

# Un petit modèle d'interaction entre expression génétique et signalisation

I. Ndiaye, M. Chaves et J.-L. Gouzé

Projet COMORE, INRIA, 2004 Route des Lucioles, BP 93, 06902 Sophia Antipolis, France

## Résumé

Nous présentons un modèle schématique qui met en interaction une protéine et un gène. Sous l'hypothèse raisonnable que la dynamique du réseau de signalisation est plus rapide que celle de l'expression génétique, nous analysons leur capacité d'influence mutuelle. Particulièrement, nous nous sommes intéressés au basculement de l'état du réseau de signalisation entre deux modes opérationnels déclenché par la dynamique (plus lente) du réseau génétique, qui mène à des oscillations périodiques.

## 1 Introduction

Les réseaux métaboliques ou de signalisation et les réseaux génétiques font partie des divers niveaux de régulation cellulaire [3]. Bien qu'évoluant à des échelles de temps différentes, ces deux niveaux interagissent et peuvent s'influencer mutuellement: d'une part, le métabolisme cellulaire (ou la signalisation) influe sur la concentration de protéines en agissant sur les facteurs de transcription qui régulent l'expression génétique, et d'autre part, la concentration de ARN messenger, et donc le taux de synthèse de protéines et d'enzymes, est régulé par des réseaux génétiques. Dans la mesure où les variations de concentrations d'enzymes peuvent changer le métabolisme de la cellule (ou la signalisation), l'étude du mécanisme qui gouverne ces dernières s'avère intéressante.

Nous présentons ici un modèle très schématique inspiré de [1] et qui comprend une protéine et un gène (ou son ARN messenger). La protéine peut se présenter sous deux configurations différentes: phosphorylée ( $x$ , active) et non phosphorylée ( $x_0$ , inactive). En réponse à un signal extérieur ( $\phi_0$ ), la protéine inactive peut devenir active, et contribuer à sa propre activation, par une boucle de feedback positive (c'est le cas de protéines dans les cascades MAPK [1]). Une fois activée, elle peut alors favoriser la transcription d'un gène  $y$ . Pour mieux voir l'influence du réseau génétique sur la signalisation, nous ajoutons au modèle de [1] l'hypothèse que le produit de l'expression du gène  $y$  (le ARN messenger ou sa protéine) contribue à l'inactivation de la protéine  $x$ . Cette situation est raisonnable comme première représentation de l'interaction entre réseaux métaboliques (ou de signalisation) et génétiques [6]. Par exemple,  $x = \text{cdc2-cyclin B}$ ,  $Y = \text{Anaphase Promoting Complex}$  dans [8];  $x = \text{Mdm2}$ ,  $y = p53$  dans [5]; ou  $x = \text{NF}\kappa\text{B}$ ,  $y = \text{I}\kappa\text{B mRNA}$  dans [2].

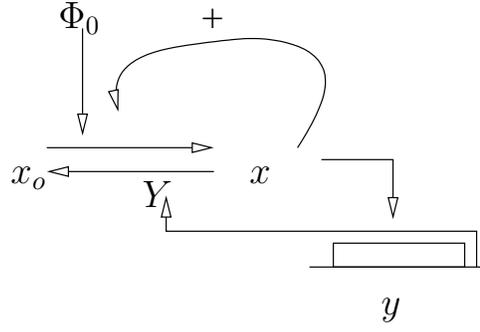


Figure 1: Schéma simplifié du mécanisme de régulation.

