# Contrôle de rythme dans un modèle du cycle de la protéine *per* chez la Drosophile

Béatrice LAROCHE, Daniel CLAUDE, Jean CLAIRAMBAULT

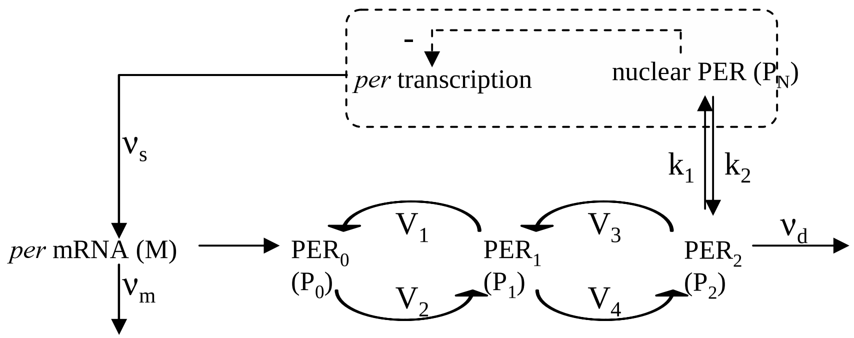
Université Paris Sud-L2S
SUPELEC, Plateau du Moulon
3 rue Joliot-Curie
91190 Gif sur Yvette

INRIA Rocquencourt
BP105
78153 LE CHESNAY CEDEX

EPI 0118 INSERM
"Chronothérapeutique des Cancers"
Hôpital Paul Brousse
14 avenue P.V. Couturier
94807 Villejuif Cedex (France)

# MODELE DE SYNTHESE DE LA PROTEINE *per* CHEZ LA DROSOPHILE

*(d'après A. Goldbeter, Biochemical Oscillations and Cellular Rhythms)*



# SYNTHESE DE LA PROTEINE *per* CHEZ LA DROSOPHILE
# MODELE MATHEMATIQUE

*(d'après A. Goldbeter, Biochemical Oscillations and Cellular Rhythms)*

$M$= quantité d'ARN messager,

$P_N, P_2, P_1, P_0$= quantités de protéines PER nucléaire, di-,mono-,

et non-phosphorylés.

$$\dot{M} = v_s \frac{K_I^n}{K_I^n + P_N^n} - v_m \frac{M}{K_m + M}$$

$$\dot{P}_0 = k_s M - V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} + V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1}$$

$$\dot{P}_1 = V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} - V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} - V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} + V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2}$$

