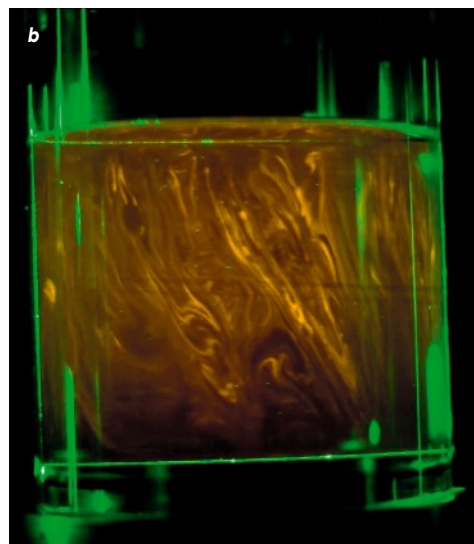
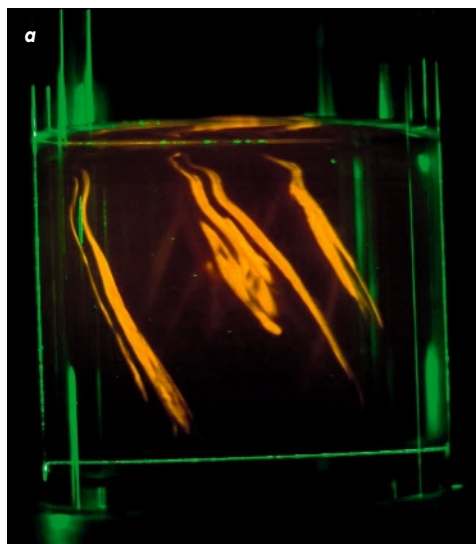


Ces photos montrent le mélange par un Soft Mixer d'un colorant fluorescent orange dans de l'eau. Pour de faibles vitesses de rotation du récipient, seul le principal mode global d'oscillation est excité, et le colorant ne se mélange pas (a). Pour des vitesses de rotation plus élevées, le mode global se déstabilise et l'écoulement devient suffisamment turbulent pour que les filets de colorant s'étirent et se replient (b). Il en résulte un mélange très efficace : le colorant s'homogénéise dans le cylindre en quelques rotations seulement de celui-ci.



couplage avec le mode global initial. Cela rend l'écoulement beaucoup plus complexe. Les filets de colorant sont fortement étirés puis repliés sur eux-mêmes, d'où un processus de mélange chaotique très efficace. Le colorant se répartit alors de façon homogène dans tout le cylindre en quelques rotations seulement de celui-ci.

Bien qu'il soit de conception très simple, ce mélangeur est aussi efficace que ceux utilisant une hélice en rotation dans le liquide. Il a plusieurs autres avantages. L'absence de pales évite non seulement d'avoir à les nettoyer, mais aussi de polluer ou de contaminer les composants à mélanger, ce qui est un gros atout dans les applications en biologie et en médecine.

Enfin, l'écoulement engendré dans notre dispositif est beaucoup plus doux que dans un mélangeur à pales : le cisaillement induit au sein du liquide est environ 20 fois plus faible que celui créé par la pointe d'une pale tournante. Or un faible cisaillement est une propriété très intéressante pour les biotechnologies destinées à produire en grande quantité des cellules animales ou végétales.

DES APPLICATIONS INDUSTRIELLES

En effet, les cellules vivantes ont besoin d'un apport constant en oxygène (pour les cellules animales) ou en dioxyde de carbone (pour les cellules végétales). Mais ces gaz ne diffusent pas assez vite pour imprégner de grands volumes. Afin d'augmenter l'apport gazeux aux cellules produites, on est donc contraint d'utiliser une pale tournante ou du bullage. Cependant, ces deux procédés produisent un très fort cisaillement qui endommage les cellules fragiles.

Grâce au faible cisaillement, notre procédé de mélange est tout à fait adapté à la production à grande échelle de cellules fragiles. À

partir du Soft Mixer, nous avons donc conçu en 2017, au sein de la jeune entreprise marseillaise Planktovie, un nouveau type de photobioréacteur afin de produire des dinoflagellés, des algues microscopiques sensibles au cisaillement. Les tests effectués dans des petits volumes ont montré que le procédé est très efficace et permet d'atteindre des concentrations plus élevées qu'avec un système de bullage. Un prototype de 150 litres est actuellement en cours d'élaboration.

Ces microalgues sont connues pour contenir de nombreuses molécules intéressantes, aux propriétés anticancéreuses, anesthésiantes, analgésiques, antivirales... La production à grande échelle de dinoflagellés ouvrirait donc de nouvelles perspectives dans le domaine médical. On pourra ensuite adapter ce nouveau type de bioréacteur à des cellules animales qui sont aussi sensibles au cisaillement. Nous sommes actuellement dans une phase de prototypage de ce type de bioréacteur, et leur commercialisation sera probablement possible d'ici à quelques années.

Le principe de notre mélangeur peut intéresser d'autres domaines. Le faible cisaillement serait un atout majeur pour le mélange de produits pharmaceutiques contenant des molécules fragiles, des anticorps par exemple. De plus, le dispositif est suffisamment simple pour s'appliquer au mélange de fluides visqueux dans des domaines comme l'industrie agroalimentaire. Et l'absence de pales est avantageuse quand il s'agit de mélanger des fluides corrosifs ou rhéoépaississants (c'est-à-dire dont la viscosité augmente avec leur agitation). Bref, ce nouveau type de mélangeur ouvre bien des perspectives dans divers secteurs industriels et technologiques. Une retombée inattendue d'études fondamentales en physique et en géophysique! ■

BIBLIOGRAPHIE

T. Albrecht et al., **On triadic resonances as an instability mechanism in precessing cylinder flow**, *Journal of Fluid Mechanics*, vol. 841, R3, 2018.