Dans notre modèle, la cascade de signalisation est représentée par les protéines  $x$  et  $x_0$  et sa boucle d'auto-activation par  $V_1 \frac{x^n}{x^n + \theta_1^n} x_0$ . Le gène est représenté par l'ARN messager  $y$ . L'activation de la transcription génique par la protéine  $x$  est représentée par  $V_2 \frac{x^m}{x^m + \theta_2^m}$  et la contribution du gène à l'inactivation de la protéine  $x$  par  $-\gamma_1 y x$ ,  $\gamma_2$  est le taux de dégradation du gène  $y$ . Tous les paramètres et variables sont positifs. En prenant une concentration totale de protéine constante,  $x_0 + x = X_{tot}$ , les équations s'écrivent:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \left( \phi_0 + V_1 \frac{x^n}{\theta_1^n + x^n} \right) (X_{tot} - x) - \gamma_1 y x = f(x, y) \\ \dot{y} &= V_2 \frac{x^m}{x^m + \theta_2^m} - \gamma_2 y = g(x, y). \end{aligned} \quad (1)$$

Pour tout  $y > 0$ , les équilibres de  $x$  sont obtenus en résolvant l'équation suivante ( pour  $x < X_{tot}$ ):  $\phi_0 + V_1 \frac{x^n}{x^n + \theta_1^n} = \gamma_1 y \frac{x}{X_{tot} - x}$

Cela équivaut à regarder les racines réelles positives du polynome:

$$F(x, y) = (\phi_0 + V_1 + \gamma_1 y) x^{n+1} - (\phi_0 + V_1) X_{tot} x^n + (\phi_0 + \gamma_1 y) \theta_1^n x - \phi_0 \theta_1^n X_{tot}. \quad (2)$$

**Lemme 1.1.**  $\forall y > 0$ , le polynome 2 admet une ou trois racines réelles positives.

*Preuve*

- En utilisant la continuité de  $F$  et le fait que

$$F(0, y) = -\phi_0 \theta_1^n X_{tot} < 0 \quad \text{et} \quad F(X_{tot}, y) = \gamma_1 y X_{tot}^{n+1} + \gamma_1 y \theta_1^n X_{tot} > 0$$

on en conclut que pour tout  $y > 0$ , il existe au moins une solution  $x_1 \in [0, X_{tot}]$

- En utilisant la règle des signes de Descartes (+, -, +, -), on voit qu'il ya trois changements de signe et donc pour tout  $y > 0$ , il y a une ou trois racines réelles positives (Fig. 2).

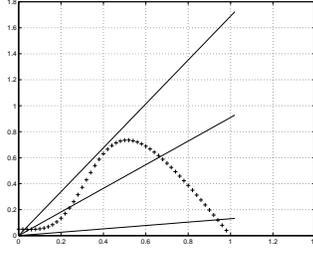


Figure 2: La courbe en pointillé représente  $\psi_1 = (\phi_0 + V_1 \frac{x^n}{x^n + \theta_1^n})(X_{tot} - x)$  et les courbes en trait fin représentent  $\psi_2 = \gamma_1 y x$  pour trois valeurs de  $y$ .

L'intérêt de l'étude qui va suivre est de voir le rôle de la partie génétique sur le phénomène de saut rapide entre l'état nominal et l'état à forte concentration de la protéine  $x$ , mais aussi l'estimation de la période du cycle en fonction des différents paramètres.

## 2 Analyse de stabilité

Les isoclines du système (1) sont définies par les équations

$$f(x, y) = 0 \text{ et } g(x, y) = 0$$

$\Rightarrow$

$$y = f_0(x) = \frac{(\Phi_0 + V_1 \frac{x^n}{x^n + \theta_1^n})(X_{tot} - x)}{\gamma_1 x}, \quad y = g_0(x) = \frac{V_2 x^m}{\gamma_2 x^m + \theta_2^m}$$