$$\dot{P}_2 = V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2}$$

$$\dot{P}_N = k_1 P_2 - k_2 P_N$$

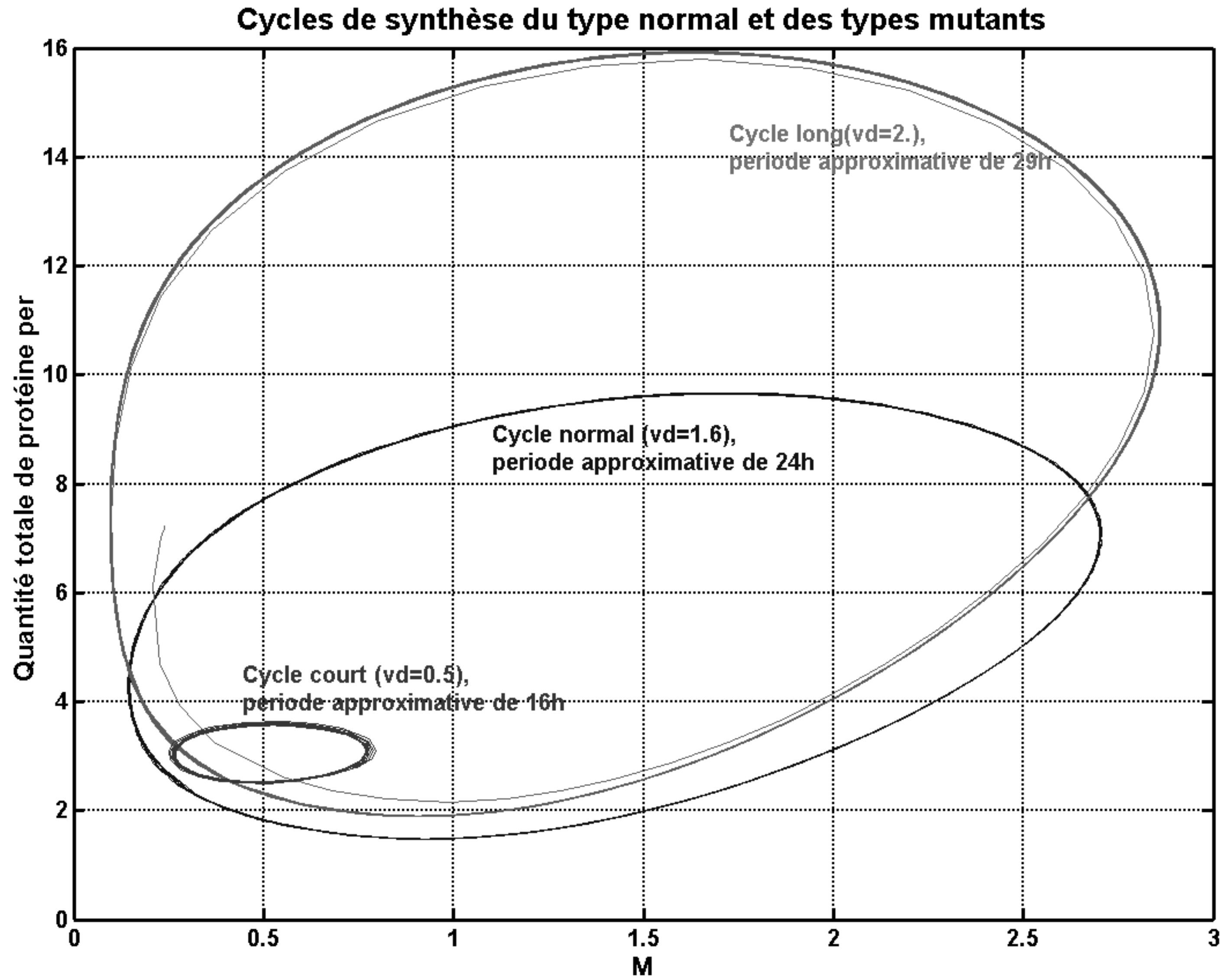
# VALEURS NUMERIQUES NOMINALES DES PARAMETRES DU MODELE

Différentes valeurs de $v_d$ = mutations,

$v_d = 1.6$ (cycle normal), 0.5 (cycle court) ou 2. (cycle long)

Commande= $k_s\ (t)$, valeur nominale $k_s$ =0.78

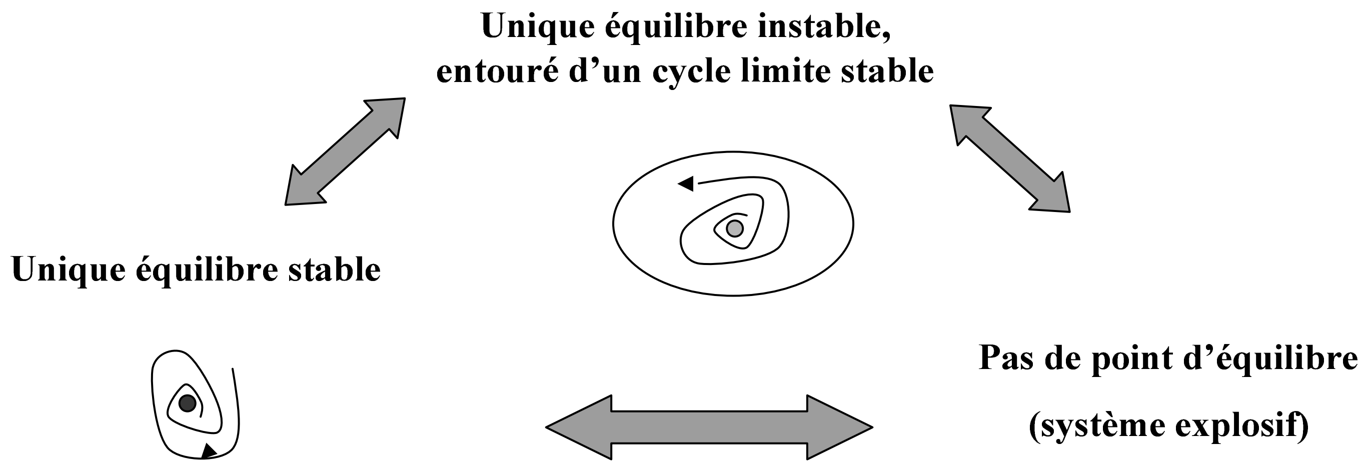
| | | | |
|---|---|---|---|
| $v_m = 0.65\,\mu M.h^{-1}$ | $v_s = 0.76\,\mu M.h^{-1}$ | $k_1 = 1.9h^{-1}$ | $k_2 = 1.3h^{-1}$ |
| $K_I = 1\,\mu M$ | $n = 4$ | $K_m = 0.5\,\mu M$ | $K_d = 0.2\,\mu M$ |
| $K_1 = 2\,\mu M$ | $K_2 = 2\,\mu M$ | $K_3 = 2\,\mu M$ | $K_4 = 2\,\mu M$ |
| $V_1 = 3.2\,\mu M.h^{-1}$ | $V_2 = 1.58\,\mu M.h^{-1}$ | $V_3 = 5\,\mu M.h^{-1}$ | $V_4 = 2.5\,\mu M.h^{-1}$ |