R. Lagrange et al., **Precessional instability of a fluid cylinder**, *Journal of Fluid Mechanics*, vol. 666, pp. 104-145, 2011.

R. Thompson, **Diurnal tides and shear instabilities in a rotating cylinder**, *Journal of Fluid Mechanics*, vol. 40, pp. 737-751, 1970.

W. Thomson (Lord Kelvin), **Vibrations of a columnar vortex**, *Philosophical Magazine*, vol. 10, pp. 155-168, 1880.

P. Meunier et R. Manasseh, **Soft Mixer**, brevet FR1651703 du 1^{er} mars 2016.

P. Meunier et N. Brosse, **Soft Mixer 2**, brevet FR19/02211 du 5 mars 2019.



© Getty Images/MedioTuerto

Chez la drosophile, chaque unité de ses yeux à facettes contient des cellules photoréceptrices sensibles à différentes gammes de longueurs d'onde. Un événement aléatoire – l'expression ou non d'un gène lors de la différenciation de ces cellules – détermine à quelle gamme elles seront sensibles.

L'ESSENTIEL

> Au milieu du xx^e siècle, on s'est aperçu que le hasard joue un rôle clé dans la régulation de l'expression des gènes.

> Toutefois, les techniques d'observation manquaient pour préciser son rôle à l'échelle d'une molécule dans une cellule unique.

> De telles observations sont désormais possibles et révèlent que si le hasard est inhérent à la biologie, les régulations qu'il engendre le masquent très souvent.

L'AUTEUR



HERVÉ LE GUYADER
professeur émérite de biologie
évolutive à Sorbonne Université,
à Paris

Ce que le vivant doit au hasard

Quelle est la place du hasard en biologie ?
Soulignée dès l'aube de la biologie moléculaire,
cette question reçoit depuis quelques années
de nouvelles réponses à toutes les échelles du vivant.

Hasard et mutation, hasard et sélection, hasard et peuplement : impossible de comprendre la dynamique de la biodiversité dans l'espace et le temps sans s'interroger sur la place et le rôle de l'aléatoire dans ses principaux moteurs. Aussi affronte-t-on ces questions depuis plus d'un siècle. Mais à mesure de l'avancée de la génétique, de la biochimie et de la biologie cellulaire, l'importance du hasard à l'intérieur même de la cellule a commencé à poser question : comment les molécules se rencontrent-elles dans le cytoplasme ? Comment se passe l'intime des rencontres avec des macromolécules, linéaires comme les acides nucléiques (l'ADN, par exemple) ou en pelote comme les protéines ? Et, surtout, l'aléatoire a-t-il une importance biologique ou ne doit-on le considérer que comme un processus strictement physicochimique peu pertinent pour la discipline ?

Depuis une vingtaine d'années, nombre de laboratoires se sont penchés sur le sujet, interrogeant l'aléatoire dans tous les mécanismes moléculaires mis en œuvre lors de l'expression du gène – plus de 700 articles référencés en 2019 ! Impossible, bien sûr, de résumer l'ensemble de ces travaux. Néanmoins, un fait essentiel émerge de cette littérature : le modèle le plus pertinent pour comprendre le jeu de l'aléatoire dans le vivant reste l'opéron lactose, celui-là même qui a permis aux biologistes >

> François Jacob et Jacques Monod d'être, en 1961, les premiers à défricher le mécanisme de la régulation de l'expression des gènes.

On peut s'étonner que le hasard soit au cœur même d'un mécanisme de régulation. Pourtant, dès 1957, c'est-à-dire avant la description complète du modèle, on a décelé que l'aléatoire est un élément essentiel du fonctionnement de l'opéron lactose. Et aujourd'hui, on s'aperçoit que des mécanismes similaires sont à l'œuvre à toutes les échelles du vivant.

TROIS GÈNES SOUMIS A UNE MÊME RÉGULATION

Pour comprendre l'importance de l'opéron lactose, il faut remonter au milieu du xx^e siècle. Depuis 1940, Jacques Monod s'intéressait à l'« induction enzymatique » chez la bactérie *Escherichia coli*. Au début du siècle, des biologistes avaient observé qu'en présence d'une nouvelle substance nutritive, les bactéries étaient capables de produire les enzymes dont elles avaient besoin pour « digérer » (métaboliser) cette substance. Par exemple, en présence

