



Modélisation de l'opéron lactose par le κ -calcul

Un exemple de régulation positive et négative

Fabien Tarissan

Fabien.Tarissan@pps.jussieu.fr

Laboratoire PPS
Université Paris 7



La biologie à l'heure actuelle

- Post-génomique
 - Meilleur niveau de détail
 - Connaissance précise de certains phénomènes
 - Grande masse de données

Plan

→ *Introduction*

- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion



La biologie à l'heure actuelle

- Post-génomique
 - Meilleur niveau de détail
 - Connaissance précise de certains phénomènes
 - Grande masse de données
- Biologie moléculaire :
 - éléments de base : protéine, ADN, ARN
 - son but

Plan

→ *Introduction*

- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion



La biologie à l'heure actuelle

- Post-génomique
 - Meilleur niveau de détail
 - Connaissance précise de certains phénomènes
 - Grande masse de données
- Biologie moléculaire :
 - éléments de base : protéine, ADN, ARN
 - son but

Problème: Quels langages de modélisation ?

Plan

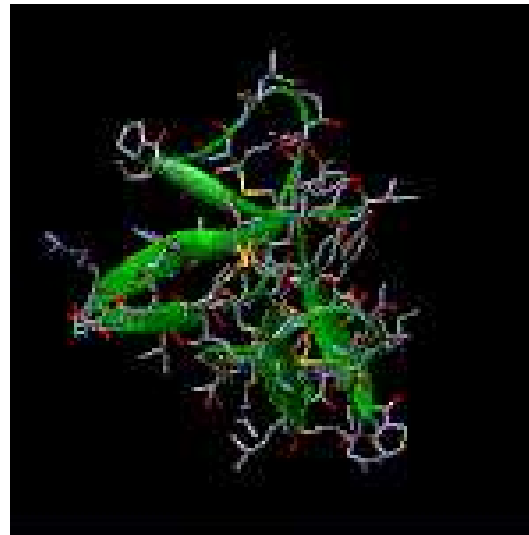
→ *Introduction*

- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion



Que faire ?

- Quel niveau de détail ?



Structure 3D
d'une protéine

Plan

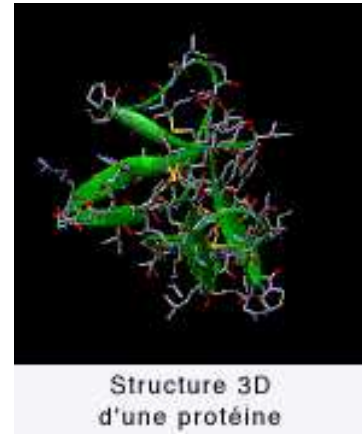
→ *Introduction*

- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion



Que faire ?

- Quel niveau de détail ?



- Tentatives précédentes

- Systèmes différentiels
- Réseaux de Petri Hybrides
- **Algèbres de processus**

→ Fontana (96) et Regev-Shapiro (2000)

Plan

→ **Introduction**

- Opéron lactose
- Biologie formelle
- Conclusion



Déroulement de la présentation

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



Plan

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

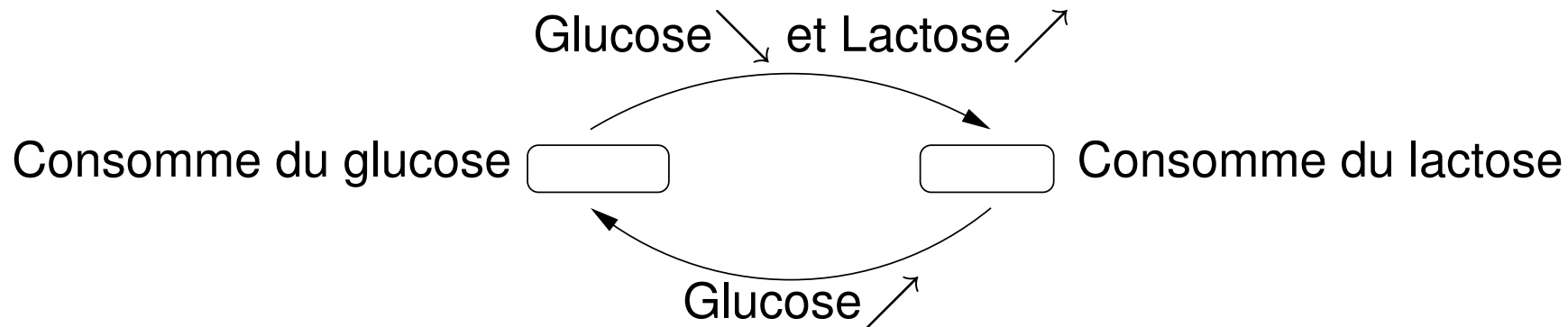
L'opéron lactose



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)