Cycles de synthèse du type normal et des types mutants
Quantité totale de protéine per
M
Cycle long(vd=2.),
periode approximative de 29h
Cycle normal (vd=1.6),
periode approximative de 24h
Cycle court (vd=0.5),
periode approximative de 16h
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
0
2
4
6
8
10
12
14
16

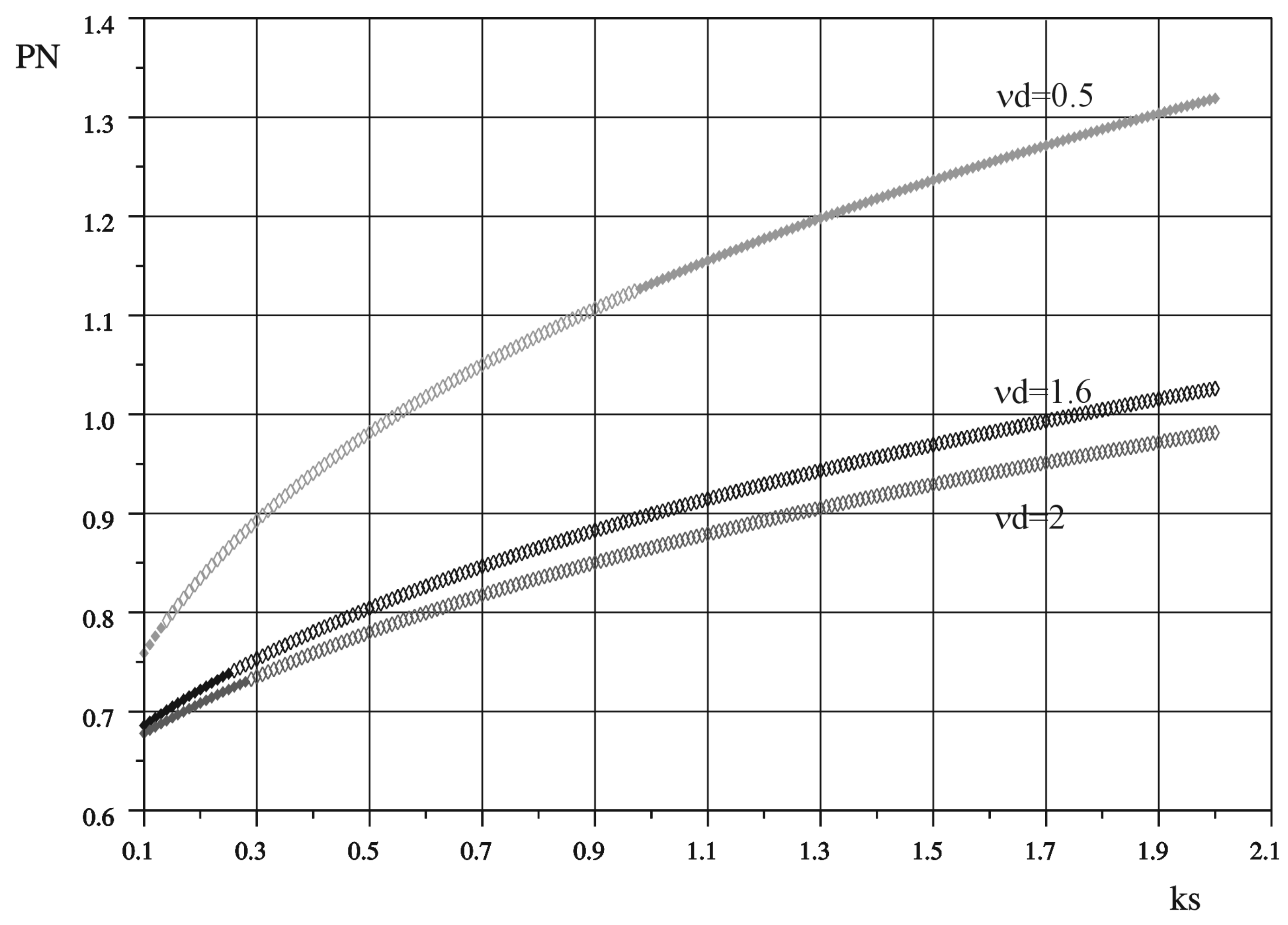
# ROBUSTESSE DU MODELE

• paramètres et commande du modèle >0, état initial>0 $\Rightarrow$ l'état reste positif à tout instant

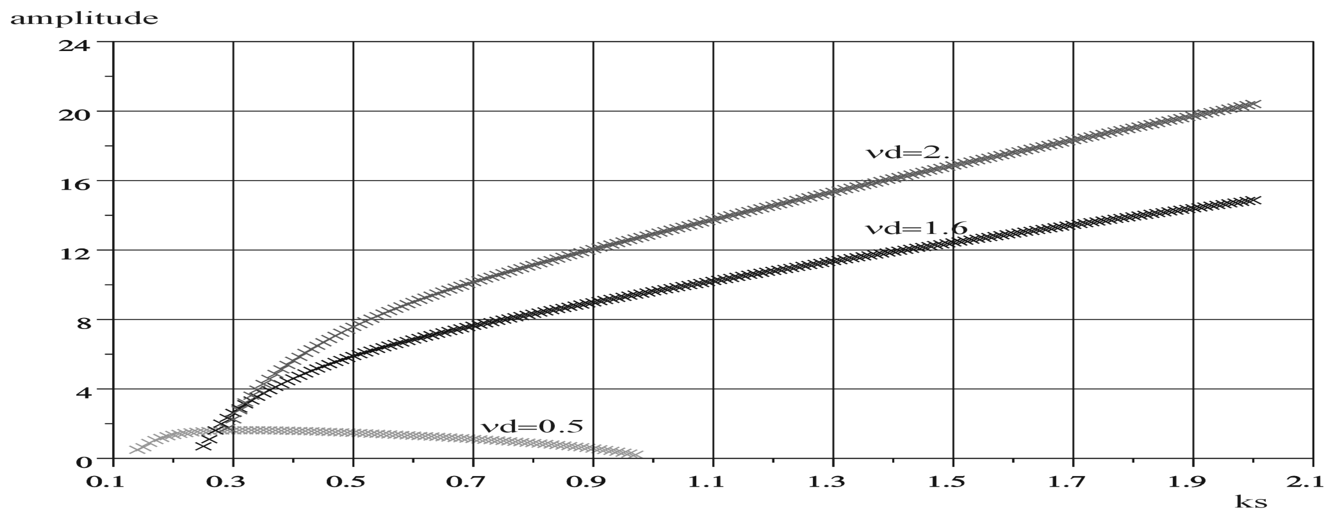
• quelles que soient les valeurs >0 des paramètres, toujours la même structure d'équilibre:

