

# Variation du volume au cours du cycle cellulaire

## I. Modèle physique de la transcription et de la traduction. *Boilevin*

### 1. Croissance exponentielle

la transcription (production des ARN par les ARN polymérase) se fait dans le noyau et la traduction (production de protéines par les ribosomes) dans le cytoplasme *Wang et Lin*. Dans le modèle simple de *Lin et Amir* nous supposons que toutes les ARN polymérase ( $N$ ) sont liés à l'ADN et produisent des ARN messagers et que tous les ribosomes ( $R$ ) sont liés aux ARN messagers pour produire des protéines (ou ce qui est plus réaliste une fraction fixe si la cinétique d'échange avec le volume est rapide)

Pour une protéine donnée  $j$  nous supposons qu'il y a  $g_j$  gènes (ou copies  $M_j$  ARN messagers et  $P_j$  protéines  $M = \sum M_j$  et  $P = \sum P_j$ ). On définit les fractions  $f_j = \frac{g_j}{g}$  ( $g = \sum g_j$ ),  $\psi_j = \frac{M_j}{M}$  et  $\phi_j = \frac{P_j}{P}$ . Nous faisons l'approximation que la fraction  $M$  de gènes qui codent pour la protéine  $j$ ,  $f_j$  est constante et que  $\psi_j = \phi_j = f_j$ . Les équations de cinétique chimique pour les ARN messagers et les protéines sont

$$\frac{dM_j}{dt} = f_j N k_m - \frac{M_j}{\tau_m} \quad \text{et} \quad \frac{dP_j}{dt} = k_p f_j R - \frac{P_j}{\tau_p}$$

production      dégradation

Nous supposons ici que tous les ARN messagers sont produits au même taux et toutes les protéines aussi. Ce n'est clairement pas vrai, toutes les cellules n'expriment pas les mêmes gènes. Pour les ribosomes  $P_R = R$   $\frac{dR}{dt} = (k_p f_R - \frac{1}{\tau_R}) R$  et le nombre de ribosomes croît exponentiellement avec un  $\frac{1}{\tau_R}$  taux  $k = (k_p f_R - \frac{1}{\tau_R}) R = R_0 e^{kt}$ . En reportant dans l'équation pour le nombre de protéine, le nombre de protéines  $P_j$  croît exponentiellement avec un taux  $k$  puis le nombre  $M_j$  d'ARN messager croît exponentiellement. La masse sèche de la cellule qui est donnée par les protéines  $M_s = \sum \phi_j P_j = M_s^0 e^{kt}$  (1)

*Rig* Dans la phase  $G_2$  le nombre de gènes est constant mais dans la phase S les gènes sont dupliqués. Cela introduit du bruit dans les fractions  $f_j$  qui se propagent jusqu'au protéine *Cycle cellulaire*

- Ploidie : la ploïdie ne joue aucun rôle sur le taux de croissance si la cellule a  $c$  copies du génome il est raisonnable que les

constantes  $R_0$  et  $N_0$  sont proportionnelles à  $C$ . Ence équation pour  $N$

- Le modèle est très approximatif parce que tous les gènes ne sont pas exprimés de la même manière et que leur expression est régulée. Pour avoir une idée plus précise Wang et Len font un modèle qui inclut la régulation d'un gène particulier. Cela affecte l'allocation de ce gène  $f$  qui fluctue entre sa valeur forte et zéro.

## 2. Saturation de la transcription et de la traduction.

Il y a un nombre maximum d'ARN polymérase  $m_c$  qui peuvent participer à la transcription sur le même gène (par exemple pour des raisons stériques). La cinétique chimique peut aussi conduire à la saturation de la transcription. Quand le nombre d'ARN polymérase  $N$  est plus grand que  $g m_c$  dans les gènes protéines actives participent et l'équation de production des mRNA devient

$$\frac{dM_i}{dt} = f_i g m_c k_m - \frac{M_i}{\tau_m} \quad \text{et on atteint un nombre stationnaire}$$

d'ARN messagers  $M_i^{sat} = f_i g m_c k_m \tau_m$ . Il est atteint après un temps  $\tau_m$  les ribosomes servent aussi saturer les ARN messagers. et dans la cellule cela se produit après la saturation de l'ADN. Si l'on nomme

