

➤ 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.

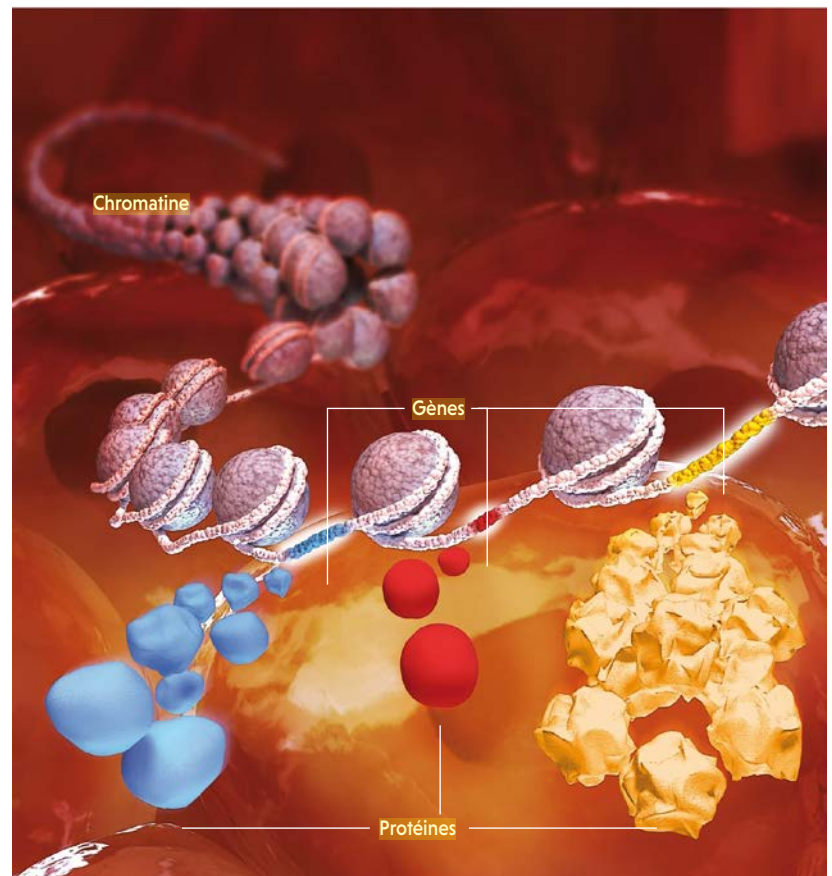
Prenons le cas d'une protéine que chaque cellule d'une population contient en 50 exemplaires. En théorie, lors de la division cellulaire, les cellules filles reçoivent, en moyenne, 25 copies chacune. Mais en réalité, cette répartition suit la loi de Gauss; elle est en forme de cloche centrée sur une 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.



HASARD ET ÉPIGÉNÉTIQUE

Pour les Grecs, la Terre était le centre du monde. Quand Ptolémée, à l'aube du I^{er} millénaire, se rendit compte que cette hypothèse n'expliquait pas correctement la trajectoire des planètes, il proposa non pas d'en changer, mais d'ajouter des hypothèses supplémentaires, les « épicycles ». Il fallut attendre Copernic pour que l'on abandonne l'hypothèse initiale et que l'on adopte le système héliocentrique. Aujourd'hui, en biologie, la révolution copernicienne correspond à l'avènement de l'épigénétique : depuis quelques années, on rassemble sous cette appellation plusieurs phénomènes moléculaires disparates qui provoquent des différences héréditaires et réversibles de l'expression des gènes sans changer leur séquence (voir *L'hérédité sans gène*, par M. Skinner, page 44). Ces phénomènes remettent en cause la vision classique, déterministe, du fonctionnement des gènes, puisqu'il ne suffit plus de connaître la séquence précise d'un génome pour espérer expliquer le fonctionnement de l'organisme qui le porte. Le phénomène d'épigénèse le mieux connu est celui de la méthylation des gènes, l'ajout d'un groupe méthyle. Ces petites modifications chimiques de certaines bases de l'ADN peuvent empêcher ou moduler l'expression du gène qui les porte. La méthylation et la déméthylation sont des phénomènes dynamiques qui durent quelques dizaines de secondes au plus. De même, les histones, protéines autour desquelles s'enroule l'ADN, peuvent être méthylées, acétylées (par ajout d'un groupe acétyle) ou phosphorylées (groupe phosphate), et ce statut, lui aussi