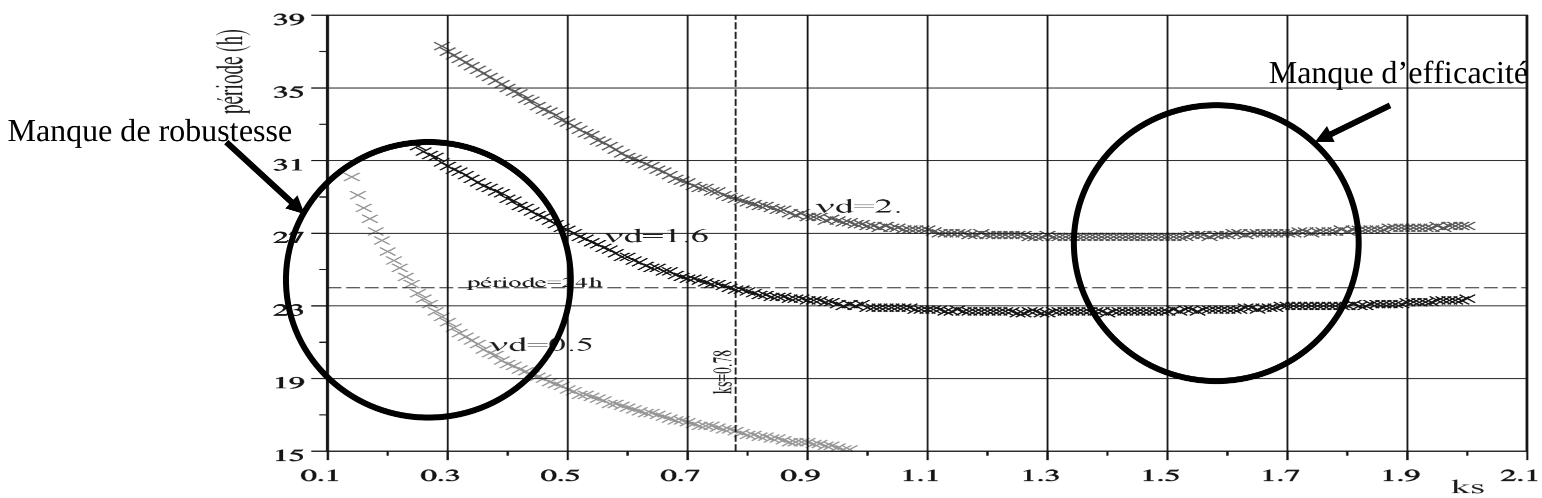


# CONTRÔLE DU RYTHME PAR $k_s$ CONSTANT



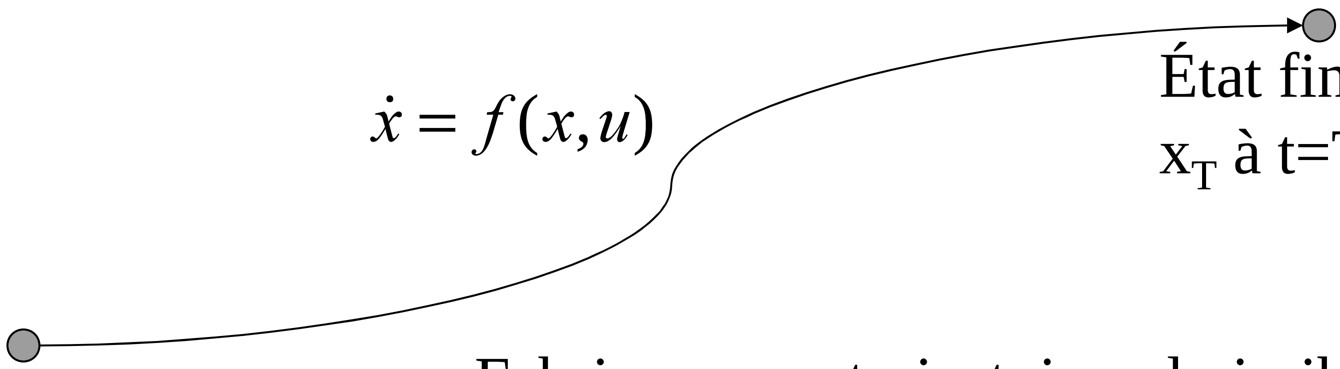
# CONTRÔLE DU RYTHME PAR $k_s$ CONSTANT



# PLANIFICATION DE TRAJECTOIRES

$$\dot{x} = f(x,u)$$



État final
$x_T$ à t=T

État $x_0$ ou cycle
limite initial
à t = 0

Fabriquer une trajectoire admissible ( x(t), u(t) ) du système , où $0 \le t \le T$, qui raccorde l'état initial à l'état final.

# PLANIFICATION PAR PLATITUDE

Système dynamique plat = trajectoires paramétrées par une fonction y(t) et ses dérivées.

