

Partie 2 (F. Fages) Modélisation de l'horloge circadienne

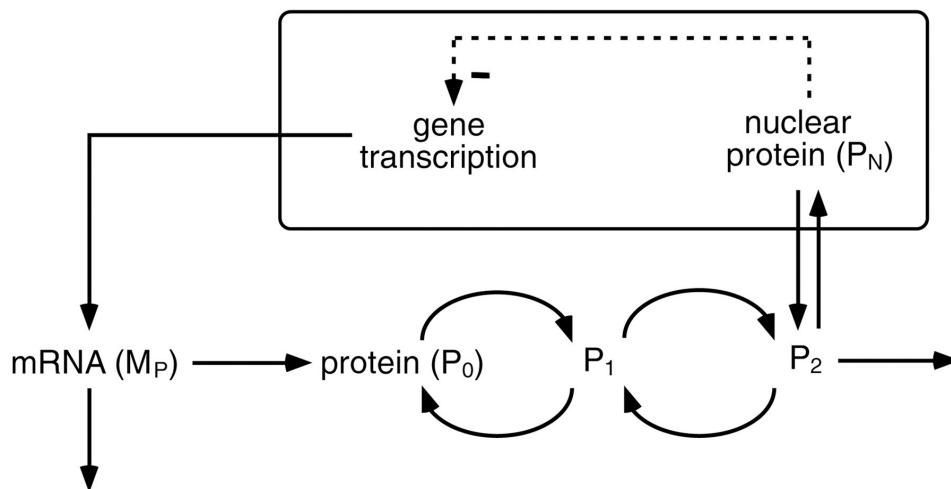
Sujet d'examen - Cours C2-19, MPRI

Total sur 16 points comptant pour un quart de la note de l'écrit

Examen final du 28 février 2011

Dans la plupart des organismes, chaque cellule possède une horloge interne qui est implémentée par un petit réseau oscillateur de gènes et de protéines. Chez les mammifères, une horloge centrale située dans les neurones de l'hypothalamus est entraînée suivant le rythme du jour et de la nuit par des facteurs extérieurs (lumière, température, activité sociale,...). Cette horloge centrale produit un signal hormonal, la mélatonine dite hormone du repos (la nuit chez l'homme, le jour chez la souris), qui va entraîner les horloges circadiennes des cellules de nombreux tissus du corps tout entier (moëlle osseuse, foie, muqueuse orale et intestine, peau, etc.). Dans chaque cellule, l'horloge circadienne interne a divers effets sur le métabolisme, ainsi que sur la contrôle du cycle cellulaire en imposant que la mitose ait lieu durant la phase de repos.

Dans cet exercice, nous nous proposons de modéliser l'horloge circadienne d'une cellule de mammifère. Le mécanisme essentiel de l'horloge moléculaire est une boucle de rétroaction négative entre la transcription d'un gène dans le noyau et une protéine issue du produit de ce gène par une suite de phosphorylations dans le cytoplasme. La figure suivante schématise les interactions moléculaires :



- 1) Transcrire ce schéma en règles de réaction Biochim. Proposer des expressions cinétiques appropriées pour chaque règle, en utilisant les abréviations MA(k), MM(v,k) ou H(v,k,n) pour respectivement les cinétiques de loi d'action de masse, de Michaelis-Menten et de Hill. Pour cela on supposera que les dégradations (de mRNA et de P2) sont catalysées par des enzymes, que les échanges noyau/cytoplasme se font sans transporteurs, et que l'inhibition de la transcription peut-être représentée directement dans l'expression cinétique de la règle de transcription sans détailler le mécanisme d'inhibition. (6 points)

$v \cdot k^n / (k^n + [Pn]^n)$ for $_ \Rightarrow$ mRNA.

MM(v3,k3) for mRNA \Rightarrow $_$.

MA(k4) for $_ = [mRNA] \Rightarrow$ P0.

(MM(v5,k5), MM(v6,k6)) for P0 \Leftrightarrow P1.

(MM(v7,k7), MM(v8,k8)) for P1 \Leftrightarrow P2.

MM(v9,k9) for P2 \Rightarrow $_$.