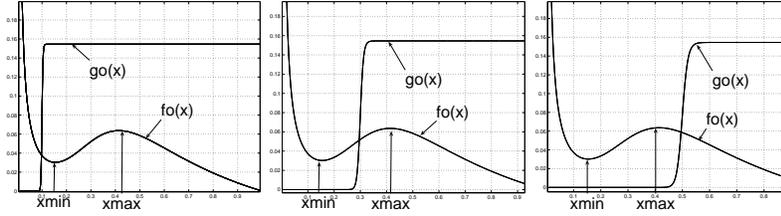


Figure 3: Représentation des isoclines: en faisant varier  $\theta_2$ , on tombe sur l'un de ces trois cas. Valeur des paramètres:  $n = 4$ ,  $m = 50$ ,  $\Phi_0 = 0.05$ ,  $X_{tot} = V_1 = 1$ ,  $\gamma_1 = 1.3/0.1$ ,  $\gamma_2 = 0.55 * 0.01$ ,  $V_2 = 0.085 * 0.01$ ,  $\theta_1 = 0.4$ , a)  $\theta_2 = 0.1$  b)  $\theta_2 = 0.3$  c)  $\theta_2 = 0.6$

On peut voir que la dérivée de la fonction  $f_0$  a deux zéros. On définit les points  $x_{min} < x_{max}$  par  $df_0/dx(x_{min}) = df_0/dx(x_{max}) = 0$ . Les points  $x_{min}$  et  $x_{max}$  sont tels que  $f_0$  croissante sur l'intervalle  $]x_{min}, x_{max}[$ , et  $f_0$  décroissante sur les intervalles  $[0, x_{min}]$  et  $[x_{max}, X_{tot}]$ . On fait les hypothèses suivantes: (A1) :  $\gamma_2$  est très proche de zéro; (A2):  $f_0(x_{max})$  est inférieur à  $max(g_0)$  ( $f_0(x_{max}) < \frac{V_2}{\gamma_2}$ , pour  $m$  tendant vers l'infini); (A3):  $f_0(x_{min})$  est supérieur à  $min(g_0)$  ( $f_0(x_{min}) > 0$ , pour  $m$  tendant vers l'infini). Si les deux hypothèses A2 et A3 sont satisfaites,  $f_0$  et  $g_0$  s'intersectent une seule fois. Le

système (1) a alors *un seul point d'équilibre*,  $(x^*, y^*)$ , comme on le voit sur la figure 3. Deux cas essentiels peuvent se présenter: a)  $\theta_2 \notin ]x_{\min}, x_{\max}[$ , b)  $\theta_2 \in ]x_{\min}, x_{\max}[$ . (Ici, nous ne présenterons pas l'analyse d'un troisième cas, très particulier,  $\theta_2 = x_{\min}$  ou  $\theta_2 = x_{\max}$ .) Nous allons maintenant étudier la stabilité dans les deux cas (a) et (b). De l'équation des isoclines, on en déduit les relations suivantes:

$$\begin{cases} \frac{\partial f(x, y)}{\partial x} + \frac{\partial f(x, y)}{\partial y} \left( \frac{dy}{dx} \right)_1 = 0 \\ \frac{\partial g(x, y)}{\partial x} + \frac{\partial g(x, y)}{\partial y} \left( \frac{dy}{dx} \right)_2 = 0. \end{cases} \quad (3)$$

Ici  $s_1 = \left( \frac{dy}{dx} \right)_1$  et  $s_2 = \left( \frac{dy}{dx} \right)_2$  représentent respectivement les pentes des isoclines  $f = 0$  et  $g = 0$  au point d'équilibre  $(x^*, y^*)$ . La Jacobienne sera donnée par

$$J = \begin{bmatrix} \partial f / \partial x & \partial f / \partial y \\ \partial g / \partial x & \partial g / \partial y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -s_1 \partial f / \partial y & \partial f / \partial y \\ -s_2 \partial g / \partial y & \partial g / \partial y \end{bmatrix}.$$

On sait que, pour un système de degré 2, le point d'équilibre est stable si  $\text{tr}J < 0$  et  $\det J > 0$ . Le point d'équilibre est instable si  $\text{tr}J > 0$  et  $\det J > 0$  [6]. Les conditions pour la stabilité sont donc :  $C_1$ :  $s_1 < \frac{\partial g(x, y)}{\partial y} \Big|_{(x^*, y^*)} \left( \frac{\partial f(x, y)}{\partial y} \Big|_{(x^*, y^*)} \right)^{-1}$  pour que la trace  $\text{tr}J < 0$ ,  $C_2$ :  $s_2 > s_1$  pour que le déterminant  $\det J > 0$ .