Dans notre cas: y(t)=M(t)

$$\dot{M} = v_s \frac{K_l^n}{K_l^n + P_N^n} - v_m \frac{M}{K_m + M}$$

$$\dot{P}_0 = k_s M - V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} + V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1}$$

$$\dot{P}_1 = V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} - V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} - V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} + V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2}$$

$$\dot{P}_2 = V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2}$$

$$\dot{P}_N = k_1 P_2 - k_2 P_N$$

$$P_N = \sqrt[n]{\frac{v_s K_l^n}{\left(\dot{M} + v_m \frac{M}{K_m + M}\right)} - K_l^n}$$

$$k_s = f(M, P_0, P_1, P_2)$$

$$P_0 = f_0(P_1, P_2)$$

$$P_1 = f_1(P_2, P_N, v_d)$$

$$P_2 = \frac{\dot{P}_N + k_2 P_N}{k_1}$$

**M périodique $\Rightarrow$ toutes les variables périodiques, de même période**

# CONSTRUCTION DE LA COMMANDE $k_s$ POUR LA MUTANTE A PERIODE COURTE

*Md*= *M* désiré (*M* obtenu sur le cycle normal, $\nu_d$=1.6), périodique de période 24H environ.

$$P_N = \sqrt[n]{\frac{v_s K_l^n}{\left(\dot{M}d + v_m \frac{Md}{K_m + Md}\right)} - K_l^n} \quad , P_2 = \frac{\dot{P}_N + k_2 P_N}{k_1} \quad , P_1 = f_1(P_2, P_N, 0.5) \quad , P_0 = f_0(P_1, P_2)$$

