



Étude des modèles concurrents appliqués aux systèmes biologiques

Fabien Tarissan

Fabien.Tarissan@pps.jussieu.fr

***Laboratoire PPS
Université Paris 7***



Contexte biologique

- Post-génomique
 - Meilleur niveau de détail
 - Connaissance précise de certains phénomènes
 - Grande masse de données
- Les questions qu'on se pose :
 - Extraction des connaissances
 - Alignement de séquences
 - **Fonctionnement des réseaux de régulations**
 - Prédiction de la structure 3D d'une protéines
 - ...

Plan

→ *Introduction*

- Formalismes
- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion



Déroulement

- Quelques formalismes utilisés
- Description de l'opéron lactose
- Modélisation dans κ -calcul
- Conclusion



Plan

- Introduction
- **Formalismes**
 - Graphe
 - Booléen
 - Petri
 - Processus
- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion

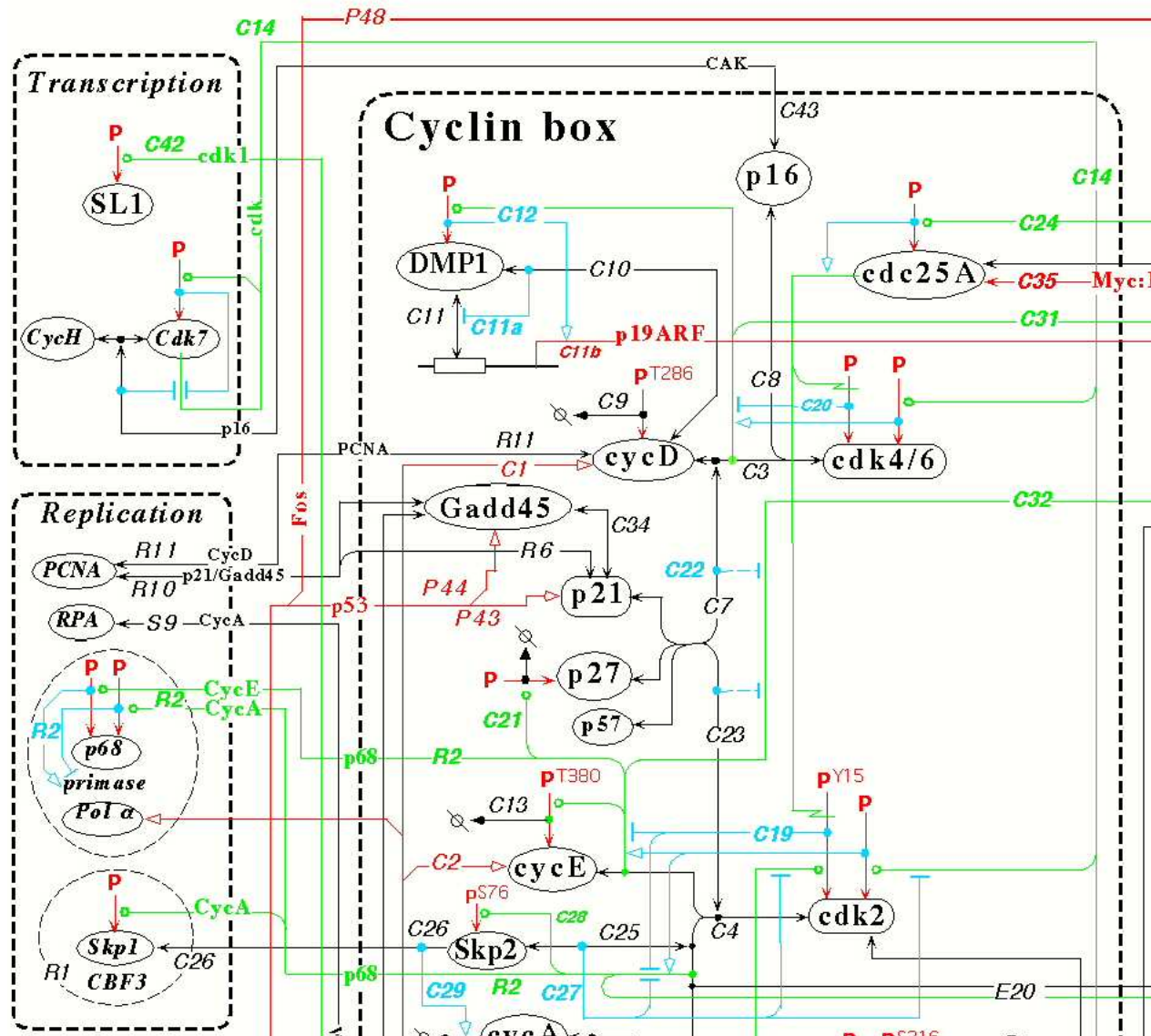
Les formalismes



Théorie des graphes

Plan

- Introduction
- **Formalismes**
 - ✓ Graphe
 - Booléen
 - Petri
 - Processus
- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion

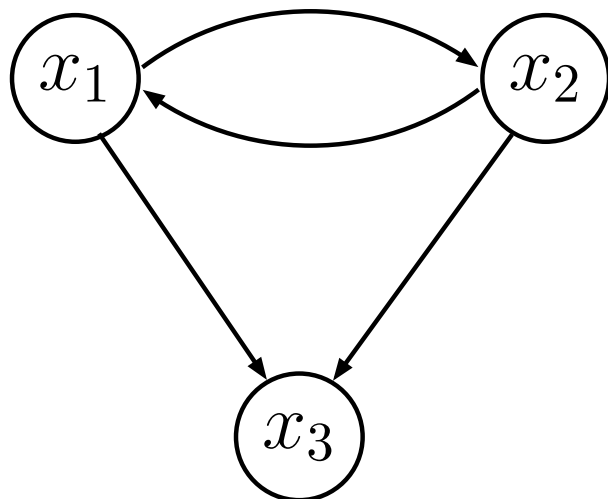




Réseaux booléens

Plan

- Introduction
- **Formalismes**
 - Graphe
 - ✓ Booléen
 - Petri
 - Processus
- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion



x_1	x_2
0	1
1	0

x_2	x_1
0	0
1	1

x_1	x_2	x_3
0	0	0
0	1	0
1	0	0
1	1	1

Questions pertinentes :

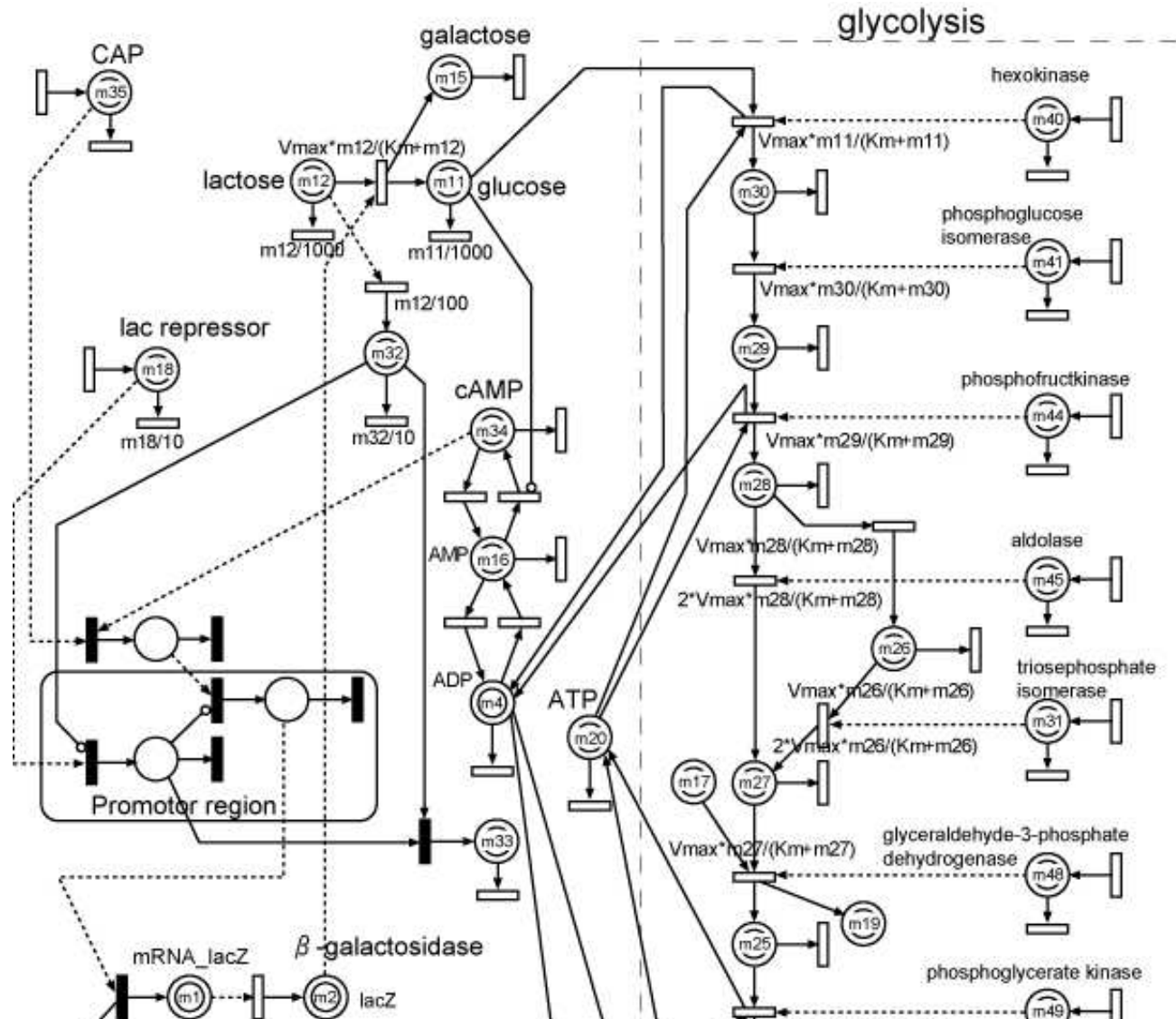
- Existence de chemins
- Recherche de cycles
- Apprentissage de fonctions booléennes



Réseaux de Petri (hybrides)

