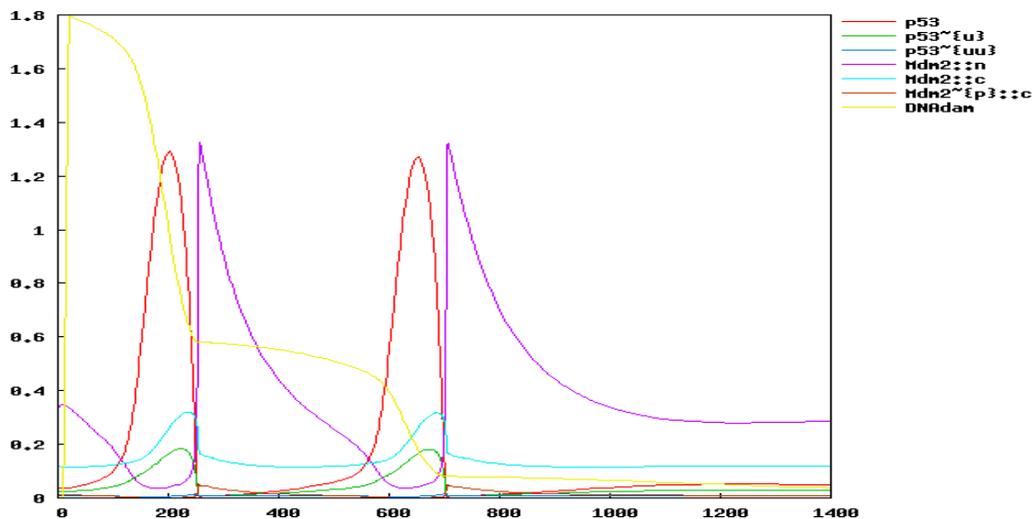


Partie “Modélisation de la régulation de la protéine éliminatrice de tumeur p53”

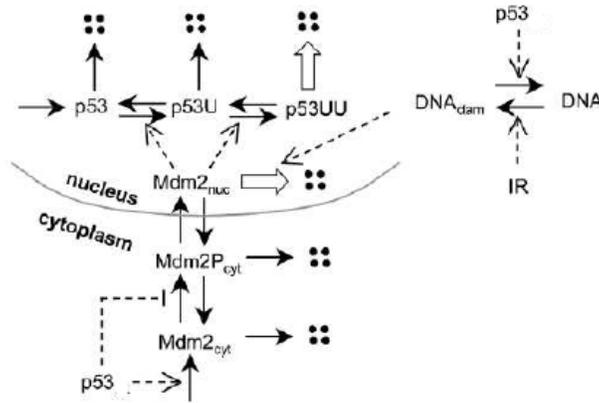
Cours C2-19, MPRI Examen partiel, 17 novembre 2008

La protéine p53 joue un rôle central dans la suppression des tumeurs chez l’homme. Lorsque l’ADN est endommagé, par exemple sous l’effet de radiations ionisantes, la protéine p53 est activée et participe à trois mécanismes de maintien de l’intégrité du génome: le blocage du cycle cellulaire en empêchant les passages en phase S de répllication de l’ADN et M de mitose; la réparation de l’ADN; l’entrée en apoptose (mort de la cellule) si l’ADN n’est pas réparé.

Il a été montré expérimentalement sur des cellules individuelles que p53, et son régulateur négatif Mdm2, pouvaient manifester des oscillations amorties, ou d’amplitude constante sur plusieurs dizaines d’heures, en réponse à un endommagement de l’ADN. On cherche donc à construire un modèle de régulation de p53 permettant de reproduire ce type de comportement, tel que figuré ci-dessous:



On sait que dans le noyau, Mdm2 active l’ubiquitination de p53, qui sous la forme doublement ubiquitinée se dégrade rapidement. L’endommagement de l’ADN active la dégradation de Mdm2, tandis que p53 active la réparation de l’ADN. Dans le cytoplasme, p53 active la synthèse de Mdm2 et inhibe sa phosphorylation qui est nécessaire à l’entrée de Mdm2 dans le noyau. Le schéma ci-dessous résume ces interactions (les flèches pleines représentent des réactions, les dégradations sont notées avec quatre points, les flèches pointillées représentent les activations et inhibitions de réactions, l’ADN est modélisé par deux variables représentant les parties endommagées et non endommagées):



1. **Transcrire le diagramme d'interaction en règles BIOCHAM** de réaction et de transport, en prenant comme expressions cinétiques des lois d'action de masse paramétrées par les constantes de réaction. Les activateurs de réactions seront considérés comme des catalyseurs dans les règles. L'inhibition par p53 de la phosphorylation de Mdm2 sera représentée dans l'expression cinétique de la règle par une division par $1 + [p53]$. Pour simplifier on ne considèrera pas le transport de p53 entre le noyau et le cytoplasme. Les deux lieux seront distingués pour Mdm2 seulement, en considérant deux variables Mdm2::noyau et Mdm2::cytoplasme.
2. **Dans la sémantique booléenne des règles** et pour l'état initial formé de la présence de p53 et de l'ADN uniquement, donner (sans justification) la **valeur de vérité des formules CTL** suivantes:
 - (a) **EF** Mdm2cytoplasme
 - (b) **EF** Mdm2noyau
 - (c) **E**(\neg Mdm2cytoplasme **U** Mdm2noyau)
3. **Ecrire le système d'équations différentielles ordinaires** associé aux règles.
4. **Formaliser par une formule de logique temporelle LTL(R)** la propriété suivante: Si la valeur d'ADN endommagé est supérieure à 0,4 alors la concentration de p53 finit par dépasser la valeur 1,2 puis retombe en dessous de 0,1 avec une concentration de Mdm2 supérieure à 1,2.
5. **Suggérer une modification des paramètres** produisant la figure ci-dessous de façon à se rapprocher de la figure précédente.