**Lemme 2.1.** Si  $\theta_2 \notin ]x_{\min}, x_{\max}[$ , le point d'équilibre est stable. Si  $\theta_2 \in ]x_{\min}, x_{\max}[$ , le point d'équilibre est instable.

*Preuve.* La condition  $C_2$  est toujours satisfaite: pour  $\theta_2 \notin ]x_{\min}, x_{\max}[$   $s_1$  est négative et  $s_2$  est positive; pour  $\theta_2 \in ]x_{\min}, x_{\max}[$ ,  $s_{1,2}$  sont positives, mais la pente  $s_1$  est toujours moins raide que la pente  $s_2$  (Fig. 3).

La trace  $\text{tr}J = -s_1 \frac{\partial f}{\partial y} + \frac{\partial g}{\partial y} = s_1 \gamma_1 x^* - \gamma_2$ . Pour  $\theta_2 \notin ]x_{\min}, x_{\max}[$ ,  $s_1 < 0$ , alors  $\text{tr}J < 0$ . L'équilibre est donc stable.

Pour  $\theta_2 \in ]x_{\min}, x_{\max}[$ ,  $s_1 > 0$  et il est clair que  $x^* > x_{\min}$ . Noter aussi que  $x_{\min}$  s'obtient de l'équation  $df_0/dx(x_{\min}) = 0$  où  $f_0$ , et donc  $x_{\min}$ , ne dépendent pas de  $\gamma_2$ . Alors, d'après  $A_1$ ,  $\gamma_2$  est très proche de zéro, on le prend suffisamment petit pour que  $x^* s_1 \gamma_1 > x_{\min} s_1 \gamma_1 > \gamma_2$ . Donc le point d'équilibre est instable dans cette zone car  $\det(J) > 0$  et  $\text{tr}(J) > 0$ .

**Lemme 2.2.** Si  $\theta_2 \in ]x_{\min}, x_{\max}[$ , le système admet un cycle limite stable ( voir figure 5).

*Preuve.* Pour prouver l'existence du cycle limite stable, nous utilisons le théorème de Poincaré Bendixon [4]. Nous allons montrer qu'il existe un domaine borné qui contient le point d'équilibre instable trouvé précédemment. On se met sur les frontières et on regarde le sens des lignes de champs. Si toutes les frontières sont répulsives vers

l'intérieur, alors le domaine est borné. Considérons  $\mathcal{D} = [\gamma_2, X_{tot}] \times [\gamma_2, V_2/\gamma_2]$ . En utilisant l'hypothèse  $A_1$ , on prouve que  $\frac{dx}{dt} > 0$  et  $\frac{dy}{dt} > 0$  lorsque  $x = y = \gamma_2$ . Pour  $x = X_{tot}$ ,  $\frac{dx}{dt} < 0$  et pour  $y = \frac{V_2}{\gamma_2}$ ,  $\frac{dy}{dt} \leq 0$ . Par suite, le domaine  $\mathcal{D}$  est borné. Or  $x(t) \in ]0, X_{tot}[$  et  $y(t) \in ]0, V_2/\gamma_2[ \forall t > 0$ , en utilisant l'hypothèse  $A_1$ , on en déduit alors que le domaine  $\mathcal{D}$  contient le point d'équilibre instable.