Plan

- Introduction
- **Formalismes**
 - Graphe
 - Booléen
 - ✓ Petri
 - Processus
- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion





Algèbres de processus

$\text{Aprot_A} ::= (\text{new } e1, e2, e3)$

$\text{PROMOTION_A-R} + \text{BINDING_R} + \text{DEGRADATION_A}$

$\text{PROMOTION_A-R} ::=$

$pA! \{e2\} . e2! [] . \text{Aprot_A}$

$+ pR! \{e3\} . e3! [] . \text{Aprot_A}$

$\text{BINDING_R} ::= rbs! \{e1\} . \text{BOUND_Aprot_A}$

$\text{BOUND_Aprot_A} ::=$

$e1! [] . \text{Aprot_A}$

$+ \text{degpA?} [] . e1! [] . 0$

$\text{DEGRADATION_A} ::= \text{degpA?} [] . 0$

Plan

- Introduction

→ **Formalismes**

- Graphe
- Booléen
- Petri

✓ *Processus*

- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion



Plan

- Introduction
- Formalismes
- ***Opéron lactose***
 - Aperçu
 - Catabolisme
 - Organisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion

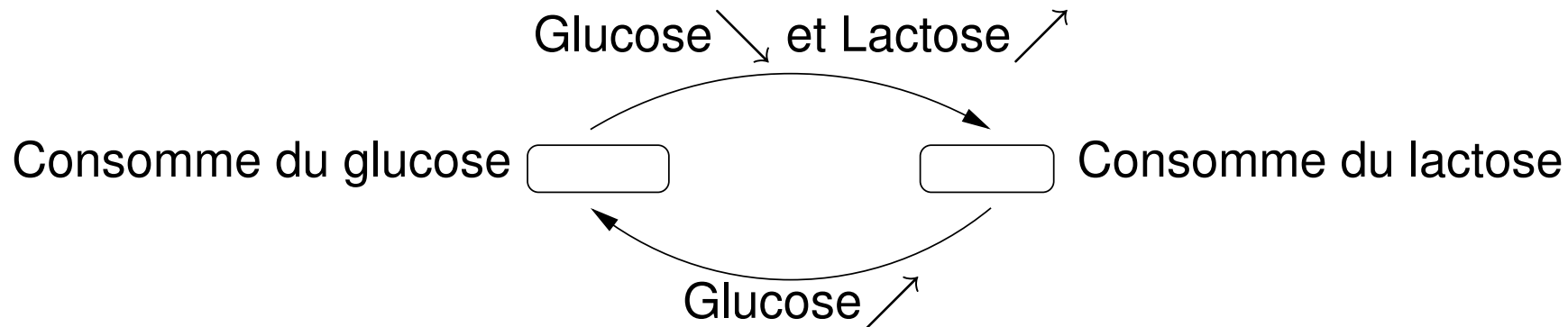
L'opéron lactose



Aperçu

- *Escherichia Coli* étudiée par **F. Jacob** et **J. Monod** (1961) :

- Changement dynamique de voie métabolique :



- Mise en évidence des phénomènes de régulation (positive et négative)

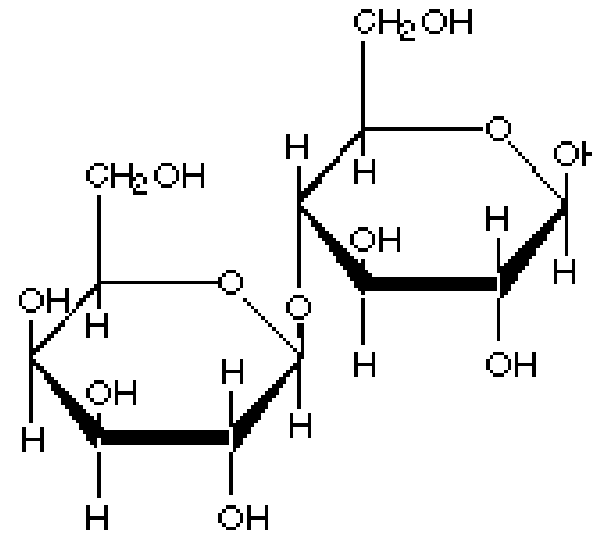
Plan

- Introduction
- Formalismes
- **Opéron lactose**
 - ✓ *Aperçu*
 - Catabolisme
 - Organisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion



Catabolisme du lactose

- Faire rentrer le lactose : lactose-perméase.
- Séparation des deux sucres : β -galactosidase.