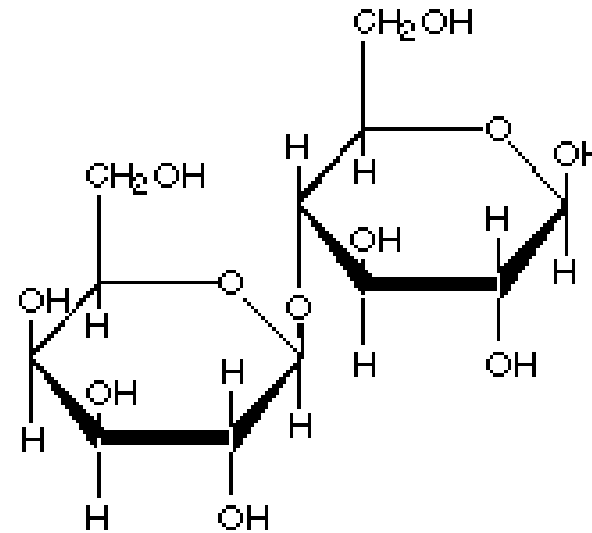
Plan

- Introduction
- **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)

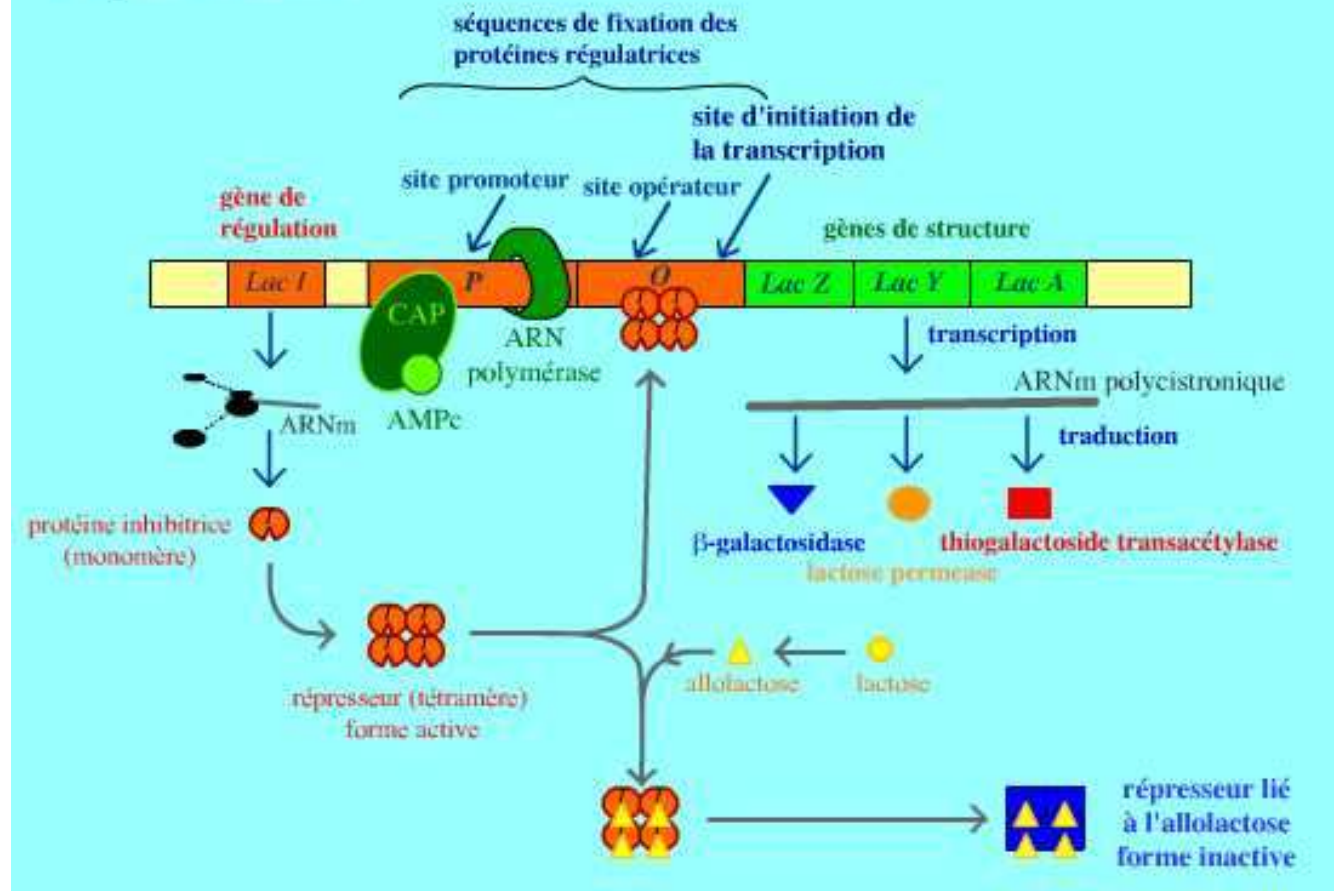
Plan

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



Organisation

L'opéron lactose



Plan

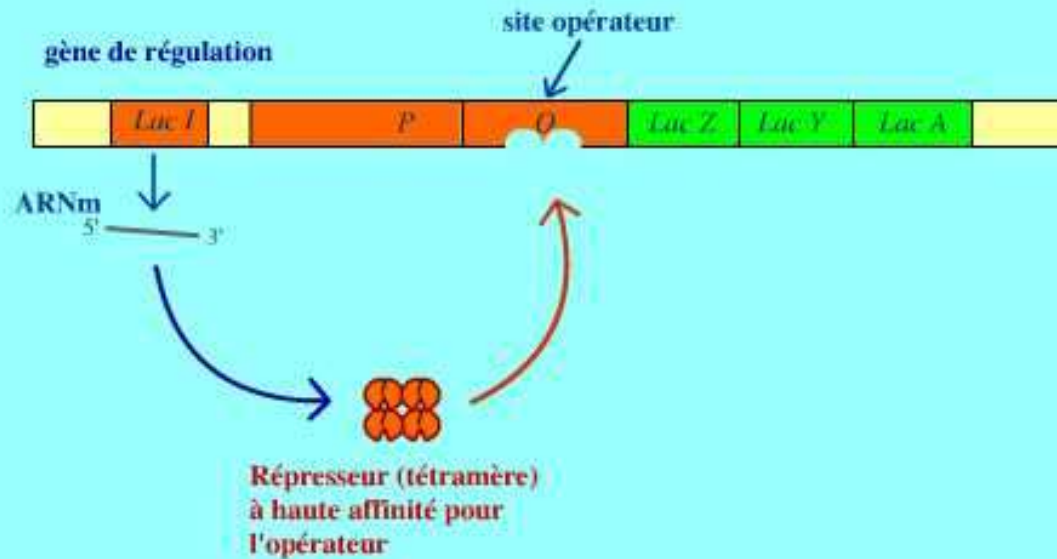
- Introduction
- **Opéron lactose**
 - Aperçu
 - Catabolisme