### 3 Conditions suffisantes pour l'existence d'un cycle limite

Dans cette section, nous allons donner des conditions suffisantes qui permettent de nous restreindre au cas (b) qui fait apparaître un cycle limite. On a vu qu'il fallait choisir  $\theta_2$  sur l'intervalle  $]x_{\min}, x_{\max}[$ , pour que le point d'équilibre soit instable. Toute la difficulté se trouve maintenant dans la détermination de  $]x_{\min}, x_{\max}[$ . Pour pallier à ce problème, nous allons trouver un intervalle  $I = [\theta_1 - \Delta, \theta_1] \subset ]x_{\min}, x_{\max}[$  (pour un certain  $\Delta > 0$ ) et donc la condition suffisante pour qu'il ait un unique point d'équilibre instable sera:  $\theta_2 \in [\theta_1 - \Delta, \theta_1]$ . Faisons une approximation de la fonction  $f_0$  par une fonction  $\tilde{f}_0$ . Pour un coefficient de Hill  $n > 2$ , l'expression  $k(x) = V_2 x^m / (x^m + \theta_2^m)$  peut être approximée par une fonction step avec  $k(x) = 0$  si  $x < \theta_2$  et  $k(x) = V_2$  si  $x > \theta_2$ . L'expression  $V_1 x^n / (x^n + \theta_1^n)$  peut être approximée linéairement par morceaux. La fonction  $\tilde{f}_0$  sera:

$$\tilde{f}_0(x) = \begin{cases} \frac{1}{\gamma_1} \phi_0 \left( \frac{X_{tot}-x}{x} \right), & x < \theta_1 - \Delta \\ \frac{1}{\gamma_1} \left( \phi_0 + \frac{V_1}{2\Delta} (x - \theta_1 + \Delta) \right) \left( \frac{X_{tot}-x}{x} \right), & \theta_1 - \Delta \leq x \leq \theta_1 + \Delta \\ \frac{1}{\gamma_1} (\phi_0 + V_1) \left( \frac{X_{tot}-x}{x} \right), & x > \theta_1 + \Delta. \end{cases}$$

avec  $\Delta = 2\theta_1/n$  et  $\theta_1 - \Delta = \frac{n-2}{n} \theta_1$ . Dans le lemme 3.1, on donne des conditions générales pour que la fonction  $\tilde{f}_0(x)$  ait les mêmes propriétés que la fonction  $f_0(x)$

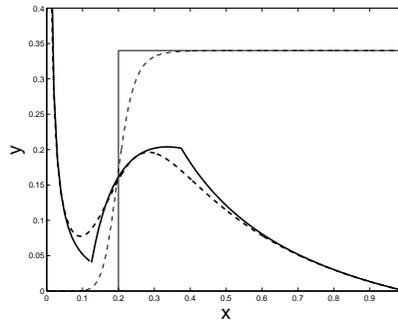


Figure 4: Les fonctions  $f_0$  et  $\tilde{f}_0$  (noir); la fonction  $g_0$  et une fonction "step" (gris).

**Lemme 3.1.** Étant données les hypothèses suivantes, pour tout  $\alpha \in \{\frac{n-2}{n}, 1\}$ : (A4)  $X_{tot} > \alpha\theta_1$ , (A5)  $\frac{n}{1+\alpha^n} > 2 \frac{X_{tot}}{X_{tot}-\alpha\theta_1}$ , (A6)  $V_1 \frac{\alpha^n}{1+\alpha^n} > \phi_0$ , il s'ensuit que  $x_{\min} < \theta_1 - \Delta$  et  $x_{\max} > \theta_1$  et donc si  $\theta_2 \in [\theta_1 - \Delta, \theta_1]$ , il existe un cycle limite.

Il suffit de vérifier que la dérivée  $d\tilde{f}_0(x)/dx$  est positive pour  $x = \theta_1$  et  $x = \theta_1 - \Delta$ .

#### 4 Période du cycle limite

En nous basant sur l'hypothèse raisonnable que la dynamique du réseau de signalisation est plus rapide que celle du réseau génétique, nous pouvons réécrire le modèle sous la forme standard de système lent/rapide (vue sous un temps rapide):  $\dot{x} = f(x, y)$  et  $\dot{y} = \epsilon g(x, y)$  avec  $0 < \epsilon \ll 1$ .