Lactose

(Galactose (β 1-->4) Glucose)

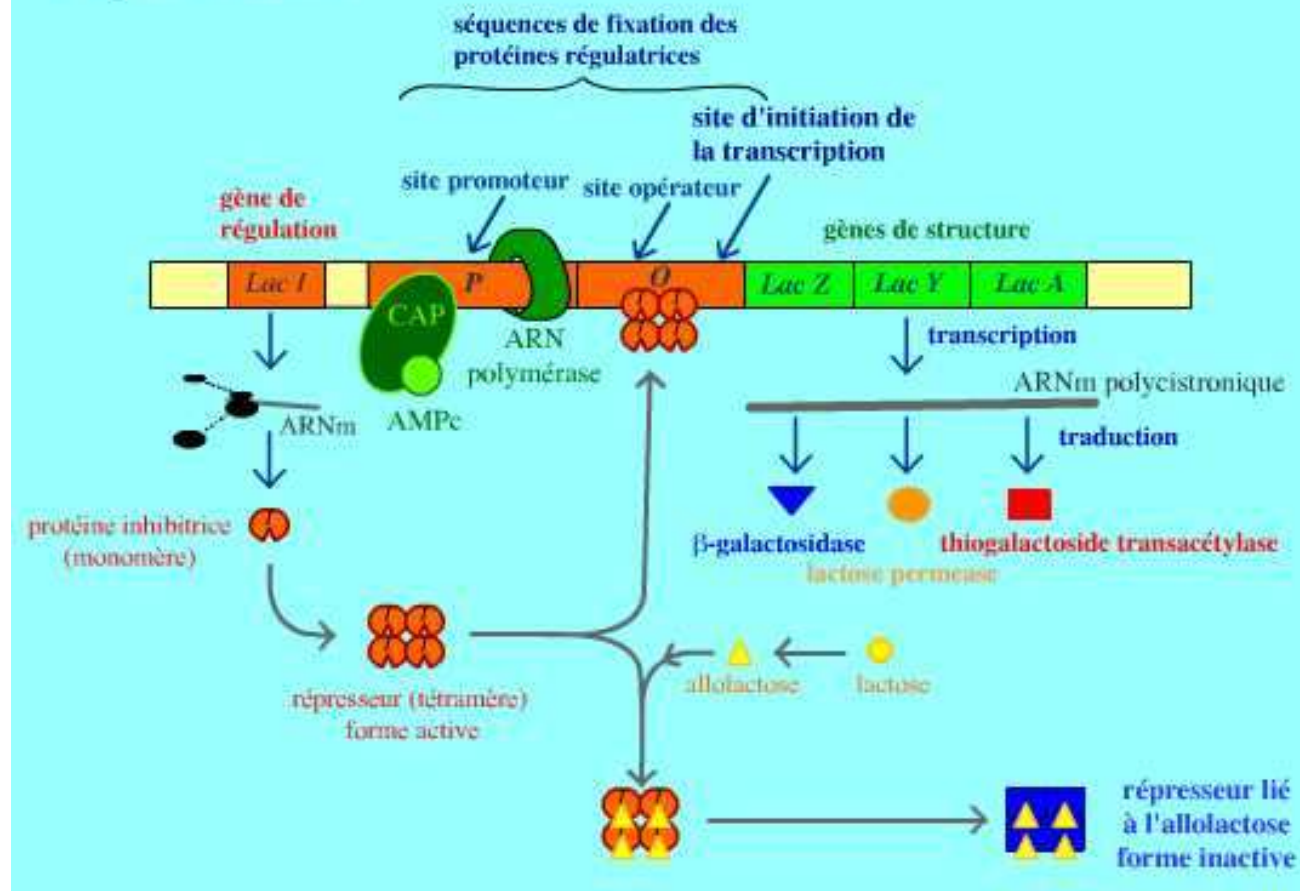
Plan

- Introduction
- Formalismes
- **Opéron lactose**
 - Aperçu
 - ✓ *Catabolisme*
 - Organisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion



Organisation

L'opéron lactose



Plan

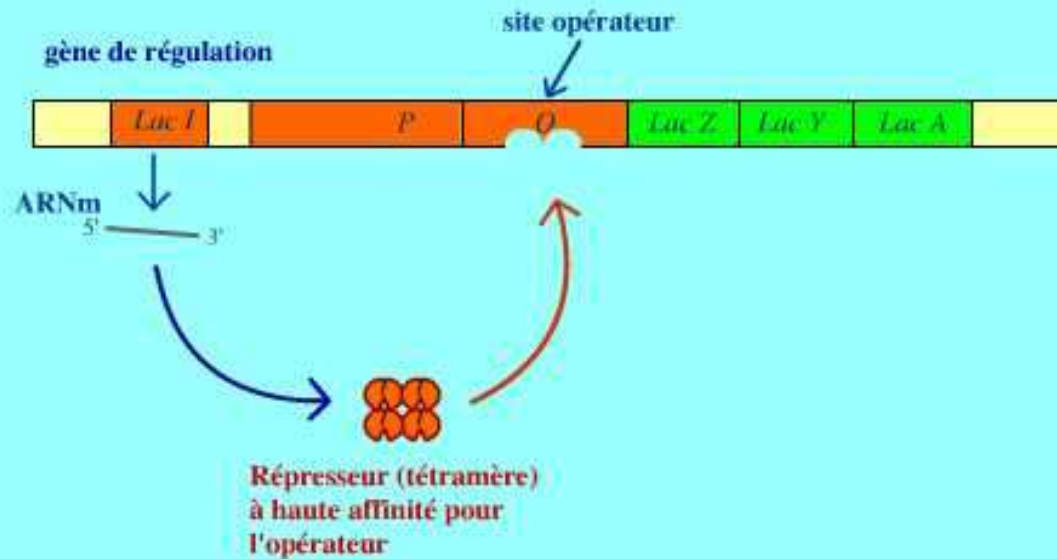
- Introduction
- Formalismes
- **Opéron lactose**
 - Aperçu
 - Catabolisme
 - ✓ **Organisation**
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion

Synthèse du répresseur



Régulation de l'opéron lactose

Synthèse du répresseur



Plan

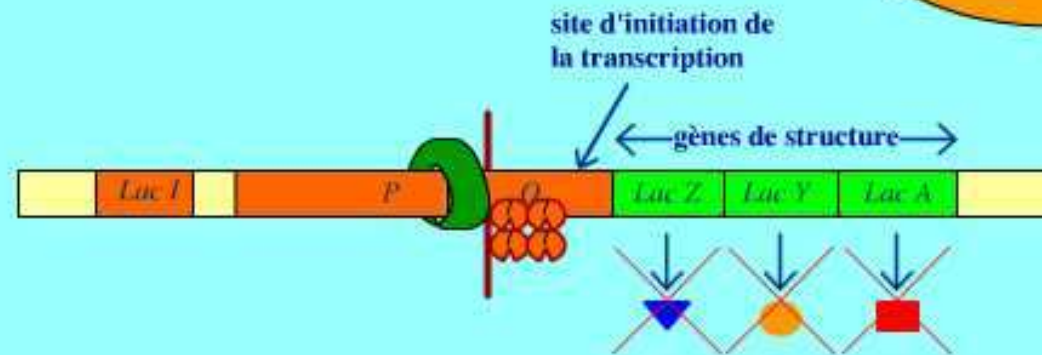
- Introduction
- Formalismes
- **Opéron lactose**
 - Aperçu
 - Catabolisme
 - Organisation
 - ✓ **Répresseur**
 - Inhibition
 - Expression
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion



Régulation négative

Régulation de l'opéron lactose

En absence de lactose



Les gènes structuraux ne sont pas exprimés

L'ARN polymérase peut se lier au promoteur mais elle est bloquée au niveau de l'opérateur et ne peut pas atteindre le site d'initiation de la transcription

Inhibition de l'expression des gènes structuraux de l'opéron lactose

Plan

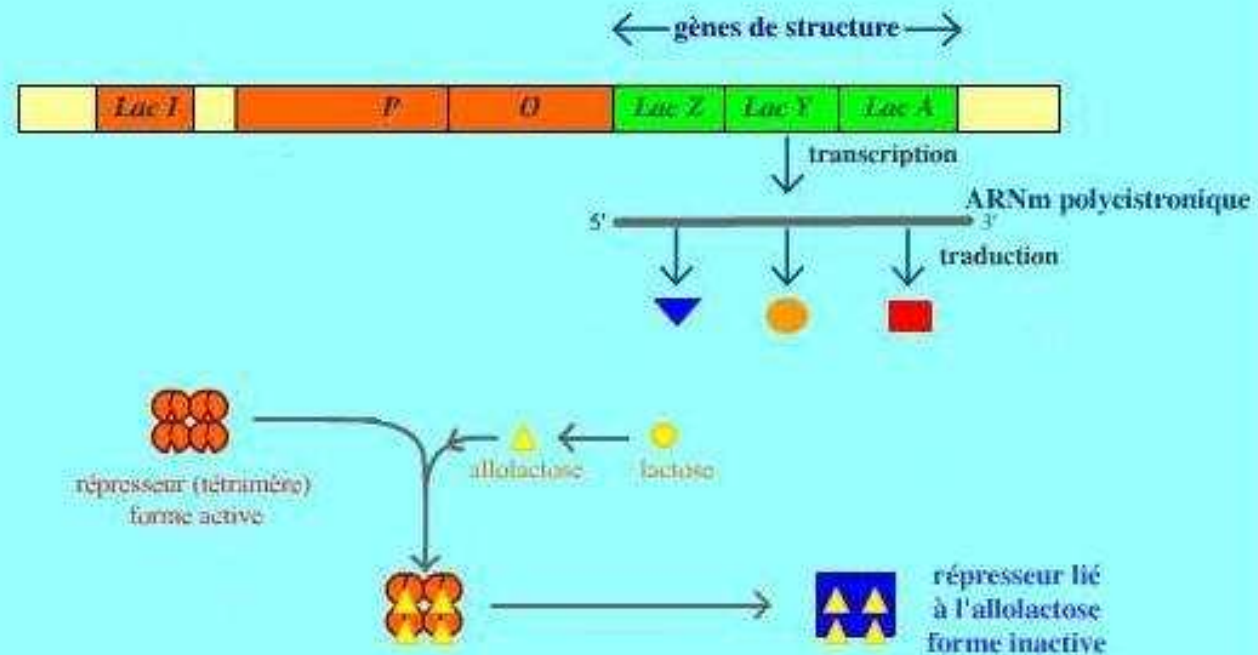
- Introduction
- Formalismes
- **Opéron lactose**
 - Aperçu
 - Catabolisme
 - Organisation
 - Répresseur
 - ✓ *Inhibition*
 - Expression
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion



