

Dynamique du gène auto–reprimé avec mémoire transcriptionnelle

Jingkui Wang, Quentin Thommen, & Marc Lefranc

Université Lille 1, Laboratoire de Physique des Lasers, Atomes, Molécules, UMR CNRS 8523,
UFR de Physique, Cité Scientifique, F-59655 Villeneuve d'Ascq
`quentin.thommen@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]. Cette dynamique induit un temps de réponse génique fini, assimilable à une mémoire transcriptionnelle, qui est source d'instabilité dynamique. Mais il existe potentiellement de nombreuses autres sources de retards, comme par exemple le transport entre le cytoplasme et le noyau chez les eukaryotes, dont les temps caractéristiques peuvent être significativement plus grands que le temps de réponse génique et ainsi le masquer. L'étude analytique d'un circuit génétique déterministe élémentaire et biologiquement pertinent montre cependant la spécificité du temps de réponse génique quant à la stabilité dynamique : les différents retards ont une interaction plus complexe que leur simple sommation. Ainsi, un faible temps de réponse génique permet l'apparition d'oscillations spontanées de l'activité d'un gène régulé par sa propre protéine en présence d'un retard de transport bien plus grand.

Par ailleurs, la dynamique transcriptionnelle est pilotée par une variable binaire quantifiant l'état de la molécule unique d'ADN comme liée ou non-liée à une protéine du milieu. Cette variable binaire induit des fluctuations importantes qui, prises en compte dans une modélisation déterministe au premier ordre de fluctuation, influent en interagissant avec les non-linéarités pour modifier, et les points fixes du réseau génétique, et sa stabilité. Le gène auto–reprimé présente ainsi une résonance entre le temps de réponse génique et la durée de vie de la protéine, résonance caractérisée par une statistique sub-poissonienne de la distribution des pics de protéine au cours du temps (similaire au photon « anti–bunching »), que l'on peut interpréter comme un analogue de l'oscillation déterministe.

Le gène auto–reprimé, déjà largement étudié [2,3,4], semble être un modèle clef pour comprendre les interactions entre retards, non-linéarités et fluctuations stochastiques ainsi que leurs influences sur le comportement dynamique des réseaux génétiques.

Références

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