On pose les nouvelles variables  $\tilde{x} = \frac{x}{X_{tot}}$ ,  $\tilde{y} = \gamma_2 \frac{y}{V_2}$ , et les nouveaux paramètres  $\tilde{\theta}_1 = \frac{\theta_1}{X_{tot}}$  et  $\tilde{\theta}_2 = \frac{\theta_2}{X_{tot}}$  et on fait l'hypothèse A7:  $\frac{\gamma_1}{\gamma_2} V_2 \gg \gamma_2$ . Le système s'écrit comme suit:

$$\begin{cases} \frac{d\tilde{x}}{dt} = \left( \Phi_0 + V_1 \frac{\tilde{x}^n}{\tilde{x}^n + \tilde{\theta}_1^n} \right) (1 - \tilde{x}) - \gamma_1 \frac{V_2}{\gamma_2} \tilde{y} \tilde{x} = \tilde{f}(\tilde{x}, \tilde{y}) \\ \frac{d\tilde{y}}{dt} = \gamma_2 \left( \frac{\tilde{x}^m}{\tilde{x}^m + \tilde{\theta}_2^m} - \tilde{y} \right) = \gamma_2 \tilde{g}(\tilde{x}, \tilde{y}) \end{cases} \quad (4)$$

L'état partiel  $\tilde{x}$  (variable de signalisation) correspond à la variable dont l'évolution est rapide et  $\tilde{y}$  (variable génétique) correspond à celle dont l'évolution est lente. La figure (Fig. 5) montre une décomposition du cycle en quatre portions ( $AB$ ;  $BC$ ;  $CD$ ;  $DA$ ). Les portions  $BC$  et  $DA$  correspondent au passage de la protéine  $x$  d'un état d'équilibre stable à l'autre. Ces passages sont tellement rapides que l'on néglige même le temps qu'il faut pour les parcourir [6]. La période du cycle peut alors être approximée par le temps nécessaire pour faire  $AB$  ( $T_1$ ) et  $CD$  ( $T_2$ ).

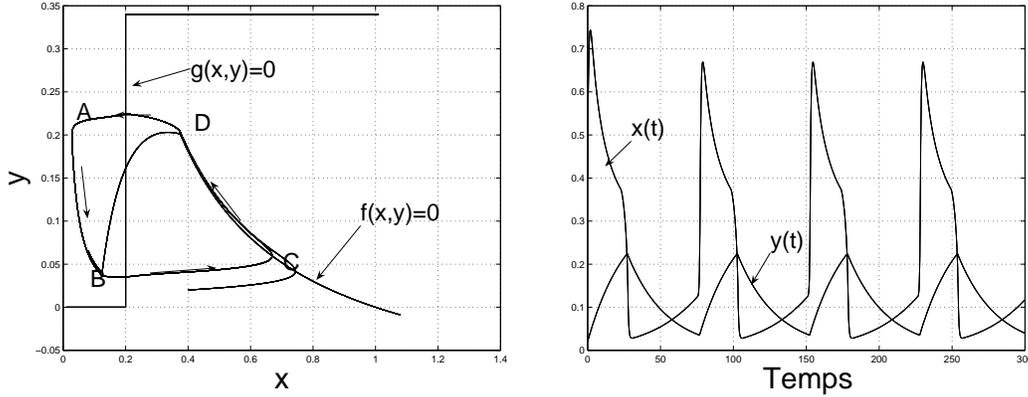


Figure 5: À gauche: trajectoire du cycle limite  $ABCD A$ . À droite: l'évolution de  $x$  et  $y$ . Les paramètres pour cet exemple:  $\phi_0 = 0.05$ ,  $X_{tot} = V_1 = 1$ ,  $\gamma_1 = 8.7$ ,  $\theta_1 = 0.25$ ,  $n = 4$ ,  $\theta_2 = 0.2$ ,  $V_2 = 1.275 \times 10^{-2}$ ,  $\gamma_2 = 3.75 \times 10^{-2}$ ,  $m = 9$ .