Expression de l'opéron

Régulation de l'opéron lactose

En présence de lactose



Plan

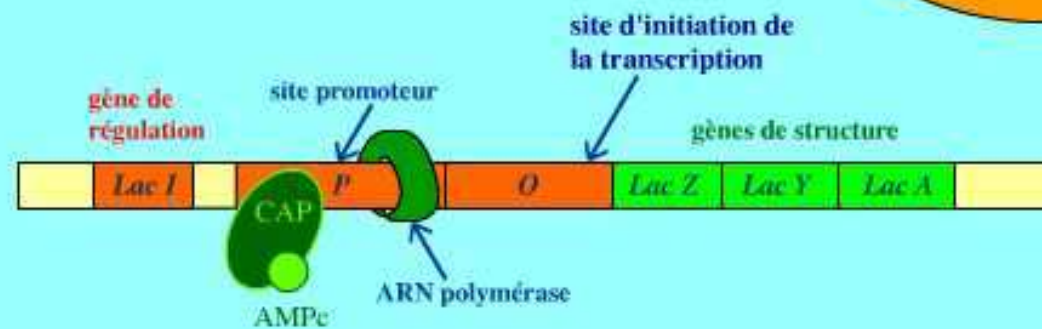
- Introduction
- Formalismes
- **Opéron lactose**
 - Aperçu
 - Catabolisme
 - Organisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - ✓ *Expression*
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion



Régulation positive

Régulation de l'opéron lactose

mélange de lactose + glucose



L'interaction du complexe CAP-AMPc avec l'ADN permet d'augmenter l'affinité de l'ARN polymérase pour le promoteur de l'opéron. La transcription est alors fortement augmentée.

Répression catabolique :
régulation positive par le CAP et l'AMPc

Plan

- Introduction
- Formalismes
- **Opéron lactose**
 - Aperçu
 - Catabolisme
 - Organisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - ✓ Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion



Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - Lactose
 - Inducteur
 - Perméase
- Conclusion

Biologie formelle



Notre langage : κ -calcul

La syntaxe :

● 3 ensembles de noms distincts

● 3 niveaux hiérarchiques :

protéine : **REP** ($\text{rep}_1, \overline{\text{op}}$)

complexe : **Gal** (glu^x), **Glu** (gal^x)

solution : $(x)(\mathbf{Gal}(\text{glu}^x), \mathbf{Glu}(\text{gal}^x))$, $(y)(\mathbf{CAP}(\text{amp}^y), \mathbf{AMPc}(\text{cap}^y))$

Les règles : solution \rightarrow solution

complexation / décomplexation :

CAP (amp), **AMPc** (cap) $\rightarrow (y)(\mathbf{CAP}(\text{amp}^y), \mathbf{AMPc}(\text{cap}^y))$

synthèse / dégradation :

ADN (lac^x), **ARNp** (lac^x) \rightarrow

ADN (lac^x), **ARNp** (lac^x), **β GAL** (glu , thi), **PER** (gal), **THI** (βgal)

Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - ✓ κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - Lactose
 - Inducteur
 - Perméase
- Conclusion



Modélisation des éléments

Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - ✓ *Modélisation*
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - Lactose
 - Inducteur
 - Perméase
- Conclusion

- ADN : rep , cap , \overline{pro} , op , lac
- ARNp : rep , lac
- β GAL : glu , thi
- PER : gal
- THI : βgal
- Glu : gal , per , $\overline{\beta gal}$, \overline{alac}
- Gal : glu
- REP : rep_1 , rep_2 , op , $alac$
- AMPc : cap
- CAP : amp , adn



Synthèse du répresseur

Fixation de l'ARN polymérase sur l'ADN

$$\text{ADN}(\text{rep}), \text{ARNp}(\text{rep}, \text{lac}) \rightarrow (x)(\text{ADN}(\text{rep}^x), \text{ARNp}(\text{rep}^x, \text{lac}))$$

Transcription et traduction du gène

$$\text{ADN}(\text{rep}^x), \text{ARNp}(\text{rep}^x) \rightarrow \text{ADN}(\text{rep}^x), \text{ARNp}(\text{rep}^x), \text{REP}(\text{rep}_1, \text{rep}_2, \text{op})$$

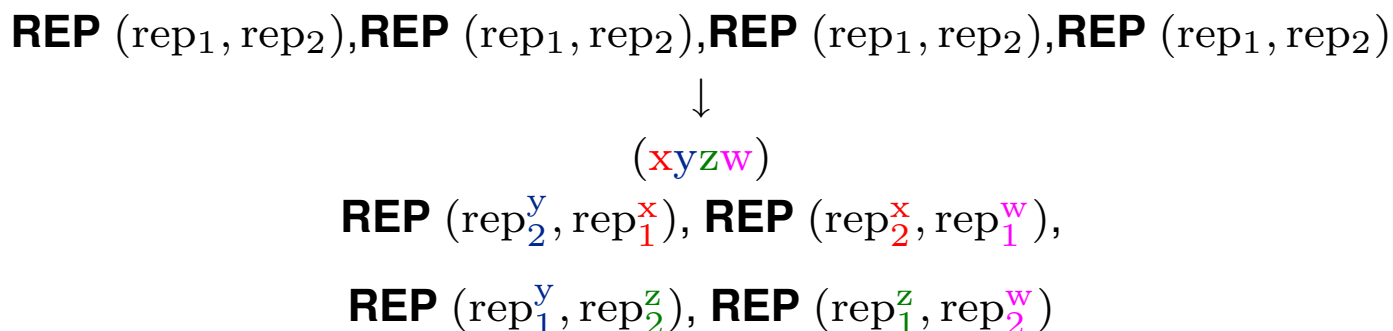
Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - ✓ *Répresseur*
 - Inhibition
 - Expression
 - Lactose
 - Inducteur
 - Perméase
- Conclusion

