeT$ ,  $MT$ ,  $H_2O$ ,  $CH_4$  ainsi que  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  et  $E_4$ .

**Exercice 14 :** Parmi les lignes suivantes, lesquelles représentent bien un invariant de places? Justifiez vos réponses.

1.  $m(CO_2) + m(FT) + m(H_2O)$
2.  $m(FT) + m(MT) + m(MeT) + m(THM)$
3.  $4 \times m(FT) + m(H_2) + 4 \times m(H_2O) + 2 \times m(MT) + 3 \times m(THM)$
4.  $m(CO_2) + m(FT) + m(MeT) + m(MT)$
5.  $4 \times m(CH_4) + m(FT) + m(H_2) + 3 \times m(MT) + m(MeT)$
6.  $m(CH_4) + m(CO_2) + m(FT) + m(MT) + m(MeT)$
7.  $3 \times m(CH_4) + m(FT) + m(H_2) + m(H_2O) + 2 \times m(MT)$

**Exercice 15 :** Pour cet exercice, nous allons exploiter le fait que la présence dans l'environnement de l'hydrogène et du dioxyde de carbone est constante, et que la production d'eau est sans impact, par conséquent on va ignorer ces objets.

- (1) Dessiner le nouveau réseau de Petri.
- (2) Calculer les invariants de places.
- (3) Calculer les invariants de transitions.