

Oscillations d'expression d'un gène auto-régulé : interaction d'un délai de transport avec la réponse transcriptionnelle

Jingkui Wang^{1,2}, Quentin Thommen^{1,2}, & Marc Lefranc^{1,2}

¹ Université Lille 1, Laboratoire de Physique des Lasers, Atomes, Molécules, UMR CNRS 8523, UFR de Physique, Cité Scientifique, F-59655 Villeneuve d'Ascq

² Université Lille 1, Institut de Recherche Interdisciplinaire, USR CNRS 3078, Cité Scientifique, F-59655 Villeneuve d'Ascq

marc.lefranc@univ-lille1.fr

Le rôle de la grande majorité des dizaines de milliers de gènes que porte une molécule d'ADN est d'initier les premières étapes d'une chaîne de réactions conduisant à la synthèse des protéines, plus précisément la « transcription » de la séquence génétique en une molécule d'ARN messager. L'activité d'un gène n'est en général pas constante dans le temps, mais varie en réponse à l'arrimage de protéines régulatrices en amont de la zone codante. Le fonctionnement cellulaire dans son ensemble repose en grande partie sur des réseaux de gènes, dont les activités se modulent réciproquement via les protéines qu'ils synthétisent, et un problème essentiel de la biologie moderne est de comprendre la dynamique de ces réseaux, qui présentent typiquement des comportements non linéaires tels que bistabilité ou oscillations.

La modélisation mathématique de réseaux génétiques suppose généralement que l'activité d'un gène réagit immédiatement aux variations de concentration de ses protéines régulatrices. Or, des expériences récentes ont montré l'existence d'une dynamique transcriptionnelle intrinsèque, à des échelles de temps comparables aux autres processus cellulaires [1]. Dans un travail récent, nous avons montré comment la prise en compte d'un temps de réponse fini pour le gène pouvait modifier la dynamique d'un petit circuit génétique, et en particulier induire des oscillations spontanées de l'activité d'un gène régulé par sa propre protéine [2], un circuit qui a été largement étudié théoriquement et expérimentalement [3,4,5].

Mais le délai d'activation du gène coexiste dans ce circuit avec plusieurs autres sources de délai (temps nécessaire à la transcription et à la traduction, délais de transport entre noyau et cytoplasme et réciproquement,...) qui peuvent être significativement plus grands que le temps de réponse génique. On pouvait donc craindre que l'effet de ce dernier soit masqué par les autres délais. Nous avons considéré une extension du modèle de [2], en rajoutant un délai de transport de la protéine entre le cytoplasme et le noyau. Nous avons pu obtenir un critère analytique pour le seuil d'instabilité des oscillations spontanées :

$$H_{\epsilon,\eta}(\Sigma, T) = \left[\frac{\epsilon^2 \Sigma^2}{4} T^2 + \left(\Sigma - \frac{1}{\Sigma} \right) T + 1 \right] + T \eta^2 \left(\frac{\epsilon^4 \Sigma^4 T^3 \eta^2 - 64 \Sigma - 32 \epsilon^2 \Sigma^2 T}{64(\Sigma T \eta^2 + 4)} - \frac{T}{4} \right) < 0 \quad (1)$$

où Σ et ϵ caractérisent les taux de dégradation de l'ARN et de la protéine, T est le délai total (temps de réponse plus délai de transport) et η quantifie l'asymétrie des deux délais ($\eta = 1$ quand ils sont égaux, $\eta = 0$ quand l'un des deux est nul). Cela nous a permis de montrer qu'un petit temps de réponse rajouté à un grand délai de transport peut toujours constituer un facteur déclenchant des oscillations.

Références

1. I. GOLDING, J. PAULSSON, S.M. ZAWILSKI, E.C. COX, *CELL* **123**, 1025-1036 (2005).
2. P.-E. MORANT, Q. THOMMEN, F. LEMAIRE, C. VANDERMOERE, B. PARENT AND M. LEFRANC, *Phys. Rev. Lett.* **102**, 183901 (2009).
3. J. S. GRIFFITH, Mathematics of cellular control processes I. Negative feedback to one gene, *J. Theor. Biol.* **20**, 202 (1968).
4. H. HIRATA *et al.*, Oscillatory expression of the bHLH factor Hes1 regulated by a negative feedback loop, *Science* **298**, 840 (2002).
5. M. H. JENSEN, K. SNEPPEN & G. TIANA, Sustained oscillations and time delays in gene expression of protein Hes1, *FEBS Lett.* **541**, 176 (2003).