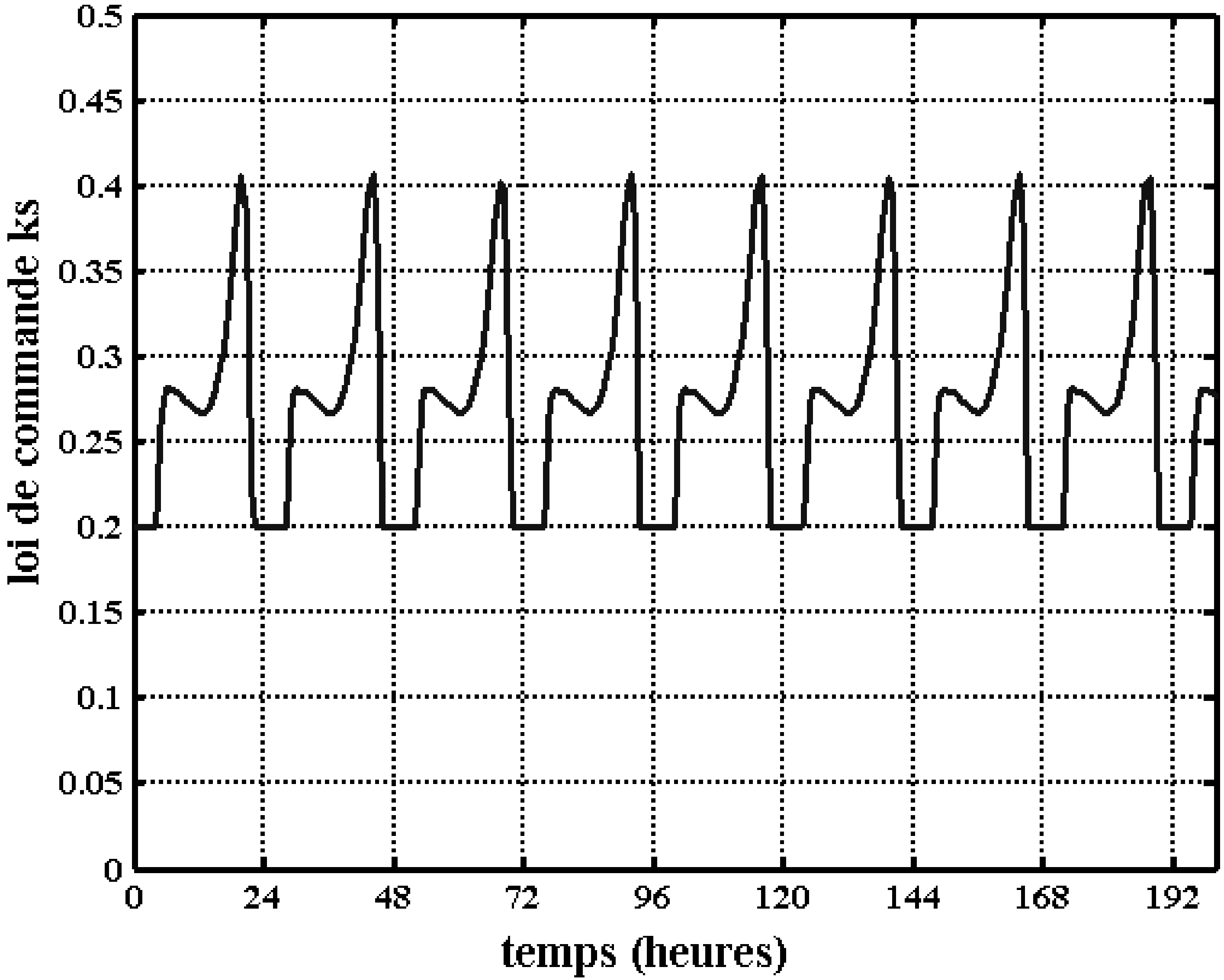
$$k_s = f(M, P_0, P_1, P_2)$$

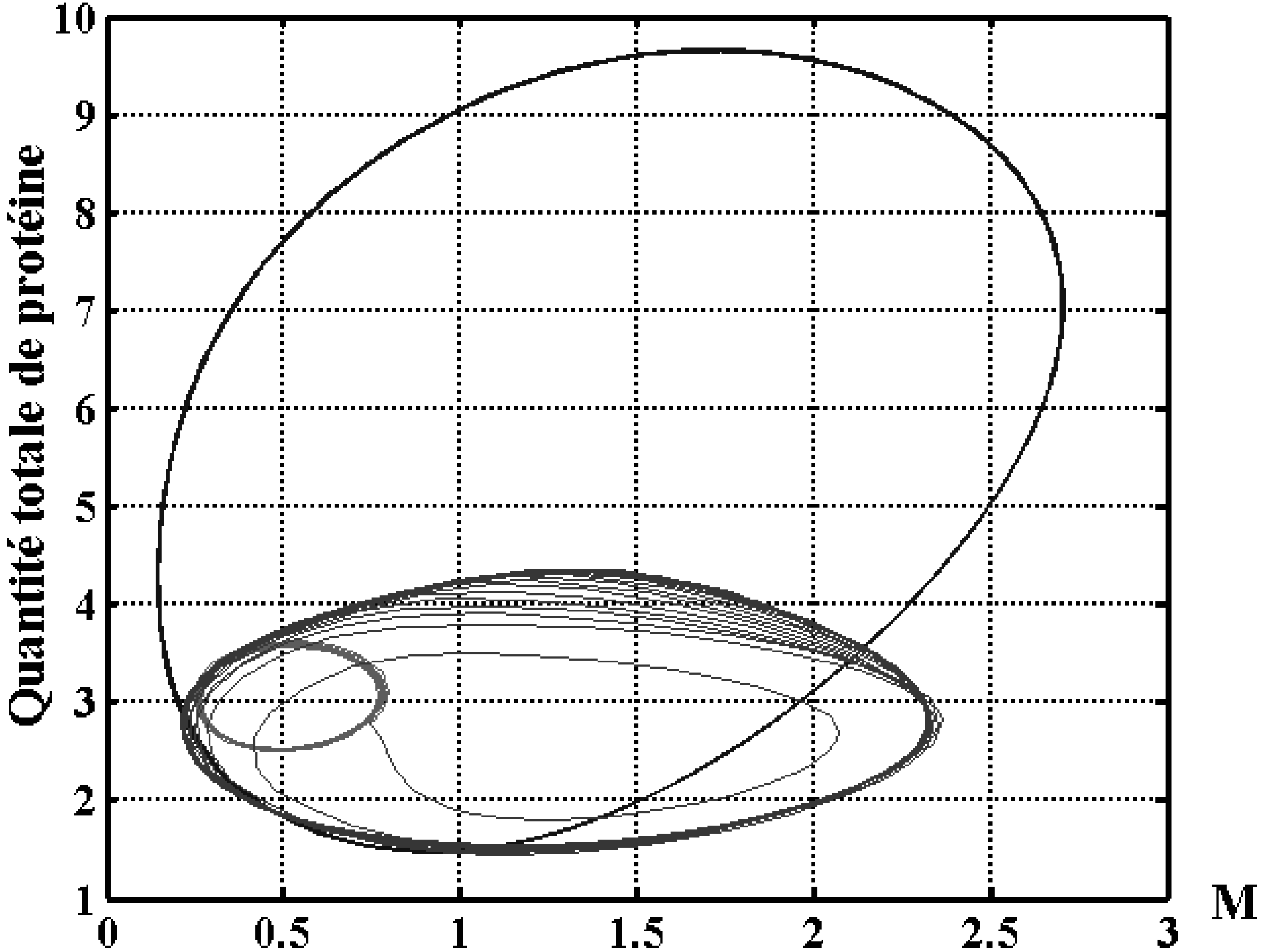
• loi $k_s$ périodique, mais qui passe (sur de courtes plages) par des valeurs négatives!

