

Petite Classe n° 7
Vendredi 4 Novembre 2016
Chimiotaxie bactérienne

1 Régulation, robustesse et adaptation

Le but est d'étudier deux modèles permettant de comprendre les mécanismes d'adaptation dans la réponse chimiotactique d'E.Coli et d'analyser la robustesse de cette réponse, c'est à dire sa sensibilité aux paramètres du système.

1.1 Modèle dit de "fine-tuning"

On considère un modèle simple où le complexe récepteur-CheW-CheA, noté X , peut être méthylé sous l'action de CheR. On note alors le complexe X_m et on ignore le nombre précis de sites de méthylation. Seuls les récepteurs méthylés sont actifs, avec une activité notée a_0 par récepteur. C'est la valeur de l'activité totale qui détermine la dynamique de rotation du moteur par une relation qui n'est pas décrite ici.

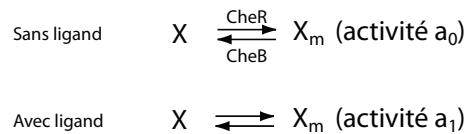


FIGURE 1 – Schéma des modifications chimiques de X .

Pour décrire la dynamique de (dé)méthylation, on modélise les réactions de la manière suivante. L'enzyme de méthylation CheR fonctionne à saturation, c'est à dire avec une cinétique qui ne dépend pas de la concentration du substrat, avec un taux V_R . A l'opposé, l'enzyme de déméthylation CheB suit une cinétique de Michaelis-Menten avec une vitesse V_B et une constante de réaction K .

1. Calculer la concentration à l'état stationnaire du complexe méthyle X_m et en déduire l'activité A_0 des récepteurs.
2. On suppose qu'on ajoute maintenant une concentration uniforme saturante de ligands attracteurs. L'attractant a pour effet de faire chuter l'activité des récepteurs méthylés à la valeur $a_1 \ll a_0$. La vitesse de réaction de méthylation est également réduite à V'_B . Ecrire l'activité des récepteurs à l'état stationnaire et tracer qualitativement l'évolution de l'activité au cours du temps.
3. Ecrire la condition d'adaptation.
4. Pour illustrer les liens entre les paramètres biochimiques, on utilise les valeurs suivantes (avec des unités arbitraires) : l'activité a_0 est égale à 10 et l'activité a_1 vaut 1. On choisit $K = 1$, $V_R[\text{CheR}] = 1$ et $V_B[\text{CheB}] = 2$. Calculer la valeur de $V'_B[\text{CheB}]$ pour avoir adaptation exacte.
5. On suppose que la concentration de CheR est réduite de 20%. Calculer l'effet sur l'activité totale à l'état stationnaire des récepteurs avant et après ajout de ligands.
6. Expliquer pour ce modèle d'adaptation porte le nom de "fine-tuning".

1.2 Modèle "robuste" d'adaptation

On considère maintenant un modèle différent dans lequel le récepteur a un seul site de méthylation. Le récepteur déméthylé X est inactif tandis que le récepteur méthylé existe dans un état inactif X_m et dans un état actif X_m^* . Le modèle est basé sur deux éléments clés : (i) CheR travaille à saturation, (ii) CheB peut seulement déméthylé les récepteurs actifs X_m^* .