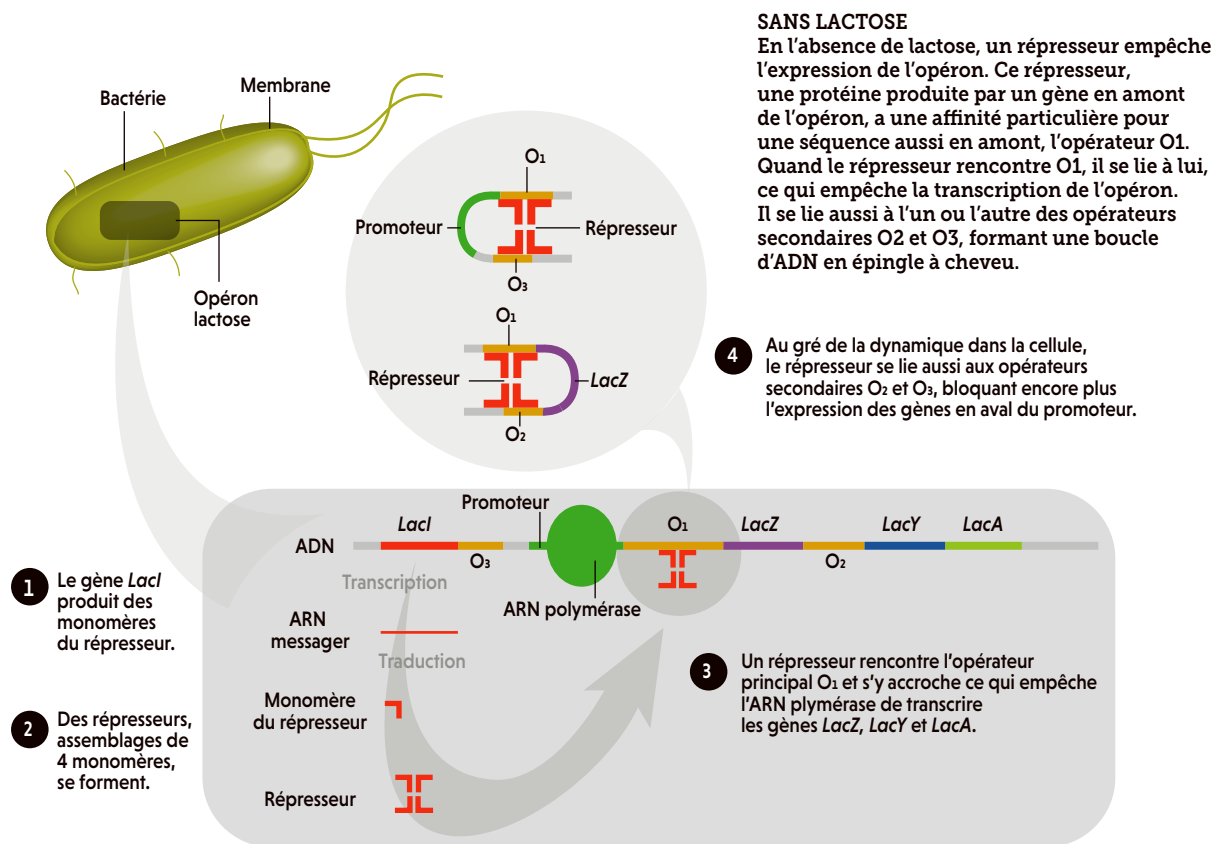
de lactose, le sucre du lait, elles se mettaient à produire de la β -galactosidase, une enzyme qui hydrolyse le lactose en glucose et galactose.

De telles enzymes sont dites « inductibles », tandis que celles qui sont toujours produites sont qualifiées de « constitutives ». Monod cherchait à comprendre comment la présence de lactose déclenchait la synthèse de β -galactosidase. Il fallut attendre la fin des années 1950 pour que son équipe, à l'institut Pasteur, montre que la synthèse de l'enzyme dépendait d'au moins deux gènes. L'un, *LacZ*, était responsable de la production de l'enzyme. L'autre, *LacI*, était lié à la régulation de l'enzyme, car, s'il était muté, l'enzyme devenait constitutive.

En 1956, l'équipe découvrit la perméase, une enzyme membranaire codée par le gène *LacY* et qui permettait l'entrée et l'accumulation du lactose dans la cellule. Cette enzyme, également inductible, répondait à une régulation qui calquait celle de la β -galactosidase. Et il en était de même pour une autre enzyme découverte trois ans plus tard, la β -galactoside-transacétylase, codée par le gène *LacA*.

LE CONTRÔLE DE L'OPÉRON LACTOSE

L'opéron lactose de la bactérie *Escherichia coli* est un ensemble de trois gènes *LacZ*, *LacY* et *LacA* regroupés et dont l'expression est soumise à une même régulation qui dépend de la présence de lactose en quantité suffisante dans la cellule.



L'étude de ces trois gènes a révélé qu'ils étaient contigus, formant un « opéron » – un ensemble de gènes regroupés et soumis à une même régulation: après mutation de *LacI*, les trois enzymes inductibles devenaient constitutives en même temps. Enfin, en 1960, Monod et Jacob comprirent que le gène *LacI* synthétisait une protéine, le répresseur, qui venait se fixer sur une séquence en amont, l'« opérateur ».

En 1961, l'article majeur de Jacob et Monod donna l'explication de l'ensemble du contrôle de l'opéron. En l'absence de lactose, le répresseur se lie à l'opérateur et empêche la synthèse des

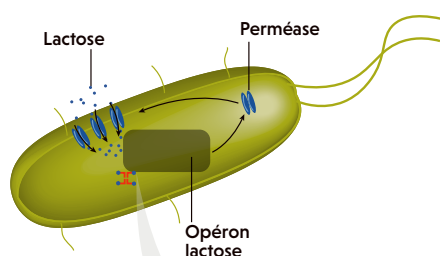
trois enzymes. En présence de lactose – « l'inducteur » –, le répresseur se détache de l'ADN et autorise ainsi la production des trois enzymes. La β -galactosidase hydrolyse le lactose, tandis que la perméase permet une entrée massive dans la cellule (voir l'encadré ci-dessous).

Pour la première fois, on comprenait comment l'expression des gènes est régulée. Ou presque. Car dès 1957, deux biologistes de l'université de Chicago, Aaron Novick et Milton Weiner, avaient soulevé une question cruciale pour avoir une compréhension totale de cette régulation: comment, concrètement, l'induction était-elle déclenchée? Cette question en portait une autre, celle du rôle de l'aléatoire dans la régulation de l'expression des gènes.