Sur l'isocline  $y = \tilde{f}_0(x)$ , entre les portions  $AB$  et  $CD$ , la seconde équation devient  $\frac{dy}{dt} \approx \tilde{f}'_0(x) \frac{dx}{dt} = V_2 \frac{x^m}{x^m + \tilde{\theta}_2^m} - \gamma_2 \tilde{f}_0(x)$ . En approximant  $\frac{x^m}{x^m + \tilde{\theta}_2^m}$  par un step (figure 4), on obtient sur la portion  $AB$  l'équation suivante:  $\tilde{f}'_0(x) \frac{dx}{dt} = -\gamma_2 \tilde{f}_0(x) \Rightarrow$

$\int_{x_A}^{x_B} \frac{\tilde{f}'_0(x)}{\tilde{f}_0(x)} dx = - \int_0^{T_1} \gamma_2 dt$ ; et l'intégration donne:  $T_1 = \frac{\ln \tilde{f}_0(x_A) - \ln \tilde{f}_0(x_B)}{\gamma_2}$ . Sur la portion  $CD$ ,  $\tilde{f}'_0(x) \frac{dx}{dt} = \gamma_2(1 - \tilde{f}_0(x)) = G(x) \Rightarrow \int_{x_C}^{x_D} \frac{\tilde{f}'_0(x)}{G(x)} dx = - \int_0^{T_2} \gamma_2 dt$  et l'intégration donne:  $T_2 = \frac{\ln G(x_C) - \ln G(x_D)}{\gamma_2}$ . La figure 5 montre que  $x_{\min} \approx x_B$ ,  $x_{\max} \approx x_D$ ,  $\tilde{f}_0(x_A) \approx \tilde{f}_0(x_D) \approx \tilde{f}_0(x_{\max})$  et que  $\tilde{f}_0(x_C) \approx \tilde{f}_0(x_B) \approx \tilde{f}_0(x_{\min})$ . D'après la Section 3, nous prendrons  $x_{\min} = \theta_1 - \Delta$  et  $x_{\max} = \theta_1$  pour obtenir (après simplification algébrique):

$$P \approx \frac{1}{\gamma_2} \ln \left[ \gamma_1 \frac{V_2}{\phi_0} \frac{\theta_1 - \Delta}{X_{tot} - \theta_1 + \Delta} - \gamma_2 \right] - \frac{1}{\gamma_2} \ln \left[ \gamma_1 \frac{V_2}{\phi_0 + \frac{1}{2}V_1} \frac{\theta_1}{X_{tot} - \theta_1} - \gamma_2 \right]. \quad (5)$$

Pour l'exemple de la figure 5, la période approximée est de 60s, tandis que la période "réelle" numérique est de 56s soit une erreur de 9% qui pourrait provenir des estimations faites sur la fonction  $f_0(x)$  et sur la restriction de l'intervalle  $[x_{\min}, x_{\max}]$  à un intervalle plus petit  $[\theta_1 - \Delta, \theta_1]$ . Cette estimation de la période est valable seulement si l'expression (5) est positive. Étant données les conditions

$$\gamma_1 V_2 \frac{1}{\phi_0 + \frac{1}{2}V_1} \frac{\theta_1}{X_{tot} - \theta_1} > 2\gamma_2 \quad (6)$$

$$\frac{1}{\phi_0} \frac{\theta_1 - \Delta}{X_{tot} - \theta_1 + \Delta} > \frac{1}{\phi_0 + \frac{1}{2}V_1} \frac{\theta_1}{X_{tot} - \theta_1}, \quad (7)$$

il est clair que l'expression (5) est toujours positive. Ces conditions peuvent être satisfaites facilement car, d'après (A7),  $\frac{\gamma_1}{\gamma_2} V_2 \gg \gamma_2$  (on peut choisir  $\gamma_1 V_2 / \gamma_2$  suffisamment grand), et d'autre part  $\phi_0 \ll V_1$ .