$r_c$  le nombre maximum de ribosomes sur un mRNA

$$\frac{dP_i}{dt} = k_p M_i r_c - \frac{P_i}{\tau_p} \quad \text{Après un temps } \tau_p \text{ on atteint une valeur}$$

$$\text{constante } P_i^{sat} = k_p \tau_p r_c M_i^{sat} = k_p \tau_p k_m \tau_m m_c r_c g_i$$

Rq les nombres de protéines et de ribosomes dans la cellule est proportionnel à la ploïdie. Cela reste vrai après la division cellulaire et donc les nombres intracellulaires de ARN polymérase et de ribosomes et la masse sèche de la cellule sont proportionnels à la ploïdie. Exemple

à la fin du cours

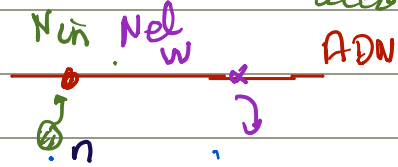
## 3. Modèle cinétique

Le modèle est extrême en ce sens qu'un ARN polymérase qui a fini sa transcription se rattaché à un autre gène instantanément. Wang et Len font un modèle un peu plus détaillé et plus réaliste dans lequel l'ARN polymérase a 3 états en solution (nombre  $mV$ ) dans une phase d'initiation ( $N_{in}$ ) et en élongation ( $N_{el}$ )  $\hookrightarrow$  volume

$$N = N_{el} + mV + N_{in}$$

On écrivait les équations cinétiques  $\frac{dN_{in}}{dt} = k_{on} \frac{m}{m+k} g - k_{el} N_{in}$   
 L'elongation

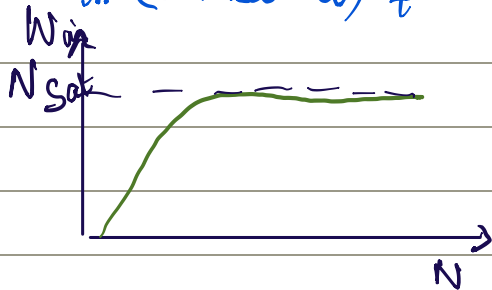
et  $\frac{dN_{el}}{dt} = k_{el} N_{in} - w \frac{N_{el}}{L}$   
 L'elongation



La cinétique d'accrochage au site d'elongation satisfait une cinétique de Michaelis-Menten.  $w$  est la vitesse de l'enzyme et  $L$  la longueur du gène. Le temps d'elongation est  $\tau_{el} = \frac{L}{w}$ . Le flux de détachement est  $(\frac{N_{el}}{L}) w$

On suppose que les cinétiques chimiques sont rapides et  $\frac{dN_{in}}{dt} = \frac{dN_{el}}{dt} \Rightarrow$  la conservation des ARN polymériques donne

$$N_{in} (1 + k_{el} \tau_{el}) + k' \frac{N_{in} V}{N_c - N_{in}} = N \quad \text{où } N_c = \frac{k_{on} g}{k_{el}}$$



$$N_{sat} = \frac{k_{on} g}{k_{el}} = N_c \quad \text{et si } N \text{ est petit}$$

$$N_{in} = N / (1 + k_{el} \tau_{el} + k' V / N_c)$$

degradation

La vitesse de production des mRNA est  $\frac{dM}{dt} = k_{el} N_{in} (\frac{M}{C_m})$

A long court  $N$  est petit est en régime

A long long  $M = k_{el} N_{sat} \tau_m$ . Le nombre d'ARN  $1 + k_{el} \tau_{el} + \frac{k' V}{N_c}$

polymères par gène est  $M_c = k_{on} \tau_m$

Il faudrait faire un modèle similaire pour les ribosomes

Li. Production d'acides aminés

Nous supposons que les acides aminés sont produits par la cellule (mais le résultat est identique s'ils sont importés). Ils sont consommés par la production de protéines

$\frac{dA}{dt} = k_a E - l \frac{dP}{dt}$   $E$  étant le nombre d'enzymes qui catalysent la réaction ou l'import.