UN PHÉNOMÈNE DE TOUT OU RIEN

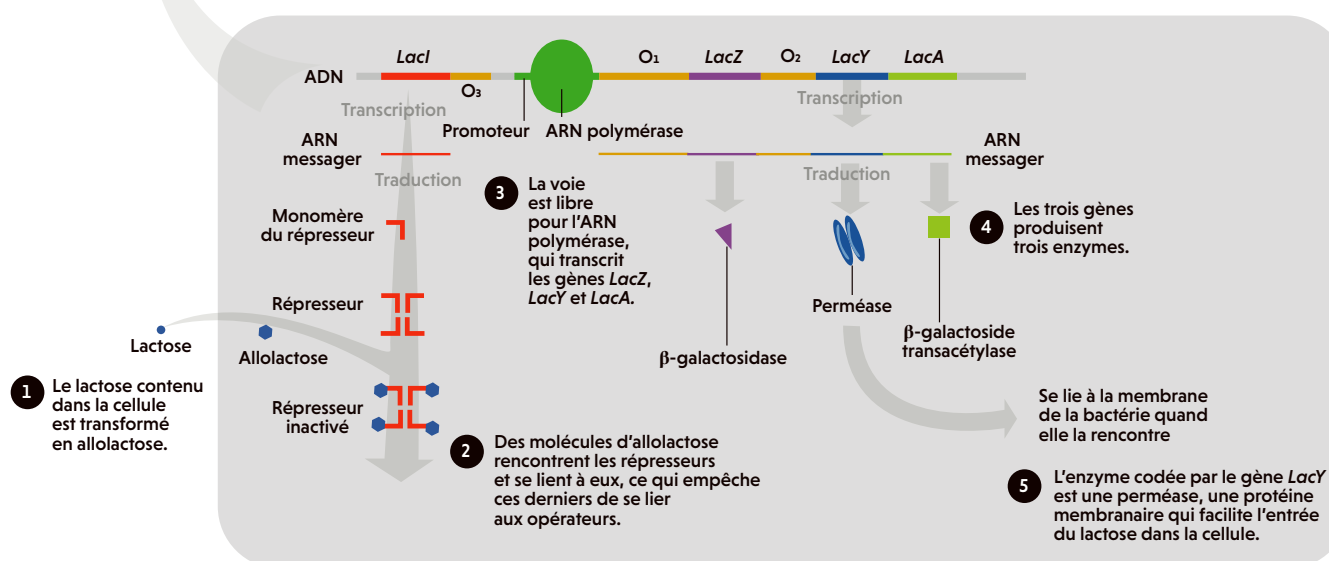
Lors d'expériences pour étudier la cinétique de l'induction, l'équipe de Monod avait utilisé comme inducteur non pas le lactose, mais le thio-méthyl- β -galactoside (TMG), un sucre de la même famille qui a l'avantage de ne pas être coupé par la β -galactosidase. C'est ce que Monod a appelé l'induction gratuite, car la molécule ne peut fournir d'énergie à la cellule. Ces ➤

Pour la première fois, on comprenait comment l'expression des gènes est régulée



AVEC LACTOSE

En présence de lactose, le répresseur se détache de l'ADN, autorisant la transcription de l'opéron, c'est-à-dire la synthèse d'un ARN messager par une enzyme – l'« ARN polymérase » – qui lit la séquence d'ADN à partir d'une séquence en amont, le « promoteur ». La traduction de l'ARN messager synthétisé donne naissance à trois enzymes. Parmi elles, la β -galactosidase hydrolyse le lactose, tandis que la perméase permet une entrée massive dans la cellule.



> expériences avaient montré que si l'inducteur était donné à haute concentration, les bactéries synthétisaient vite la β -galactosidase à son taux maximal. Elles avaient aussi révélé que deux processus indépendants étaient impliqués dans l'induction de la synthèse de l'enzyme. D'une part, la concentration de l'inducteur dans les bactéries déterminait la vitesse de production de l'enzyme. D'autre part, la synthèse de la perméase, elle aussi induite par le TMG, augmentait considérablement la concentration de l'inducteur dans les bactéries.

Toutefois, que se passait-il quand l'inducteur était donné à faible concentration? C'est à cette question que Novick et Weiner ont cherché à répondre. On pourrait penser que la production de β -galactosidase croît avec le temps, parce que la concentration interne de l'inducteur augmente au fur et à mesure de la synthèse de la perméase. Or, par des expériences de dilution et de dosage, Novick et Weiner ont constaté qu'une population de bactéries croissant avec une forte concentration d'inducteur est composée de cellules qui soit synthétisent la β -galactosidase à son taux maximum, soit ne synthétisent rien du tout. En d'autres termes, les bactéries sont induites ou non, sans intermédiaire.

LE RÔLE CLÉ DE LA PERMÉASE

Leur explication est la suivante: quand l'inducteur est ajouté au milieu de culture, une bactérie a une probabilité donnée de produire une première molécule de perméase, probabilité peut-être dépendante de la concentration de l'inducteur. Cette perméase entraîne l'augmentation de la concentration interne de l'inducteur. La probabilité de synthèse de la deuxième molécule de perméase devient donc plus élevée. L'induction de la perméase adopte alors un comportement autocatalytique (elle s'autoaccélère) et, peu de temps après la synthèse de la première perméase, la bactérie devient ainsi complètement induite. La transition est si rapide qu'on ne peut trouver de bactéries intermédiaires.

Par ailleurs, la perméase est une protéine membranaire. Ainsi, quand une bactérie induite se divise, les deux cellules filles se partagent les molécules de perméase avec la membrane et restent donc induites. Si l'inducteur disparaît du milieu de culture, l'autocatalyse s'arrête. Comme les bactéries induites croissent plus lentement que celles non induites, elles se diluent dans la culture. De plus, à chaque génération, les perméases membranaires diminuent en nombre jusqu'à disparaître.