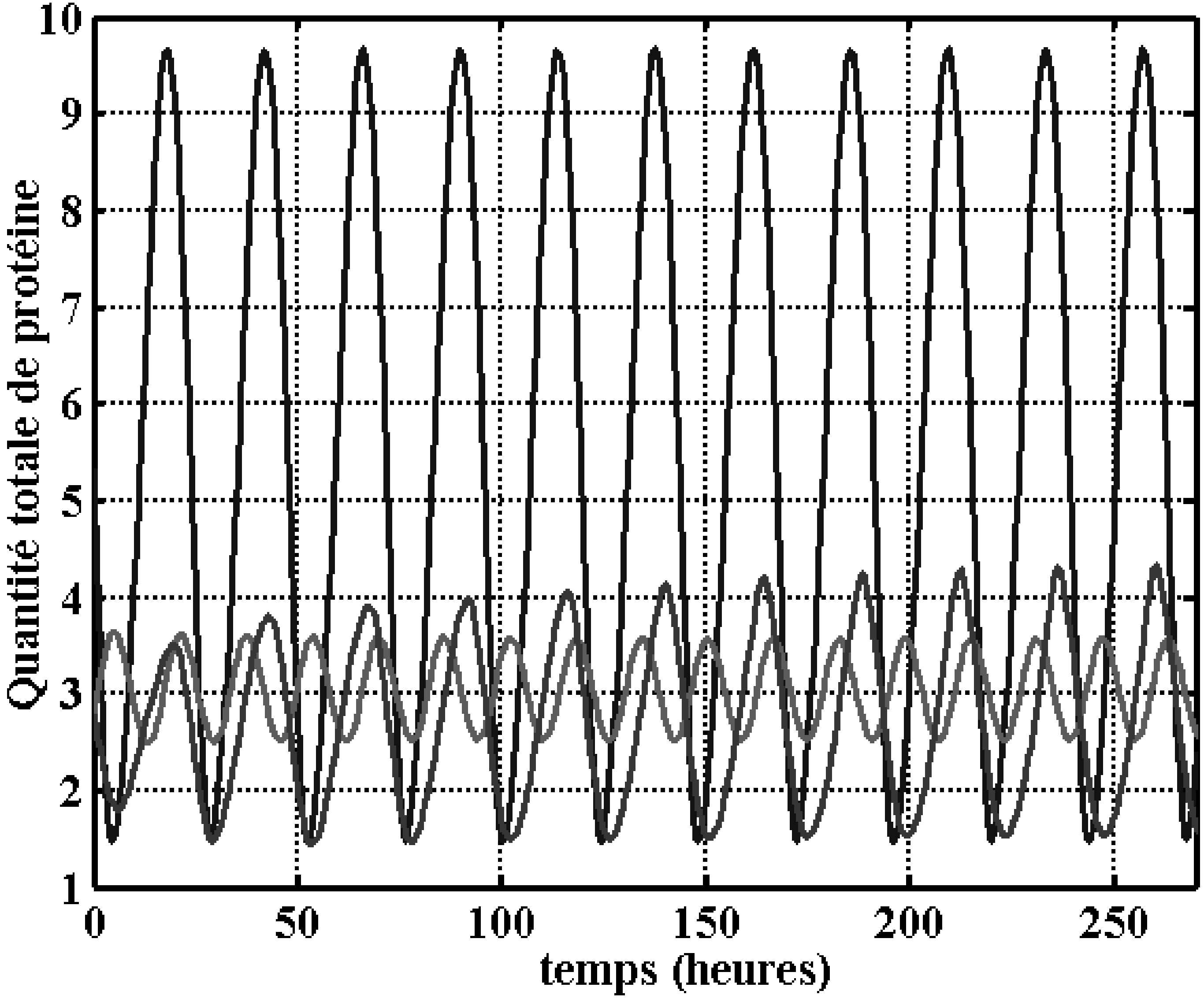
• on remplace ces valeurs négatives par de faibles valeurs positives:

Loi $k_s$’ périodique, positive, proche de $k_s$ qui aboutit au résultat recherché.

## COMMANDE ks POUR LA MUTANTE A PERIODE COURTE




Quantité totale de protéine
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
M


10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
50
100
150
200
250
Quantité totale de protéine
temps (heures)