

Oscillations induites par une dynamique transcriptionnelle lente dans l'expression d'un gène réprimé par sa propre protéine

P.-E. Morant¹, Q. Thommen¹, F. Lemaire², C. Vandermoere¹, B. Parent³, & M. Lefranc¹

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

² Laboratoire d'Informatique Fondamentale de Lille, UMR USTL/CNRS 8022, Université de Lille 1, F-59655 Villeneuve d'Ascq

³ Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, UMR USTL/CNRS 8576, Université de Lille 1, 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 messenger. 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.

Nous avons revisité la dynamique du plus simple des réseaux génétiques, constitué d'un gène unique réprimé par sa propre protéine. Largement étudié dans la littérature bio-mathématique [2], son intérêt a été récemment ravivé par l'hypothèse que Hes1, un des gènes de l'horloge somitique, serait auto-réprimé [1]. Il est généralement admis que ce circuit ne peut osciller que si on introduit une étape supplémentaire dans la boucle de rétroaction, ne serait-ce que sous la forme d'un délai explicite tenant compte par exemple du transport de la protéine du cytoplasme vers le noyau [3], ou alors que si les protéines ou l'ARN sont soumis à des mécanismes de dégradation fortement non linéaires [4].

Or, toutes les études théoriques précédentes ont supposé que le taux de transcription réagit instantanément à la concentration en protéine dans le voisinage de la zone régulatrice. Nous avons au contraire tenu compte d'une possible dynamique transcriptionnelle lente dans laquelle le taux de transcription ne répondrait que graduellement à une induction, en raison par exemple de phénomènes coopératifs. L'analyse d'un modèle minimal nous a permis de montrer analytiquement l'existence d'un phénomène de résonance tel que que les oscillations sont grandement favorisées dans ce système lorsque le temps de résidence de la protéine régulatrice est de l'ordre de grandeur de

$$t_c = \frac{1}{g^2} \sqrt{\frac{P_0}{\lambda_0 \beta_0}}, \quad (1)$$

où g est la fraction temporelle passée par le gène dans l'état actif, P_0 est le nombre de protéines pour lequel $g = 1/2$, λ_0 est le taux de production d'ARN, et β_0 le taux de production de protéine par molécule d'ARN. Nous avons pu confirmer la pertinence de cette analyse déterministe dans des simulations stochastiques.

Références

1. H. HIRATA *et al.*, Oscillatory expression of the bHLH factor Hes1 regulated by a negative feedback loop, *Science* **298**, 840 (2002).
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. J. J. TYSON, C. I. HONG, C. D. THRON AND B. NOVAK *Biophys. J.* **77**, 2411 (1999).