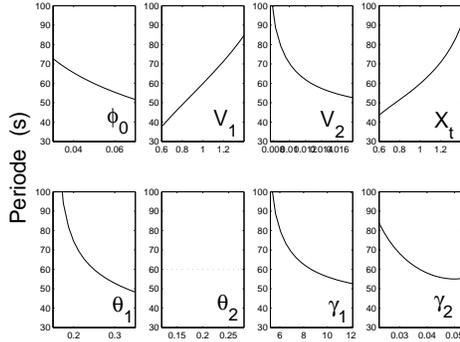


Figure 6: Variation de la période du cycle limite pour des variations de  $-40\%$  à  $+40\%$  de chaque paramètre. Un seul paramètre est varié, les autres prennent les valeurs de la figure 5.

En dérivant l'expression (5) par rapport à chaque paramètre, on trouve qu'une augmentation des paramètres  $V_1$  et  $X_{tot}$  induit une augmentation de la période tandis qu'une

augmentation de  $\phi_0$ ,  $\theta_1$ ,  $V_2$  et  $\gamma_1$  la diminue. Si on ajoute l'hypothèse  $\frac{1}{\phi_0 + \frac{1}{2}V_1} \frac{\theta_1}{X_{tot} - \theta_1} > 1$  on vérifie que la période diminue aussi avec  $\gamma_2$  (voir Fig. 6). Quelques observations biologiques confirment ces tendances. Pour le système biologique *p53-Mdm2* [5], les expériences montrent que l'augmentation de  $\phi_0$  diminue la période. Pour le système  $I\kappa B$ -NF $\kappa$ B [2], un modèle [7] prévoit une diminution de la période lorsque  $V_2$  augmente.

## 5 Conclusion

Le modèle présenté dans cet article met en évidence le problème de couplage de réseaux de signalisation et expression génétiques. Nous avons vu que le passage de la protéine, de son état nominal à son état à forte concentration est très rapide et est contrôlé par le gène. Nous avons aussi vu que la période du cycle limite dépendait des paramètres et qu'en agissant sur tel ou tel autre paramètre, on parvenait à augmenter ou diminuer cette période. Cet exemple simple mais intuitif, propose un mécanisme essentiel qui pourrait être élargi et adapté à l'étude de systèmes métabolico-génétique plus complexes.

## Remerciements

Nous remercions le projet ARN Biosys "Metagenoreg" pour son soutien.

## References

- [1] J.E. Ferrell and W. Xiong. Bistability in cell signalling: how to make continuous processes discontinuous, and reversible processes irreversible. *Chaos*, 11:227–238, 2001.
- [2] A. Hoffmann, A. Levchenko, M.L. Scott, and D. Baltimore. The  $I\kappa B$ -NF $\kappa$ B signaling module: temporal control and selective gene activation. *Science*, 298:1241–1245, 2002.
- [3] D. Kahn. Comment modéliser l'interaction entre régulations métaboliques et régulations géniques? Présentation à: Réseaux d'interactions : analyse, modélisation et simulation (RIAMS 2006). Voir aussi: [www.inra.fr/internet/Projets/agroBI/INRA-INRIA/DKahn.pdf](http://www.inra.fr/internet/Projets/agroBI/INRA-INRIA/DKahn.pdf).
- [4] H.K. Khalil. *Nonlinear Systems*. MacMillan, New York, 1992.
- [5] G. Lahav, N. Rosenfeld, A. Sigal, N. Geva-Zatorsky, A.J. Levine, M. Elowitz, and U. Alon. Dynamics of the *p53-Mdm2* feedback loop in individual cells. *Nat. Genetics*, 36:147–150, 2004.
- [6] J.D. Murray. *Mathematical Biology, 2nd Edition*. Springer, Berlin, 1993.
- [7] D.E. Nelson and *et. al.* Oscillations in NF- $\kappa$ B signaling control the dynamics of gene expression. *Science*, 306:704–708, 2004.
- [8] J.R. Pomerening, E.D. Sontag, and J.E. Ferrell. Building a cell cycle oscillator: hysteresis and bistability in the activation of *Cdc2*. *Nat. Cell Biol.*, 5:346–351, 2003.