 - ✓ Organisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion

Synthèse du répresseur



Régulation de l'opéron lactose

Synthèse du répresseur



Plan

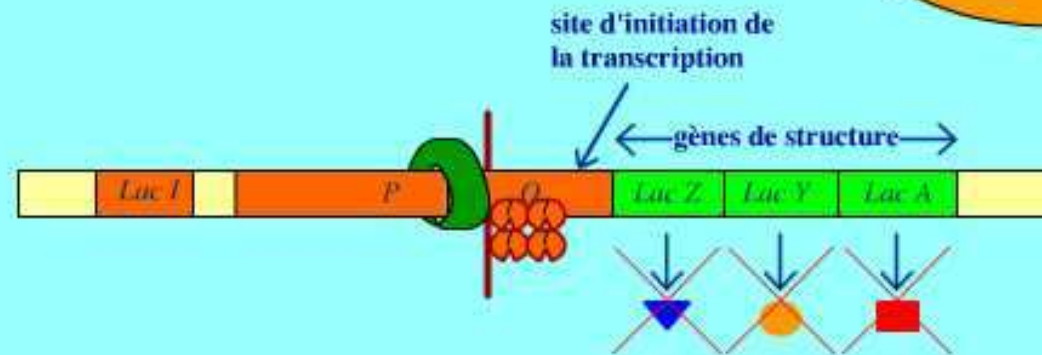
- Introduction
- **Opéron lactose**
 - Aperçu
 - Catabolisme
 - Organisation
 - ✓ **Répresseur**
 - Inhibition
 - Expression
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion



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

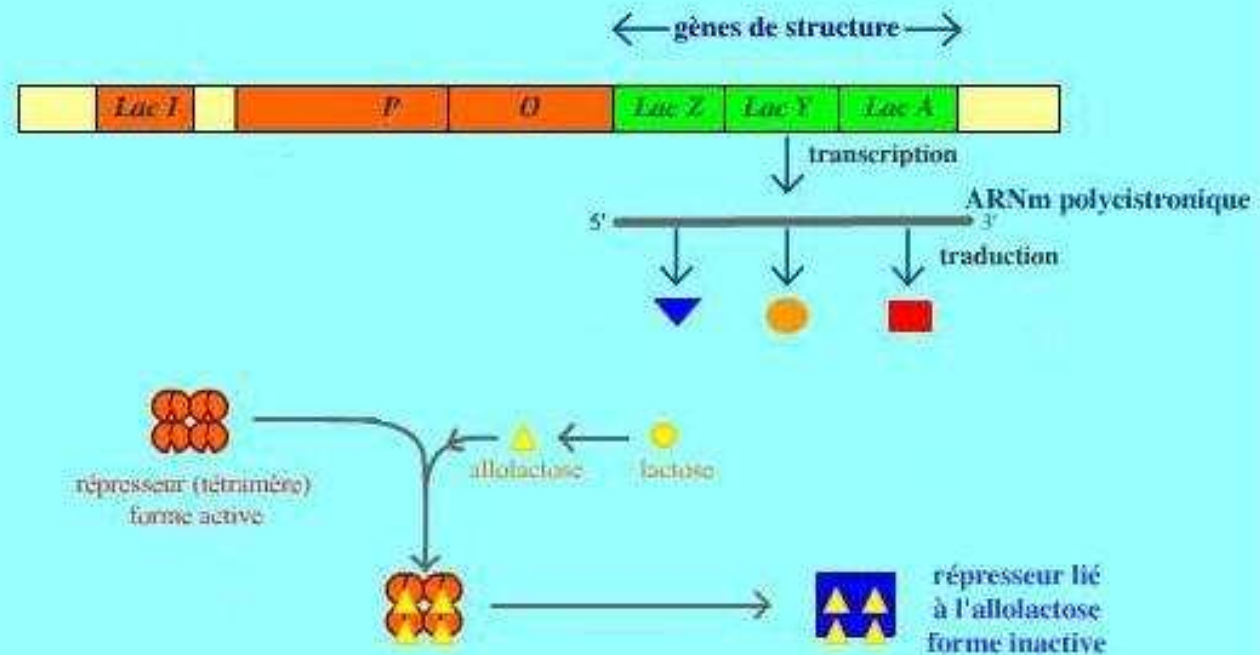
- Introduction
- **Opéron lactose**
 - Aperçu
 - Catabolisme
 - Organisation
 - Répresseur
 - ✓ *Inhibition*
 - Expression
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion