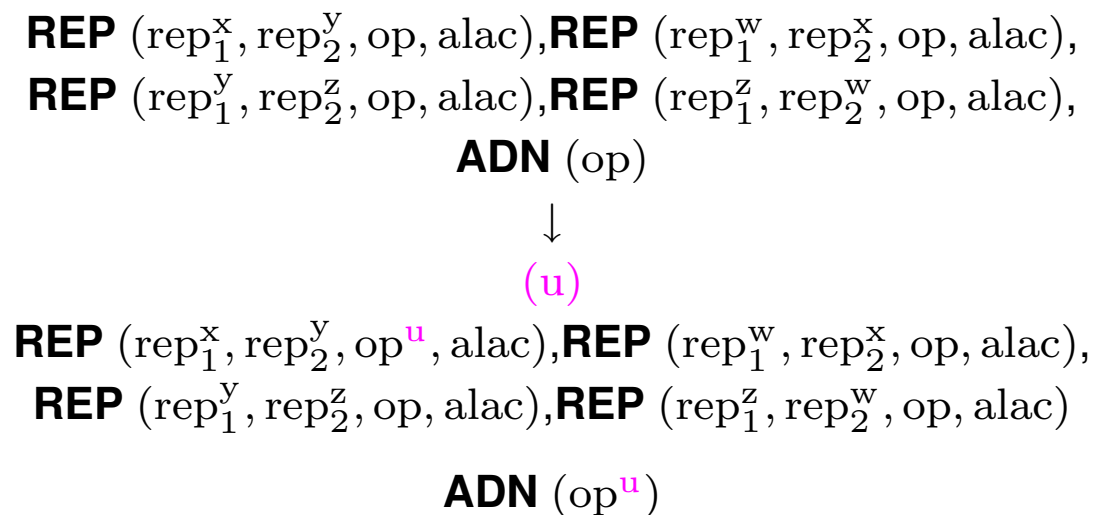


Mécanisme de régulation négative

Formation du complexe polymérase inhibiteur



Fixation du répresseur sur le site opérateur de l'ADN



Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - ✓ *Inhibition*
 - Expression
 - Lactose
 - Inducteur
 - Perméase
- Conclusion



Expression de l'opéron lactose

Formation du complexe CAP-AMPc

$$\mathbf{CAP}(\text{amp}), \mathbf{AMPc}(\text{cap}) \rightarrow (x)(\mathbf{CAP}(\text{amp}^x), \mathbf{AMPc}(\text{cap}^x))$$

Fixation du complexe sur l'ADN

$$\mathbf{CAP}(\text{amp}^x, \text{adn}), \mathbf{AMPc}(\text{cap}^x), \mathbf{ADN}(\text{cap}, \overline{\text{pro}}) \rightarrow (y)(\mathbf{CAP}(\text{amp}^x, \text{adn}^y), \mathbf{AMPc}(\text{cap}^x), \mathbf{ADN}(\text{cap}^y, \text{pro}))$$

Activation de la transcription

$$\mathbf{ADN}(\text{pro}, \text{op}, \text{lac}), \mathbf{ARNp}(\text{rep}, \text{lac}) \rightarrow (x)(\mathbf{ADN}(\text{pro}, \text{op}, \text{lac}^x), \mathbf{ARNp}(\text{rep}, \text{lac}^x))$$

Expression des gènes

$$\mathbf{ADN}(\text{lac}^x), \mathbf{ARNp}(\text{lac}^x) \rightarrow$$

$$\mathbf{ADN}(\text{lac}^x), \mathbf{ARNp}(\text{lac}^x), \beta\mathbf{GAL}(\text{glu}, \text{thi}), \mathbf{PER}(\text{gal}), \mathbf{THI}(\beta\text{gal})$$

$$\mathbf{Fin de la transcription} \quad (x)(\mathbf{ADN}(\text{lac}^x), \mathbf{ARNp}(\text{lac}^x)) \rightarrow \mathbf{ADN}(\text{lac}), \mathbf{ARNp}(\text{lac})$$

Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - ✓ *Expression*
 - Lactose
 - Inducteur
 - Perméase
- Conclusion

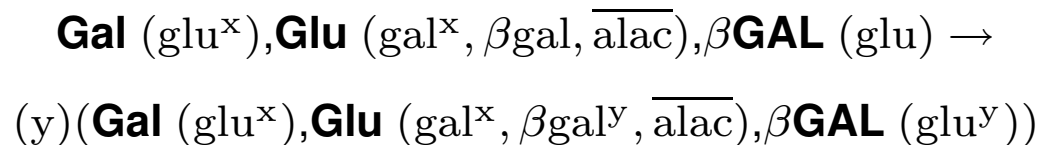


Traitement du lactose

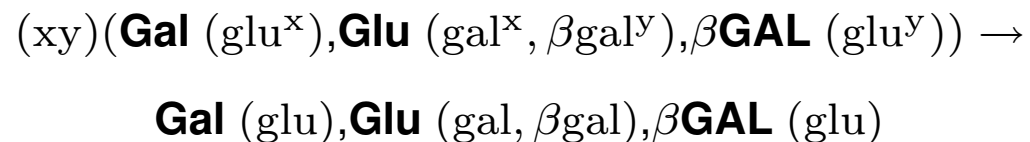
Deux actions sont possibles (choix non déterministe) :