L'induction de la β -galactosidase apparaît donc comme un phénomène en tout ou rien, déclenché par un processus aléatoire. La formation de la première molécule de perméase serait l'étape critique: le passage à l'état induit



Un unique événement moléculaire aléatoire détermine le phénotype d'une cellule

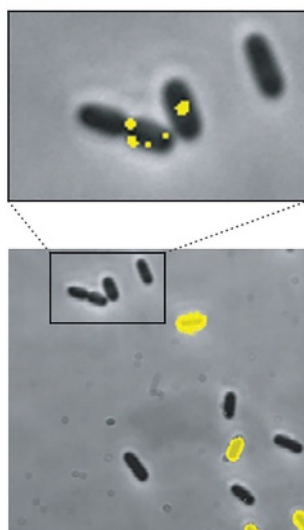
serait la conséquence d'un unique événement aléatoire. Une fois la bactérie induite, toute sa descendance le reste si la concentration de l'inducteur reste à son taux de maintien.

UNE SEULE PERMÉASE SUFFIT-ELLE ?

Cependant, il restait une difficulté de taille pour valider le modèle de Novick et Weiner. Toute cette connaissance sur l'expression du gène reposait sur des études de génétique et de biochimie conduites sur de grandes populations de cellules et de molécules purifiées, qui cachaient la nature de l'expression génique d'une seule molécule. Or celle-ci dépend de l'action de macromolécules qui transcrivent l'ADN en ARN messager, lesquelles sont elles-mêmes soumises aux lois du hasard, ce qui signifie que les cellules ne sont pas synchrones. Il est donc indispensable de faire des observations en temps réel dans des cellules isolées.

Pour ce faire, il a fallu attendre la mise au point d'une technique de microscopie offrant la possibilité de détecter une seule protéine dans une cellule unique. Ainsi, ce n'est qu'en 2006 que Sunney Xie, de l'université Harvard, et ses collègues ont repris les études préliminaires de Novick et Weiner. Chez *E. coli*, l'équipe a rendu fluorescente la perméase en fusionnant le gène *LacY* avec celui d'une protéine fluorescente jaune et utilisé une technique lui permettant de détecter et localiser une seule perméase fluorescente. Comme prévu, les chercheurs ont détecté deux phénotypes chez les cellules cultivées avec une concentration élevée d'inducteur. Des cellules – les cellules induites – présentaient des membranes complètement fluorescentes, c'est-à-dire avec un grand nombre de perméases. Les autres étaient celles non induites. Or au lieu de ne porter aucune perméase, plusieurs en présentaient un petit nombre!

Les cellules non induites avaient de zéro à dix molécules, avec une probabilité indépendante de la concentration de l'inducteur. L'hypothèse de Novick et Weiner était-elle

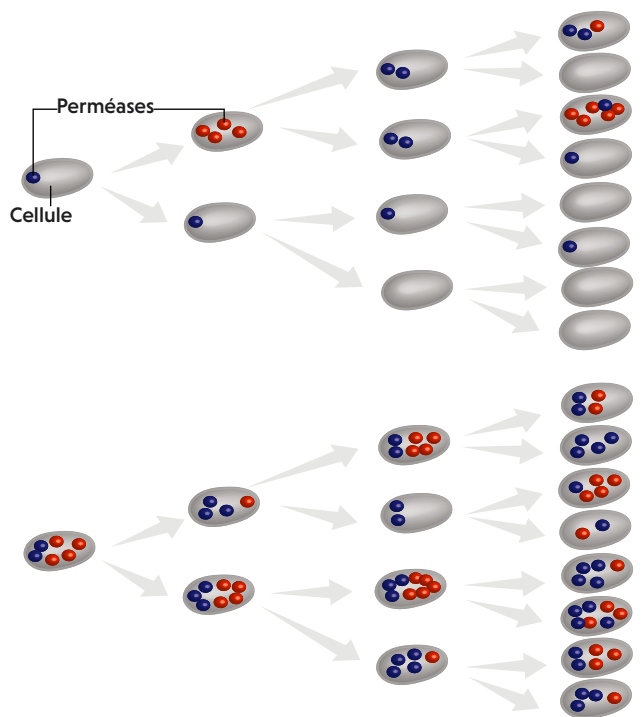


Les techniques actuelles de microscopie permettent de détecter une seule molécule fluorescente dans une cellule. L'équipe de Sunney Xie, à l'université Harvard, a ainsi montré qu'en présence de lactose même des bactéries non induites, c'est-à-dire où l'opéron lactose ne s'est pas exprimé pleinement, portent quelques molécules de l'enzyme perméase (les points jaunes sur le zoom), alors que celles induites en ont produit massivement (cellules toutes jaunes).

UN ÉVÉNEMENT ALÉATOIRE, DEUX RÉGIMES

Le modèle de Sunney Xie et ses collègues pour décrire l'expression aléatoire du gène de la perméase et son effet de seuil sur l'induction des bactéries (*ci-contre*) est très similaire au « test de fluctuation », un outil théorique issu de la mécanique quantique où l'aléatoire est important : de nouvelles molécules de perméase (*en rouge*) sont produites par sèves et s'ajoutent à celles déjà présentes (*en bleu*), tandis que chaque division cellulaire dilue leur nombre total. Quand l'opéron lactose est réprimé, la probabilité de production de nouvelle perméase est faible et les bactéries restent globalement non induites (*en haut*), et inversement (*en bas*). En 1943, le biophysicien Max Delbrück avait utilisé un test de fluctuation similaire pour modéliser des expériences du microbiologiste Salvador Luria visant à trancher entre deux hypothèses sur l'origine des mutations chez les bactéries *E. coli* : étaient-elles induites par le milieu de culture ou spontanées ?