Expression de l'opéron

Régulation de l'opéron lactose

En présence de lactose



Plan

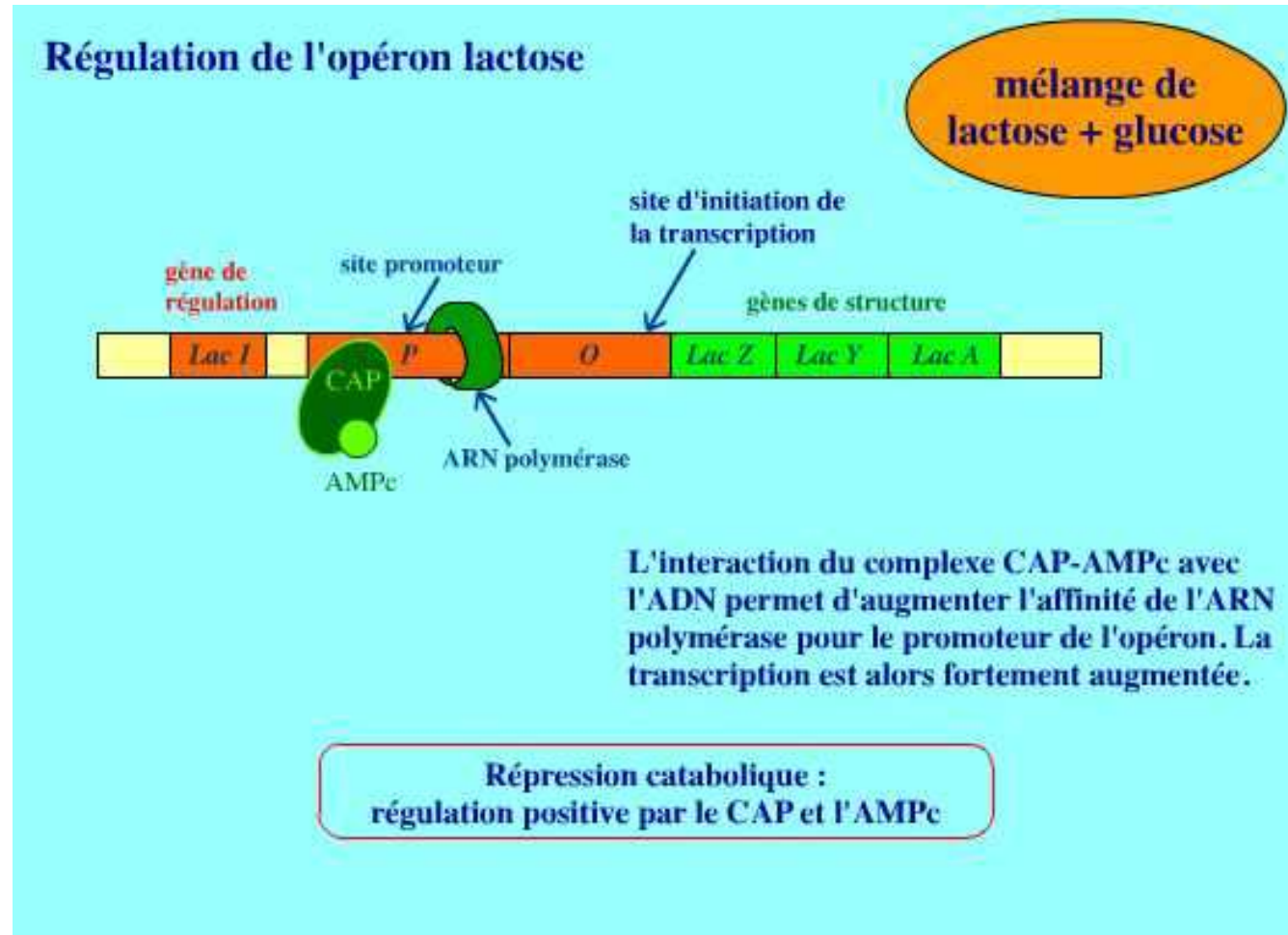
- Introduction
- **Opéron lactose**
 - Aperçu
 - Catabolisme
 - Organisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - ✓ *Expression*
 - Régulation
- Biologie formelle
- Conclusion



Régulation positive

Plan

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





Plan

- Introduction
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - β galactosidase
 - Inducteur
 - Perméase
 - Dégradation
- Conclusion

Biologie formelle



Notre langage : κ -calcul

La syntaxe :

● 3 ensembles de noms distincts

● 3 niveaux hierarchiques :

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
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - ✓ κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - β galactosidase
 - Inducteur
 - Perméase
 - Dégradation
- Conclusion



Modélisation des éléments

Plan

- Introduction
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - ✓ *Modélisation*
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - β galactosidase
 - Inducteur
 - Perméase
 - Dégradation
- 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 la partie de l'ADN codant pour le répresseur

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

Transcription et traduction du gène

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

Plan

- Introduction
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - ✓ *Répresseur*
 - Inhibition
 - Expression
 - β galactosidase
 - Inducteur
 - Perméase
 - Dégradation
- Conclusion



Mécanisme de régulation négative

Formation du complexe polymérase inhibiteur

$\text{REP}(\text{rep}_1, \text{rep}_2), \text{REP}(\text{rep}_1, \text{rep}_2), \text{REP}(\text{rep}_1, \text{rep}_2), \text{REP}(\text{rep}_1, \text{rep}_2)$