(MA(k10), MA(k11)) for P2 \Leftrightarrow Pn.

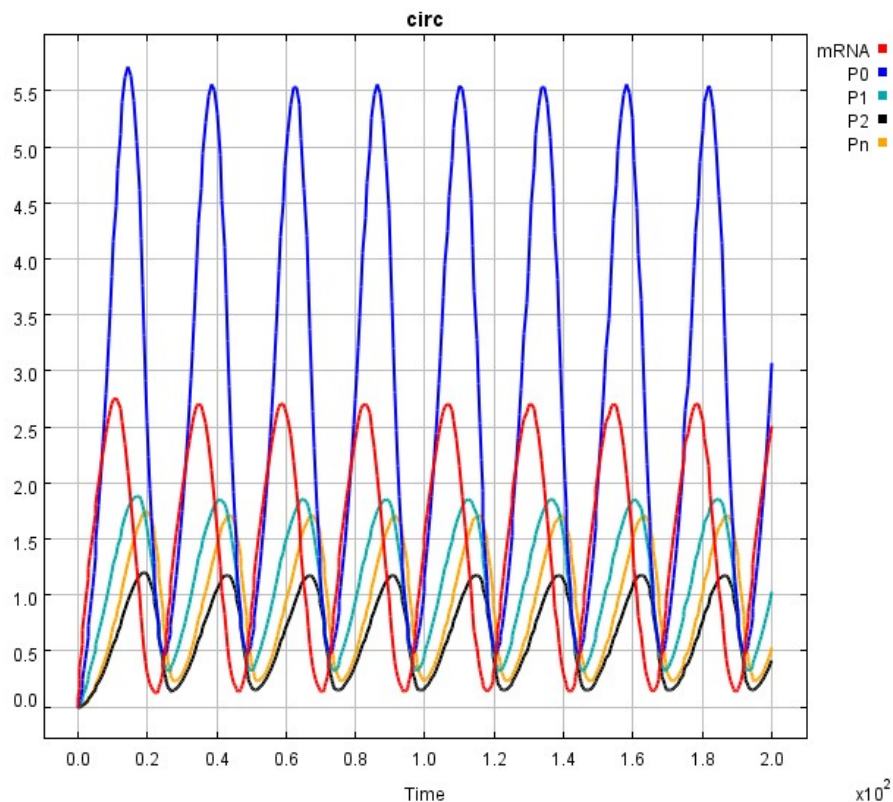
- 2) En déduire les équations différentielles ordinaires associées aux variables mRNA, P0 et Pn. (4 points)

$$d[mRNA]/dt = v \cdot k^n / (k^n + [Pn]^n) - v3 \cdot [mRNA] / (k3 + [mRNA])$$

$$d[P0]/dt = k4 \cdot [mRNA] + v6 \cdot [P1] / (k6 + [P1]) - v5 \cdot [P0] / (k5 + [P0])$$

$$d[Pn]/dt = k10 \cdot [P2] - k11 \cdot [Pn]$$

La figure suivante représente une simulation sur 200 h de ce modèle de l'horloge :



- 3) Proposer une action possible de la mélatonine permettant d'entraîner cette horloge, sachant que l'expression du gène est caractéristique de la période d'activité. Transcrire cette action sous forme de règle Biochim. (3 pts)

On peut supposer que la mélatonine inhibe également la transcription du gène de l'horloge et la retarde donc jusqu'à la fin de la période de repos.

La règle de transcription devient alors
 $v \cdot k^n / (k^n + [Pn]^n + [Melatonine]^n)$ for $_ \Rightarrow$ mRNA.

- 4) Proposer une action possible de l'horloge circadienne sur le cycle cellulaire, et plus précisément sur le facteur de promotion de la mitose, de telle sorte que les mitoses aient lieu pendant la phase de repos. (3 pts)

Il suffit pour cela que le transcrite du gène désactive le facteur de promotion de la mitose (MPF) par phosphorylation par exemple. Dans le cycle cellulaire, Wee1 est une telle kinase de MPF. Il suffirait donc que Pn soit un facteur de promotion de Wee1 pour que les mitoses soient retardées pendant la phase d'activité où le gène de l'horloge est exprimé.