Ce n'est pas le seul parallèle entre les phénomènes d'induction enzymatique et de mutation. Comme Aaron Novick et Milton Weiner l'ont constaté dès 1957, chaque cellule a seulement deux états possibles (induit ou non induit/muté ou non muté). De plus, dans les deux cas, la descendance d'une cellule est dans le même état qu'elle ; enfin, la transition vers l'état induit comme muté est le résultat d'un événement unique aléatoire. Avec une différence majeure, cependant : au contraire de la mutation, l'induction est réversible, car elle nécessite la présence continue de l'inducteur dans le milieu de culture.



mauvaise ? Pour le savoir, l'équipe de Sunney Xie a repris l'ensemble de leur raisonnement, mais en élevant le seuil, c'est-à-dire le nombre de molécules de perméase nécessaires pour passer de l'état non induit à l'état induit. Toutefois, comment déterminer ce seuil, tant il est difficile de saisir les rares événements de passage d'un état à un autre ? L'astuce a consisté à partir d'une population de cellules couvrant un large éventail du nombre de perméases. Pour ce faire, l'équipe a induit des bactéries en culture, puis éliminé l'inducteur du milieu. Elle a ensuite attendu six générations, pendant lesquelles les perméases se sont réparties entre les cellules filles au fil des divisions. Puis elle a introduit à nouveau l'inducteur dans le milieu de culture. Résultat : la fluorescence des cellules comportant peu de perméases a continué à décroître. En revanche, celle des bactéries dotées de plus de trois cents molécules s'est mise à augmenter, signe que ces cellules étaient à nouveau induites. Le véritable seuil était donc de trois cents molécules.

LE MYSTÈRE DES VAGUELETTES

Avec un tel seuil, cependant, un autre problème émergeait. Comment expliquer à la fois une importante vague d'expression du gène *LacY* pour atteindre le seuil de l'induction, mais aussi des vaguelettes d'une petite dizaine de molécules chez les bactéries non induites ? Pour cela, il a fallu faire appel à toutes les connaissances sur le fonctionnement de l'opéron lactose. Notamment au fait que le

répresseur se fixe non pas à un, mais à deux opérateurs parmi trois, formant une boucle d'ADN (*voir l'encadré pages 52-53*).

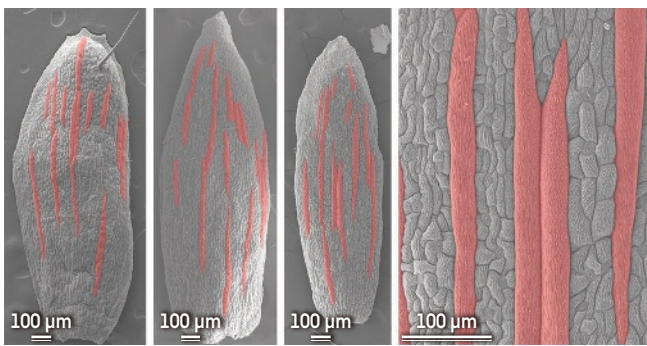
Le raisonnement est alors le suivant. Les vaguelettes seraient le résultat de la dissociation partielle du répresseur et de l'ADN : le répresseur se serait dissocié d'un seul des deux opérateurs. Étant toujours lié à l'autre, le répresseur rétablit rapidement un lien avec celui qu'il a quitté. Par conséquent, la durée de la transcription de l'opéron est brève et peu de perméases sont synthétisées. Au contraire, la dissociation complète du répresseur et de l'ADN serait un événement rare qui déclencherait une importante vague d'expression du gène *LacY*. Le seuil serait alors atteint et la bactérie induite. En effet, un répresseur ayant complètement quitté la molécule d'ADN met beaucoup de temps à rencontrer de nouveau les sites des opérateurs au gré de sa diffusion aléatoire dans la cellule – son « mouvement brownien », puis son glissement le long de l'ADN –, ce qui augmente considérablement la durée de transcription.

Ainsi, un unique événement moléculaire aléatoire détermine le phénotype d'une cellule. La dissociation partielle du répresseur conduit à de petites vagues d'expression de protéines, tandis que de rares dissociations complètes conduisent à de grandes vagues d'expression de l'opéron. Dans ce modèle, la complète dissociation du répresseur serait l'événement moléculaire aléatoire entraînant le changement de phénotype.

> L'équipe de Sunney Xie a testé ce modèle en 2008. Il lui a suffi d'enlever les séquences des deux opérateurs secondaires. Dans ces conditions, le répresseur ne peut pas organiser de boucle d'ADN et toute dissociation du répresseur et de l'ADN est complète. Comme prévu par le modèle, l'induction a été rapide, même si le nombre de molécules de perméase était inférieur au seuil : enlever la possibilité de boucle d'ADN élimine donc la bistabilité du système.

Dans une deuxième expérience, l'équipe a remplacé le gène *LacY* de la perméase par un gène *Tsr* codant une protéine qui se niche dans la membrane bactérienne, comme la perméase, mais sans en remplir la fonction. De cette même manière, on élimine le rétrocontrôle de la perméase tout en conservant un moyen de

L'épiderme des sépales de la plante *Arabidopsis thaliana* (en bas) présente de petites cellules (en haut, en gris) et d'autres géantes (en rouge) avec plusieurs noyaux, réparties aléatoirement. L'apparition des cellules géantes dépend de la fluctuation de l'expression d'un seul gène, *ATML1*. Lorsque la production de la protéine qu'il code dépasse un seuil dans une cellule, si celle-ci a engagé une mitose, seul son noyau se divise. Elle devient donc plurinucléée et, corrélativement, géante.



visualiser les vagues d'expression de l'opéron (en fusionnant le gène avec celui d'une protéine fluorescente). Comme attendu, l'équipe a détecté de nombreuses petites vagues de protéines membranaires fluorescentes et de rares grandes vagues.