↓

(xyzw)

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

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

Fixation du répresseur sur le site opérateur de l'ADN

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

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

$\text{ADN}(\text{op})$

↓

(u)

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

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

$\text{ADN}(\text{op}^u)$

Plan

- Introduction
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - ✓ *Inhibition*
 - Expression
 - β galactosidase
 - Inducteur
 - Perméase
 - Dégradation
- 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
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - ✓ *Expression*
 - β galactosidase
 - Inducteur
 - Perméase
 - Dégradation
- Conclusion



Rôle de la β galactosidase

Fixation de la β -galactosidase sur le lactose

$\mathbf{Gal}(\text{glu}^x), \mathbf{Glu}(\text{gal}^x, \beta\text{gal}, \overline{\text{alac}}), \beta\mathbf{GAL}(\text{glu}) \rightarrow$

$(y)(\mathbf{Gal}(\text{glu}^x), \mathbf{Glu}(\text{gal}^x, \beta\text{gal}^y, \overline{\text{alac}}), \beta\mathbf{GAL}(\text{glu}^y))$

Deux possibilités d'actions (choix non déterministe)

● Glycolyse du lactose :

$(xy)(\mathbf{Gal}(\text{glu}^x), \mathbf{Glu}(\text{gal}^x, \beta\text{gal}^y), \beta\mathbf{GAL}(\text{glu}^y)) \rightarrow$

$\mathbf{Gal}(\text{glu}), \mathbf{Glu}(\text{gal}, \beta\text{gal}), \beta\mathbf{GAL}(\text{glu})$

● Formation de l'isomère allolactose :

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

$\mathbf{Gal}(\text{glu}^x), \mathbf{Glu}(\text{gal}^x, \beta\text{gal}, \text{alac}), \beta\mathbf{GAL}(\text{glu})$

Plan

- Introduction
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - ✓ β galactosidase
 - Inducteur
 - Perméase
 - Dégradation
- 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

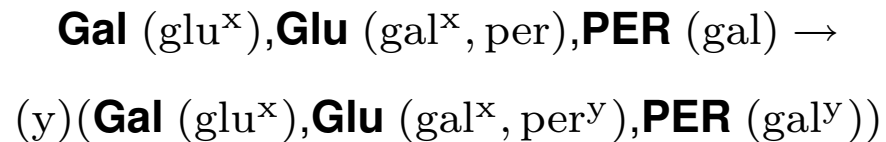
- Introduction
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - β galactosidase
 - ✓ *Inducteur*
 - Perméase
 - Dégradation
- Conclusion



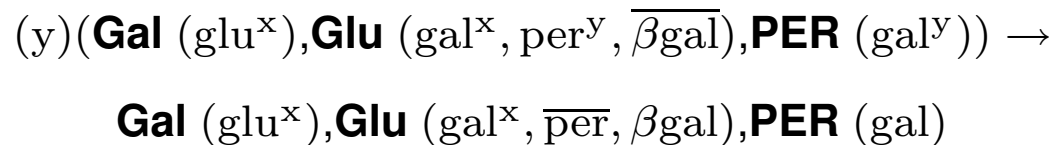
Rôle de la lactose perméase

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

Fixation de la perméase sur le lactose



Activation du complexe



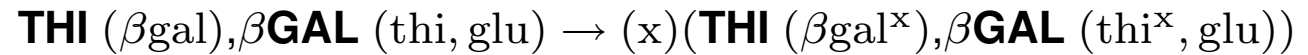
Plan

- Introduction
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - β galactosidase
 - Inducteur
 - ✓ *Perméase*
 - Dégradation
- Conclusion

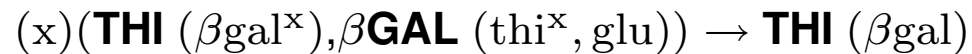


Thiogalactoside transacétylase

La Thiogalactoside se fixe sur la β galactosidase



Dégradation de l'enzyme



Plan

- Introduction
- Opéron lactose
- **Biologie formelle**
 - κ -calcul
 - Modélisation
 - Répresseur
 - Inhibition
 - Expression
 - β galactosidase
 - Inducteur
 - Perméase
 - ✓ *Dégradation*
- Conclusion



Plan

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

Conclusion



Qu'est-ce qu'on a gagné ?

- Objet décrit en langage naturel → Objet formel

Plan

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