Dans le régime exponentiel  $A = A_0 (e^{kt} - 1) + A(t \rightarrow \infty)$

$$A_0 = \left( \frac{k_a}{k} - l \right) P_0 \quad (\text{Intégrer explicitement})$$

Dans le régime de saturation  $E = E_{sat}$ ,  $A = k_a E_{sat} t + A_0 = k_a \frac{k_a}{k} t + A_1$

## II Volume d'une cellule

### 1. Croissance exponentielle

Au début de la phase  $G_1$  il y a peu d'ARN polymériques et les gènes ne sont pas saturés, toutes les quantités croissent de manière exponentielle  $P = P_0 e^{kt}$   $A = (e^{\frac{ka}{k}t} - 1) \frac{P}{k}$

La masse sèche est :  $M_s = \rho (l m_a + z_1 m_i)$   
et le volume  $V = \frac{A(z_1 + 1)}{2n_0} = (e^{\frac{ka}{k}t} - 1) \frac{(1+z_1)}{2n_0} \frac{P}{k} + V_0$  (2)

On retrouve la loi d'échelle cellulaire : la masse sèche et le volume croissent de la même façon et la densité est constante. Mais nous avons oublié le volume "sec". où  $\rho_s = \frac{M_s}{V - V_0}$

### 2. Saturation

Lorsque les ribosomes saturent les ARN messagers, le nombre de protéines est constant  $P_s = k_p \tau_p k_m \tau_m R_c m_c g$  mais le nombre d'acides aminés et donc le volume croissent linéairement avec le temps. La densité de masse sèche décroît et la cellule est diluée. La densité est  $\rho_s = \frac{(l m_a + z_1 m_i) 2n_0}{(1+z_1)(e^{\frac{ka}{k}t} + A/P_0 k)}$

Le temps pour atteindre la saturation est tel que

$$R(t_s) = R_0 e^{kt} = R_s = \frac{1}{2} k_p \tau_p k_m \tau_m R_c m_c g$$

Nous oublions ici la phase intermédiaire de durée  $\tau_p$ .

Rq - Le temps  $t_s$  n'est pertinent que si la cellule ne se divise pas ou ne sort pas de la phase  $G_1$  avant  $t_s$ . Dans le cas inverse seule compte la phase exponentielle (plus les phases S et  $G_2$  du cycle cellulaire qui sont plus rapides. (Il ne dépend pas de la vitesse)

- Nous n'avons considéré que des valeurs moyennes, il y a bien sûr des fluctuations que nous discutons en partie dans le 2 cours suivants

## III Comparaison avec les expériences R. Rollin Neurohr et Amon

### 1. Dérivation de la masse sèche

Les résultats du modèle "Pompes et fuites" sont comparés à des mesures de volume sur des levures cdc-28 qui ne peuvent pas se diviser et ne peuvent pas dupliquer leur génome. Le volume

est mesuré par le réacteur mécanique. La théorie donne un bon accord et montre bien la dilution de la masse sèche. Cette dilution est très sensible à ce qui est observé pour des cellules qui entrent en sénescence par exemple observé par **Longfeld et al** pour des cellules souches humaines (défauts). Sénescence liée à la dilution qui conduit à des défauts du cycle cellulaire.