Enfin, elle a observé le comportement du répresseur – rendu fluorescent lui aussi – quand il rejoint la molécule d'ADN. En revanche, quand il est libre, son mouvement brownien dans la cellule est tel qu'il est impossible de suivre le point de fluorescence. Toutes ces observations lui ont permis de quantifier nombre de paramètres. Par exemple, le temps de recherche de l'opérateur par le répresseur est de l'ordre de 270 secondes, proche des 250 secondes calculées. Chaque petite vague produit un seul ARN messager dont la traduction donne en moyenne entre 16 et 20 monomères de β -galactosidase, soit 4 à 5 enzymes matures (la β -galactosidase est un tétramère).

En 2018, Sunney Xie et ses collègues ont par ailleurs suivi les variations de comportement d'une cellule à l'autre. Ils ont ainsi montré que deux paramètres suffisent pour décrire la dynamique d'un gène : la fréquence des vagues – leur nombre par cycle cellulaire – et la taille de la vague – la moyenne du nombre de molécules produites. Sans oublier bien sûr l'autocatalyse due aux perméases. Ainsi, finalement, leur modèle décrit comment le jeu entre ce rétrocontrôle positif et l'expression aléatoire de l'opéron fait émerger deux états stables, avec une possibilité de transition de l'un à l'autre. La basse fréquence des expressions aléatoires de l'opéron stabilise l'état non induit, tandis que le rétrocontrôle positif stabilise l'état induit.

DE LA CELLULE À L'INDIVIDU

La place et le rôle biologique de l'aléatoire dans la dynamique de l'opéron lactose sont donc désormais parfaitement décryptés. Pour cela, il a fallu en avoir la description moléculaire complète. C'est pourquoi l'opéron lactose joue toujours un rôle fondamental. Jacob et Monod concluaient leur article de 1961 par une généralisation de leur modèle au développement et à la différenciation cellulaire des organismes eucaryotes comme les animaux et les plantes. Sunney Xie et ses collègues ont fait de même en postulant que le jeu des régulateurs de transcription lors de l'embryogenèse devait être du même ordre, à savoir des événements aléatoires et des processus de maintien, analogues à l'autocatalyse pour l'opéron lactose. Mais chez les organismes pluricellulaires, les processus au cours du développement sont plus complexes, puisque les régulations y sont spatiotemporelles, alors que pour l'opéron lactose, elles ne sont que temporelles. Or bien peu de systèmes eucaryotes sont décrits avec le niveau de précision atteint avec l'opéron!

En embryologie, jouer avec le temps, c'est aussi jouer avec l'espace

Néanmoins, depuis ces travaux, les études sur l'aléatoire en biologie ont fleuri à toutes les échelles du vivant. Au niveau moléculaire, on s'est ainsi aperçu que des mécanismes similaires à ceux intervenant dans le cas de l'opéron lactose corrélaient l'expression de gènes parfois très éloignés dans le génome. C'est ce qu'ont notamment montré Alain Hénaut, de l'université Pierre-et-Marie-Curie, et ses collègues, d'abord chez les bactéries *E. coli* et *Bacillus subtilis*, puis chez la bactérie *Sinorhizobium meliloti* en 2008. Ces biologistes expliquent de telles corrélations par les contraintes structurales liées aux processus de compaction et décompaction du chromosome bactérien, lesquelles produisent de grandes boucles d'ADN indispensables pour que la machinerie de la transcription agisse.

À l'échelle cellulaire, d'autres chercheurs tentent d'expliquer le fait que la part d'aléatoire dans l'expression des gènes diffère d'une lignée à l'autre. C'est ainsi qu'en 2018, Michael Morgan et John Marioni, de l'université de Cambridge, en Angleterre, ont montré que la composition de la séquence en amont d'un gène (son « promoteur ») influe sur la part d'aléatoire dans son expression : plus les îlots CpG – des suites de deux briques de l'ADN, la cytosine et la guanine – y sont petits, plus l'expression du gène est aléatoire.

À l'échelle de la population de cellules, une piste pour traquer l'aléatoire consiste à repérer ce qui, au cours du développement d'un organisme, peut résulter d'un comportement aléatoire moléculaire. De tels faits ont été repérés autant chez les plantes que chez des animaux. Ainsi, en 2017, une équipe internationale autour de James Locke, de l'université de Cambridge, et Adrienne Roeder, de l'université Cornell, aux États-Unis, s'est intéressée à un étrange problème du développement floral d'*Arabidopsis thaliana*, la plante modèle en biologie moléculaire. L'épiderme des sépales présente deux types de cellules. Certaines restent petites, avec un seul noyau, tandis que d'autres deviennent plurinucléées et géantes. Par une

étude très minutieuse, l'équipe a montré que tout dépend de la fluctuation de l'expression d'un gène régulateur de transcription (voir la figure page ci-contre).

On trouve chez la drosophile un phénomène analogue, étudié en 2014 par Robert Johnston et Claude Desplan, à l'université de New York. Pendant le développement de la rétine de l'œil de cet insecte, la fluctuation de l'expression du gène régulateur de transcription *spineless* dans une population de cellules qui se différencient en photorécepteurs détermine à quelles longueurs d'onde ces neurones sensoriels seront sensibles : selon que *spineless* est exprimé ou non, les cellules produisent un type de protéine pigmentaire photosensible ou un autre.