dynamique, a un impact sur l'accessibilité des facteurs de transcription à l'ADN. On sait que les profils épigénétiques d'une cellule (par exemple l'ensemble des groupes méthyles portés par son génome) subissent des variations aléatoires à chaque division cellulaire. Ces différences expliqueraient en partie pourquoi deux vrais jumeaux n'ont pas exactement les mêmes caractéristiques physiques. D'autres phénomènes épigénétiques sont de natures ou d'échelles différentes. On peut mentionner les micro-ARN. Ces très nombreux petits ARN qui ne sont pas traduits en protéines peuvent perturber l'expression des autres gènes : quand ils s'appariaient avec un ARN messager, ils provoquent sa dégradation ! Enfin, à une plus large échelle, les chromosomes occupent dans le noyau, même quand ils sont décondensés, des « territoires chromosomiques », dont l'organisation interne comporte des zones où l'expression des gènes est facilitée et d'autres où elle est réprimée. Il existe en outre des enzymes « remodeleuses » de la chromatine, qui modifient sa structure et rendent possible ou non l'expression des gènes. Il semble enfin que la position d'un gène dans le noyau, plutôt vers le centre ou plutôt vers la périphérie, ait des conséquences sur son expression. Ces mécanismes épigénétiques sont-ils la preuve qu'un ordre déterministe est à l'œuvre, dans la mesure où ils permettraient de contraindre la dimension aléatoire de l'expression des gènes ? Ou au contraire, sont-ils des indices que le hasard règne en maître, que toute volonté de codifier et de prévoir le

fonctionnement cellulaire est illusoire tant l'écheveau des interactions internes est complexe ?

L'existence d'un « code histone », qui se superposerait au code génétique, irait dans le sens d'un déterminisme caché. Ce code, encore hypothétique et contesté, résulterait des modifications chimiques des histones, dont les combinaisons correspondraient à différents états de transcription des gènes. Il reste à comprendre si les fluctuations aléatoires des modifications chimiques autorisent une stabilité suffisante du code, nécessaire à son « interprétation ». Le raisonnement est le même avec les micro-ARN dits interférents. On considère qu'ils représentent un nouveau mode de régulation, emboîté dans ceux déjà décrits. Mais si l'on se place dans le cadre probabiliste, on s'interroge : de tels éléments de régulation peuvent-ils vraiment s'emboîter de la sorte ? À tout le moins, on comprend qu'ils contribuent à la variabilité intercellulaire. Quant aux territoires chromosomiques, alors que l'on a longtemps pensé qu'ils se disposaient les uns par rapport aux autres de façon non aléatoire, ils fluctuent en fait selon les cellules ou les générations cellulaires. De sorte que si leur position a un impact sur l'expression des gènes qu'ils contiennent, cette dernière pourrait en être modifiée. On voit mal quel code complexe pourrait, en coordination avec les autres « codes », dicter ces variations topologiques. Elles sont plus facilement explicables par l'intervention du hasard, éventuellement suivie d'une stabilisation des états adaptés à la fonction de la cellule ou à sa survie.

le noyau, car elle se replie sur elle-même. Chez les eucaryotes, nous l'avons dit, elle s'enroule autour de protéines, les histones, formant un long filament, la chromatine. Elle ressemble alors à un long collier de perles enroulé de façon compacte, les perles correspondant aux assemblages d'ADN et de molécules d'histones, nommés nucléosomes.

Certains gènes sont inaccessibles, car situés au cœur de la « bobine ». De même, dans une cellule, par nature très encombrée par des centaines de protéines, de petites molécules et d'organites, le trajet d'un facteur de transcription jusqu'au promoteur de son gène cible est pour le moins aléatoire : s'il parvient à proximité de la molécule d'ADN, il faut encore qu'il pénètre dans les replis de la chromatine et qu'il trouve son chemin parmi les nucléosomes. Rien ne permet de penser que cette

progression se produise à l'identique d'une cellule à une autre, même si finalement la transcription du gène cible a bien lieu.

L'ALÉA CONTRÔLÉ

Un troisième type de mécanisme en jeu dans l'expression aléatoire des gènes est son... contrôle. Cette notion, qui sous-entend que l'on réduit l'incertitude, semble contredire celle de phénomène stochastique, par nature imprévisible. En fait, elle traduit, là encore, le fait que l'expression des gènes se déroule dans le contexte de la cellule et donc sous certaines contraintes.

Le mécanisme de contrôle le mieux connu est le rétrocontrôle négatif, ou autorégulation négative : des protéines synthétisées à la suite de l'expression d'un gène inhibent une étape située en amont de leur production, ce qui tend à réduire leur concentration. Si la cellule les

>