

---

# Modèles intégratifs du contrôle de la croissance cellulaire par l'horloge circadienne

Samuel Bernard<sup>\*1</sup>, Raouf El Cheikh<sup>2</sup>, Nader El Khatib<sup>3</sup>, Francis Levi<sup>4</sup>, and Hanspeter Herzel<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institut Camille Jordan [Villeurbanne] (ICJ) – Ecole Centrale de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Jean Monnet [Saint-Etienne], Institut National des Sciences Appliquées, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR5208 – Bât. Jean Braconnier n 101 43 Bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE CEDEX, France

<sup>2</sup>SMARTc Pharmacokinetics Unit (INSERM S 911 CRO2) – Aix-Marseille Université - AMU – France

<sup>3</sup>Computer Science and Mathematics [Byblos] (CSM - LAU) – School of Arts and Sciences Lebanese American University Tel: Byblos: +961 9 547 262, Liban

<sup>4</sup>WMS - Translational Medicine, University of Warwick – Royaume-Uni

<sup>5</sup>Institute for Theoretical Biology (ITB) – Department of Biology Humboldt University Berlin, Invalidenstraße 43 10115 Berlin, Allemagne

## Résumé

Au niveau moléculaire, le cycle de division cellulaire est orchestré par des oscillations dans le niveau de cyclines et de kinases dépendantes de cyclines (CDKs). Leur activation séquentielle produit une succession bien ordonnée des phases du cycle cellulaire: phase de croissance G1, phase de synthèse de l'ADN S, phase G2 et phase de mitose M. La progression dans le cycle cellulaire est modulée par l'horloge circadienne, un oscillateur biologique qui régule physiologie et comportement.

Plusieurs études ont montré que chez les mammifères, l'horloge circadienne peut supprimer la croissance de tumeurs ou au contraire promouvoir la régénération de tissus sains. Cette action sélective de l'horloge circadienne n'est pas bien expliquée. Nous nous sommes intéressés aux mécanismes qui permettent à l'horloge circadienne de distinguer prolifération normale et pathologique. Au niveau des populations de cellules, les taux de croissance sont déterminés non seulement par les intervalles moyens de division cellulaires, mais aussi par la distribution de ces intervalles. Nous avons développé des modèles computationnels intégratifs qui combinent l'état moléculaire des cellules et la croissance de leur population. Le cycle cellulaire est représenté par les concentrations de cyclines et de CDKs. Le cycle est couplé à un modèle moléculaire d'horloges circadiennes. Ces deux modèles forment deux oscillateurs couplés représentés par un système d'équations différentielles ordinaires. L'interaction entre ces deux oscillateurs peut mener à des dynamiques complexes comme du verrouillage de phase. La succession des phases du cycle et la division cellulaire sont déterminées par des seuils de concentrations que les cyclines/CDKs doivent franchir. Ceci permet d'établir des équations de bilan de divisions pour une population de cellules et de caractériser leurs taux de croissance. Deux exemples sont étudiés: la régénération du foie après une hépatectomie partielle, et l'effet de mutations ciblées de l'horloge circadienne sur les taux de croissance. L'analyse de ces modèles montre d'une part que l'horloge circadienne agit comme un filtre

---

\*Intervenant

qui avantage les cellules ayant des intervalles de divisions proches de 24h, et inhibe la croissance des autres cellules. D'autre part, cet avantage peut être absolu, de sorte que l'horloge circadienne peut accélérer la régénération de tissus sains tout en supprimant la prolifération de cellules ayant autrement des intervalles de division très courts. Ces résultats permettent de réconcilier des données expérimentales parfois contradictoires.

**Mots-Clés:** cycle cellulaire, horloge circadienne, modèle intégratif, croissance tumorale, oscillateur, régénération de tissus