L'EMBRYON, UNE HISTOIRE DE HASARD ET DE TEMPS

Enfin, d'autres chercheurs se demandent comment une organisation peut apparaître, alors que les processus moléculaires sous-jacents sont fondamentalement aléatoires. C'est ainsi qu'en janvier dernier, Chris Wiggins, de l'université Columbia, à New York, et Hernan Garcia, de l'université de Californie à Berkeley, se sont intéressés à la façon dont émerge la segmentation de l'embryon au cours du développement de la drosophile à partir de ce qui se produit dans chaque cellule. Par imagerie et modélisation, leur équipe a montré qu'une bande de cellules est dessinée par le jeu croisé de deux processus moléculaires : l'un module la fréquence des vagues aléatoires de transcription d'un gène régulateur (*even-skipped*), l'autre régule la fenêtre temporelle durant laquelle cette transcription a lieu. Comme pour l'opéron lactose, l'un joue avec l'aléatoire, l'autre sur le moment de la dynamique – et donc sur l'espace puisqu'en embryologie, jouer avec le temps, c'est aussi jouer avec l'espace.

Ainsi un comportement aléatoire des molécules se trouve au cœur des dynamiques cellulaires majeures à toutes les échelles. Mais qu'en est-il à celle des organismes vivants ? On peut penser qu'il en est de même. Toutefois, l'aléatoire est bien plus difficile à déceler à cette échelle. Si parfois on perçoit son rôle dans un processus, dans la majorité des cas, il disparaît derrière les régulations plus ou moins complexes, souvent d'une grande finesse, qu'il a instaurées aux différentes échelles, rendant les phénomènes déterministes.

Il est vraisemblable que les premières entités cellulaires, lors de l'apparition de la vie, étaient sous l'empire du hasard. Mais cette anarchie a été canalisée, régulée, de telle manière que des développements coordonnés répétables ont émergé. Selon l'adage, des chats ne donnent pas des chiens. On touche ici du doigt la clé de voûte de la biologie : la régulation. ■

BIBLIOGRAPHIE

N. C. Lammers et al., **Multimodal transcriptional control of pattern formation in embryonic development**, *PNAS*, vol. 117, pp. 836-847, 2020.

H. Ge et al., **Relatively slow stochastic gene-state switching in the presence of positive feedback significantly broadens the region of bimodality through stabilizing the uninduced phenotypic state**, *Plos Comput. Biol.*, vol. 14(3), article e1006051, 2018.

A. Riva et al., **Analyzing stochastic transcription to elucidate the nucleoid's organization**, *BMC Genomics*, vol. 9, article 125, 2008.

L. Cai et al., **Stochastic protein expression in individual cells at the single molecule level**, *Nature*, vol. 440(16), pp. 358-362, 2006.

A. Novick et M. Weiner, **Enzyme induction as an all-or-none phenomenon**, *PNAS*, vol. 43, pp. 553-566, 1957.

L'ESSENTIEL

> Les humains et les autres animaux recourent parfois à la violence pour, notamment, obtenir de la nourriture ou se protéger.

> Une action violente présente un risque. La décision de l'entreprendre implique des circuits cérébraux particuliers.

> Des voies distinctes traitent les menaces immédiates et celles qui nécessitent une réflexion avant de réagir.

> Des anomalies cérébrales apparaissent plus souvent chez les délinquants violents que chez ceux n'ayant pas d'antécédents de violence.

L'AUTEUR



R. DOUGLAS FIELDS
professeur adjoint à l'université du Maryland, aux États-Unis,
et chef de section à l'Institut américain de la santé de l'enfant
et du développement humain, à Bethesda

Dans les rouages cérébraux de l'agressivité

Au-delà de la morale, toute action violente présente un risque pour l'individu. Quels mécanismes neuronaux peuvent alors la déclencher ? Les chercheurs ont des pistes.

En 2017, depuis une position embusquée au 32^e étage de l'hôtel Mandalay Bay à Las Vegas, aux États-Unis, un homme isolé a tiré avec de puissantes armes un millier de balles sur une foule de gens allant assister à un concert, tuant 58 personnes et en blessant 869 autres. Après le suicide du meurtrier sur la scène du crime, le cerveau de cet homme a été envoyé à l'université Stanford pour rechercher une éventuelle explication biologique à ce drame.

Qu'espéraient trouver les scientifiques lors d'une telle inspection ? Aucun test génétique de prédisposition à un comportement de tueur n'est en vue, mais ce type de recherche pourrait aider à mieux comprendre comment le cerveau contrôle la violence. Par ailleurs, en utilisant les mêmes méthodes expérimentales qui ont permis d'identifier des circuits cérébraux responsables d'autres activités humaines complexes, comme la marche, la parole ou la lecture, les neuroscientifiques sont maintenant en mesure de repérer les voies qui sous-tendent les comportements agressifs.

Ces nouvelles découvertes aident à mettre au jour les mécanismes sous-jacents à l'œuvre dans les actes d'extrême violence, comme le massacre de Las Vegas, mais aussi à expliquer l'agressivité au volant, plus courante, et même la réaction instantanée d'une mère à toute menace dirigée vers son enfant.

Dans la nature, la violence physique, parfois mortelle, est au cœur de la lutte pour la survie, et tous les animaux ont acquis une circuiterie neuronale dévolue au comportement agressif.

Lors d'expériences pionnières sur des chats entamées à la fin des années 1920, le physiologiste suisse Walter Hess a découvert au plus profond de l'hypothalamus une région qui, excitée, déclenche une agression violente. Il s'avère que c'est la même région où d'autres pulsions et comportements instinctifs puissants, comme manger, boire ou s'accoupler, sont activés. Lorsque Hess a stimulé cet ensemble de neurones à l'aide d'une électrode insérée dans le cerveau d'un chat docile, le félin s'est instantanément mis dans une grande colère, et a attaqué et tué un autre animal présent dans sa cage. ➤