Voix métabolique

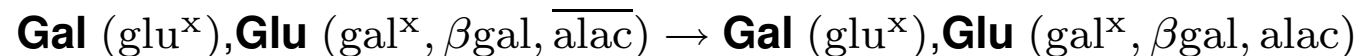
- Fixation de la β -galactosidase sur le lactose :



- Glycolyse du lactose :



Formation de l'isomère allolactose



Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - ✓ *Lactose*
 - Inducteur
 - Perméase
- Conclusion



Rôle de l'allolactose

Fixation de l'allolactose sur le complexe répresseur

$$\text{REP}(\text{rep}_1^x, \text{rep}_2^y, \text{alac}), \text{REP}(\text{rep}_1^w, \text{rep}_2^x), \text{REP}(\text{rep}_1^y, \text{rep}_2^z), \text{REP}(\text{rep}_1^z, \text{rep}_2^w)$$

$$\text{Gal}(\text{glu}^t), \text{Glu}(\text{gal}^t, \text{alac})$$

↓

(r)

$$\text{REP}(\text{rep}_1^x, \text{rep}_2^y, \text{alac}^r), \text{REP}(\text{rep}_1^w, \text{rep}_2^x), \text{REP}(\text{rep}_1^y, \text{rep}_2^z), \text{REP}(\text{rep}_1^z, \text{rep}_2^w),$$

$$\text{Gal}(\text{glu}^t), \text{Glu}(\text{gal}^t, \text{alac}^r)$$

Détachement (éventuel) du répresseur et de l'ADN

(u)

$$\text{REP}(\text{rep}_1^x, \text{rep}_2^y, \text{op}^u, \text{alac}^r), \text{REP}(\text{rep}_1^w, \text{rep}_2^x), \text{REP}(\text{rep}_1^y, \text{rep}_2^z), \text{REP}(\text{rep}_1^z, \text{rep}_2^w)$$

$$\text{ADN}(\text{op}^u), \text{Gal}(\text{glu}^t), \text{Glu}(\text{gal}^t, \text{alac}^r)$$

↓

$$\text{REP}(\text{rep}_1^x, \text{rep}_2^y, \text{op}, \text{alac}^r), \text{REP}(\text{rep}_1^w, \text{rep}_2^x), \text{REP}(\text{rep}_1^y, \text{rep}_2^z), \text{REP}(\text{rep}_1^z, \text{rep}_2^w)$$

$$\text{ADN}(\text{op}), \text{Gal}(\text{glu}^t), \text{Glu}(\text{gal}^t, \text{alac}^r)$$

Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - Lactose
 - ✓ *Inducteur*
 - Perméase
- Conclusion



Rôle de la lactose perméase

La perméase fait entrer le complexe lactose dans la membrane. Ceci est modélisé par l'activation du site de liaison avec la β galactosidase.

Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - Lactose
 - Inducteur
 - ✓ *Perméase*
- Conclusion

Fixation de la perméase sur le lactose

$$\mathbf{Gal}(\text{glu}^x), \mathbf{Glu}(\text{gal}^x, \text{per}), \mathbf{PER}(\text{gal}) \rightarrow$$
$$(y)(\mathbf{Gal}(\text{glu}^x), \mathbf{Glu}(\text{gal}^x, \text{per}^y), \mathbf{PER}(\text{gal}^y))$$

Activation du complexe

$$(y)(\mathbf{Gal}(\text{glu}^x), \mathbf{Glu}(\text{gal}^x, \text{per}^y, \overline{\beta\text{gal}}), \mathbf{PER}(\text{gal}^y)) \rightarrow$$
$$\mathbf{Gal}(\text{glu}^x), \mathbf{Glu}(\text{gal}^x, \overline{\text{per}}, \beta\text{gal}), \mathbf{PER}(\text{gal})$$



Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- Biologie formelle
- ***Conclusion***

Conclusion



Qu'est-ce qu'on a gagné ?

- Objet décrit en langage naturel → Objet formel

Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- Biologie formelle
- **Conclusion**



Qu'est-ce qu'on a gagné ?

- Objet décrit en langage naturel → Objet formel
- Bien parce que :
 - archivages
 - comparaisons
 - interrogations du système
 - simulations
 - ...

Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- Biologie formelle
- **Conclusion**



Qu'est-ce qu'on a gagné ?

- Objet décrit en langage naturel → Objet formel
- Bien parce que :
 - archivages
 - comparaisons
 - interrogations du système
 - simulations
 - ...
- Des extensions :
 - probabilités
 - calcul des membranes

Plan

- Introduction
- Formalismes
- Opéron lactose
- Biologie formelle
- **Conclusion**