

➤ reste liée au promoteur que durant quelques secondes ou dizaines de secondes avant d'être remplacée par une autre molécule. De même, on sait désormais que l'association des histones avec l'ADN est beaucoup plus dynamique que ce que l'on imaginait: le temps moyen de cette association varie de quelques secondes à quelques minutes, ce qui modifie sans cesse les zones de l'ADN qui peuvent ou non être transcrites.

On sait aussi, notamment grâce à l'équipe de Peter Fraser, à l'institut Babraham de Cambridge, que l'expression des gènes n'est pas homogène dans le noyau cellulaire; elle se déroule dans quelque 2500 régions particulières, nommées «usines à transcription». Ces régions sont riches en ARN polymérase. Plusieurs gènes partagent la même usine à transcription, sorte de tête de lecture sur laquelle chacun vient tour à tour «s'activer».

Faute de connaître les mécanismes tridimensionnels plausibles qui contrôlèrent précisément ces mouvements, on doit privilégier l'hypothèse la plus simple: celle de changements aléatoires de la conformation de l'ADN qui exposeraient les gènes aux usines à transcription. Ce mode dynamique coïncide avec le fait que les ARN et les protéines correspondant à un gène sont produits par bouffées, parfois sous l'impulsion d'une seule molécule.

UNE EXPRESSION EN FONCTION D'UNE CLOCHE

Par ailleurs, les molécules qui régulent l'expression des gènes – facteurs de transcription et répresseurs – sont souvent en petite quantité dans la cellule. Ainsi, 80% des protéines d'une bactérie sont présentes en moins de 100 exemplaires; certaines, impliquées dans la division cellulaire ou dans la réparation de l'ADN, n'ont que quelques dizaines de copies.

Prenons le cas d'une protéine que chaque cellule d'une population contient en 50 exemplaires. En théorie, lors de la division cellulaire, les cellules filles reçoivent, en moyenne, 25 copies chacune. Mais en réalité, cette répartition suit la loi de Gauss; elle est en forme de cloche centrée sur une moyenne. On peut donc s'attendre à ce qu'autour de cette moyenne, surviennent des situations très diverses. Dans environ 6% des cas, la répartition est même très inégale, certaines cellules filles recevant moins de 19 copies, tandis que d'autres en récupèrent plus de 30 (ces estimations sont issues d'une répartition gaussienne standard). De sorte que certaines cellules ont 50% de protéines de plus que les autres. Au final, la transcription d'un gène fonctionne sur un mode instable: son expression n'a lieu que si les molécules de régulation sont suffisamment nombreuses à proximité de son promoteur. Elle peut se produire dans une cellule (et pas dans ses

voisines), puis diminuer avec la dégradation des facteurs de transcription.

Ainsi, des cellules ayant les mêmes gènes produisent des quantités différentes de facteurs de transcription et expriment des gènes distincts. Pour un gène donné, le promoteur de la transcription passe d'un état actif à un état inactif et le rythme de transition d'un état à l'autre détermine à quelle vitesse fluctue l'expression du gène: plus la période séparant deux activations successives du promoteur est courte, plus la variation de l'expression du gène est rapide. Or on a montré que la structure du promoteur influe sur ce rythme. Ainsi, en 2006, l'équipe de James Collins, à l'université de Boston, a découvert chez la levure que les promoteurs qui contiennent un motif de nucléotides, la boîte TATA (riche en thymine et en adénine), réagissent plus vite que les promoteurs qui en sont dépourvus.

Ce sont donc les variations naturelles des interactions moléculaires sur les sites de la transcription qui rendent l'expression génique aléatoire. Cependant, la structure même de l'ADN dans la cellule y contribue également. Cette longue molécule occupe un volume dans

L'expression aléatoire des gènes se traduit par la synthèse de protéines différentes ou dans des proportions différentes dans les cellules génétiquement identiques d'un même tissu. Par exemple, une protéine (ici en rouge) peut être synthétisée en petite quantité tandis que d'autres (en bleu et en jaune) sont produites en plus fortes concentrations. En revanche, la même protéine sera plus abondante dans une cellule voisine, ou absente dans une troisième, tandis que les deux autres protéines seront moins présentes.