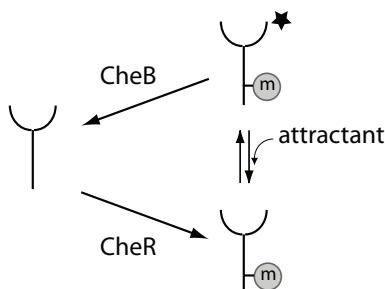


FIGURE 2 – *Modèle robuste d'adaptation.*

1. Ecrire l'équation d'évolution de la concentration de récepteurs méthylés (actifs et inactifs).
2. En déduire la valeur de $[X_m^*]$ à l'état stationnaire.
3. Lorsqu'on ajoute du ligand, cela déplace la population des récepteurs méthylés vers l'état inactif. Montrer que dans ce mécanisme il y a adaptation exacte.
4. Pour mieux comprendre la cause de l'adaptation exacte, on simplifie le modèle et on considère que la réaction de déméthylation (via CheB) est une réaction du premier ordre (et non plus une cinétique de Michaelis-Menten). On assimile la grandeur $[X_m^*]$ à l'activité A des récepteurs. Ecrire l'équation d'évolution de $[X_m^{\text{tot}}] = [X_m] + A$ en fonction de A et de A^{st} la valeur à l'état stationnaire.
5. Interpréter cette équation.
6. Ecrire les équations qui contrôlent la dynamique de A (on pourra introduire les taux de transition des réactions qui couplent X_m à X_m^* et qui dépendent du ligand). Montrer qu'elles peuvent s'écrire :

$$\frac{dA}{dt} = aX_m^* - bA$$

$$\frac{dX_m^*}{dt} = -K(A - A^{\text{st}})$$

où a et b sont des coefficients que l'on précisera. Donner une interprétation de ces équations en terme de théorie du contrôle.

7. Pour tester la robustesse des mécanismes d'adaptation, on fait des expériences sur la cinétique et l'amplitude de la réponse en fonction de la concentration de CheR (contrôlée via un promoteur inductible). Commentez les résultats de la figure 3 et indiquez les grandeurs qui sont robustes et celles qui sont "fine-tuned".

2 Transition allostérique

On considère une molécule qui possède n sites de liaisons pour des ligands. En absence de ligands, l'énergie de la molécule est E_1 . On fait l'hypothèse que lorsque m ligands sont liés, l'énergie est réduite de mE_1 . On note $\mu = kT \log(c/c_0)$ le potentiel chimique des ligands en solution (c_0 est une concentration de référence).

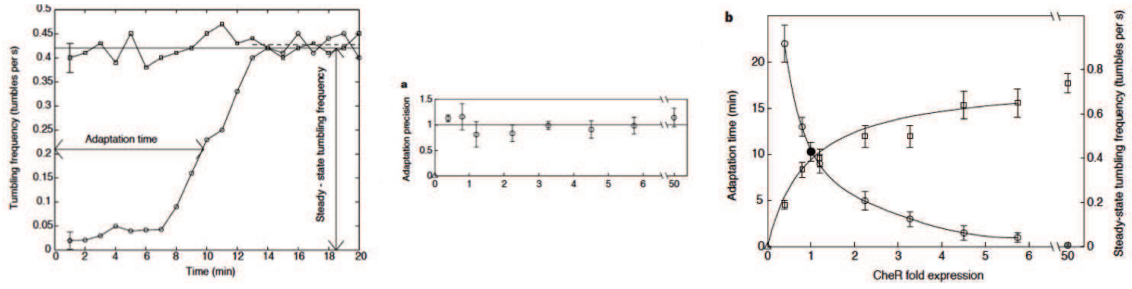


FIGURE 3 – *Etude expérimentale de la robustesse de la réponse de la bactérie.* A) *Evolution temporelle de la durée des "runs" après stimulation par une concentration uniforme à $t = 0$. Les données \diamond correspondent à une situation sans stimulation.* B) *Précision de l'adaptation en fonction de la concentration de CheR.* C) *Cinétique d'adaptation en fonction de la concentration de CheR.*

1. Calculer la fonction de partition grand-canonique Z_G et montrer qu'elle peut s'écrire :

$$Z_G = e^{-\beta E_1} \left(1 + \frac{c}{K_1} \right)^n$$

où $K_1 = c_0 e^{-\beta F_1}$ ($\beta = 1/kT$).

2. On considère maintenant que la molécule existe dans deux état d'énergie E_1 et E_2 dans lesquels l'effet de la liaison d'un ligand est d'abaisser l'énergie de F_1 et F_2 . Ecrire la fonction de partition grand-canonique du système.
3. En déduire la probabilité P_1 d'être dans l'état 1 et montrer qu'elle peut s'écrire :

$$P_1 = \frac{1}{1 + \exp(\theta - g(c))}$$

où $\theta = \beta(E_1 - E_2)$ et $g(c) = n \log \left(\frac{1+c/K_1}{1+c/K_2} \right)$.

4. Calculer P_1 dans la limite $K_1 \ll c \ll K_2$.