

Oscillateurs génétiques simples. Application à l’horloge circadienne d’une algue unicellulaire

Pierre-Emmanuel Morant¹, Constant Vandermoere¹, Quentin Thommen¹, Benjamin Parent², François Lemaire³, Florence Corellou⁴, Christian Schwartz⁴, François-Yves Bouget⁴, & Marc Lefranc¹

¹ Laboratoire PhLAM, UMR CNRS 8523, Université de Lille 1, F-59655 Villeneuve d’Ascq Cedex, France

² Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, UMR CNRS 8576, Université de Lille 1

³ Laboratoire d’Informatique Fondamentale de Lille, UMR CNRS 8022, Université de Lille 1

⁴ Laboratoire Modèles en Biologie Cellulaire et Evolutive, UMR CNRS-Paris 6 7628, Observatoire Océanologique de Banyuls sur mer, BP44, 66651 Banyuls sur Mer Cedex, France.

marc.lefranc@univ-lille1.fr

Les dizaines de milliers de gènes que porte la molécule d’ADN au coeur de chaque cellule contiennent l’information nécessaire à la synthèse des briques de la machinerie moléculaire de la Vie, les protéines. Cette synthèse s’effectue en deux étapes : “transcription” de la séquence codante en une molécule d’ARN messenger, puis “traduction” de cet ARN en une séquence d’acides aminés, c’est-à-dire une protéine. Or, les taux de production des ARN ne sont pas constants : l’activité des gènes est en effet régulée par des protéines produites par d’autres gènes, au travers de réseaux complexes. L’ensemble constitue donc un système dynamique fortement non linéaire, susceptible de présenter toute une gamme de comportements bien connus : bistabilité, mais aussi oscillations, comme par exemple celles intervenant dans la segmentation des somites lors de l’embryogénèse [1], ou dans les horloges circadiennes, qui voient de nombreuses grandeurs physiologiques varier sur une période de 24 heures, en réponse à l’alternance jour-nuit [2], mais qui persistent en éclairage constant.

L’oscillateur génétique le plus simple est a priori celui formé par un gène réprimé par la protéine qu’il produit, comme sans doute le gène *hes1* dans la segmentation des somites. Il s’agit d’un problème ancien [3], pour lequel il est admis qu’on ne peut observer des oscillations que si on introduit un terme explicite de délai dans les équations [4]. Nous avons revisité ce problème en considérant le taux de transcription comme une variable dynamique [5], contrairement aux études antérieures où il était censé réagir instantanément à la concentration en protéine. Nous avons montré que dans ces conditions, on peut toujours trouver une cinétique enzymatique de dégradation menant à des oscillations, et ceci quel que soit l’échelle de temps du processus de régulation et sans introduire aucun terme de retard. Cela montre la nécessité d’étudier soigneusement la dynamique de transcription et les mécanismes de dégradation.

Il se trouve qu’une généralisation naturelle du modèle précédent, constituée d’une boucle de deux gènes se régulant réciproquement, fournit un modèle minimal de l’horloge circadienne d’*Ostreococcus tauri*, une algue verte unicellulaire dont la physiologie et l’appareil génétique se caractérisent par une compacité extrême, mais qui présente néanmoins de nombreux points communs avec les végétaux supérieurs. Deux gènes, *TOC1* et *CCA1*, ont pour l’instant été identifiés comme faisant partie de l’horloge circadienne de cette algue, qui est étudiée par l’équipe de François-Yves Bouget à l’Observatoire Océanologique de Banyuls. Nous comparerons les prédictions du modèle de la boucle à deux gènes aux données expérimentales concernant les variations dans le temps des ARN et des protéines de l’horloge.

Références

1. H. HIRATA *et al.*, Oscillatory expression of the bHLH factor Hes1 regulated by a negative feedback loop, *Science* **298**, 840–843 (2002).
2. C. A. STRAYER & S. A. KAY, The ins and outs of circadian regulated gene expression, *Curr. Opin. Plant. Biol.* **2**, 114 (1999).
3. B. C. GOODWIN, Oscillatory behavior of enzymatic control processes, *Adv. Enzyme Regul.* **3**, 425-439 (1965).
4. M. H. JENSEN, K. SNEPPEN & G. TIANA, Sustained oscillations and time delays in gene expression of protein Hes1, *FEBS Lett.* **541**, 176-177 (2003).
5. P. FRANÇOIS & V. HAKIM, Core genetic module : the mixed feedback loop, *Phys. Rev. E* **72**, 031908 (2005).