## 2. Rapport hémoplasmique **Neurath et Aron**

Le rapport hémoplasmique dans le modèle de "pompe et fuite" empirique est  $NC = \frac{C_n(1+z_n)+Q}{C_c(1+z_c)}$  où  $C = A+P$  contient les métabolites et les protéines. Dans le régime exponentiel  $C$  augmente exponentiellement mais  $Q$  reste constant. Il dépend aussi du nombre d'acides aminés libérés  $A_0 = A_n + A_c$ . Si  $A_0 / 2P_n \gg 1$  les acides aminés font gonfler la cellule et le noyau les contenus de l'ADN sont très dilués et ne comptent pas et c'est le rapport du nombre de protéines qui est important  $NC = \frac{P_n(1+z_n)}{P_c(1+z_c)} = \text{cte}$ . Si  $A_0 \ll P_n$  les

acides aminés sont négligeables et  $NC = \frac{P_n(1+z_n)+Q}{P_c(1+z_c)}$ . Soit  $NC \approx \frac{P_n}{P_c} + \frac{Q}{P_c(1+z_c)}$  doit avec le  $P_c(1+z_c)$  temps

La figure montre la variation du rapport hémoplasmique qui varie entre les deux valeurs extrêmes en fonction de  $\frac{A_0}{P_n}$  et de  $\frac{Q}{P_n}$ . **Finan et al** Chondrocytes. Le rapport  $NC$  doit avec le  $\frac{P_n}{P_n}$  temps  $\frac{P_n}{P_n}$

## 3. Ploidie

On trouve beaucoup d'articles qui montrent que l'augmentation de la ploidie augmente le volume des cellules (endoreduplication); notamment en histologie des plantes mais la plupart se contentent de parler de corrélation. Certains articles anciens suggèrent une relation entre la ploidie et la surface de la cellule.

L'article de **Neurath et Aron** montre bien que le volume est proportionnel à la ploidie.

Un article de **C. Epstein** montre la proportionnalité entre volume et ploidie pour divers types de cellules: rat, souris et cellules hépatiques humaines.

#### 4. Gonflement mitotique

La mitose est une phase courte du cycle cellulaire et pendant la mitose, la masse sèche de la cellule est constante. On observe cependant dans beaucoup de cellules un gonflement mitotique. Les expériences montrent que ce gonflement mitotique 10-15% de volume est indépendant de la forme de la cellule de l'adhésion et de la géométrie **Zlotik-Lottkewitz**

L'ADN est très chargé 2 charges - par paire de bases et le potentiel électrostatique est beaucoup plus grand que  $kT$ . Une partie des contreions se condensent sur l'ADN et neutralisent la charge ce qui fait baisser le potentiel électrostatique. Cette condensation prédite par **G. Manning** s'arrête quand le potentiel  $\psi \approx kT$ . C'est en fait important: pour l'ADN  $3/4$  des charges sont neutralisées



Certaines protéines comme les histones se lient à l'ADN et sont chargées positivement (queues de histones) ces protéines neutralisent l'ADN et permettent le relargage de contreions condensés qui deviennent libres et augmentent la pression osmotique

Un mécanisme pour le gonflement mitotique est montré sur la figure. On sait qu'au début de la mitose la liaison entre ADN et histones devient plus faible parce que les queues de histones sont plus chargées. Si une histone déacétyleuse réagit avec une histone pour augmenter sa charge plus d'une unité cela permet le relargage d'un contreion qui augmente la pression osmotique et crée l'entrée d'eau. L'argument de l'auteur **Bollis et al** argumente que cet effet donne un ordre de grandeur compatible avec les expériences.

Bg Il faut que le contreion relargué ne se recondense pas sur la protéine! Mais la condensation est bien plus facile pour un problème globalisé (système que pour un polymère linéaire comme l'ADN).

$$(1) \quad P_0 = \int_R P_0 \quad \text{et} \quad M_0 = \frac{\int_0^L k_m}{k_g - \frac{1}{\alpha} + \frac{1}{L_m}} P_0 \quad M_0^* = L P_0$$

Le nombre total de gros (fluidité) ne joue pas de rôle seuls les fractales

$\int_0^L$  et  $\int_R$  jouent un rôle

Écrire l'équation pour  $N$

$$(2) \quad f_s = \frac{(l m a + z e m v) l m a}{\left(1 - \frac{h a}{k} - l\right) (1 + z a)}$$