

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'apparient 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

▼ dégrade, leur production est à nouveau favorisée, car le rétrocontrôle diminue.

Un exemple bien étudié est celui des gènes et des protéines qui déterminent le fonctionnement de l'horloge circadienne. Deux protéines, *Per* et *Cry*, synthétisées sous l'action des protéines *Clock* et *Bmal1*, inhibent en retour ces deux molécules, ce qui stoppe l'expression des gènes *per* et *cry*. La concentration des deux protéines devient alors si faible qu'elles ne bloquent plus *Clock* et *Bmal1*, ce qui relance le cycle (les gènes *per* et *cry* pouvant de nouveau s'exprimer).

Résumons-nous. L'expression aléatoire des gènes est un phénomène répandu dans le monde vivant, explicable par des mécanismes moléculaires et structuraux, et contrôlé. Cette conclusion semble contre-intuitive. Le hasard serait-il contrôlé – ou déterministe – quand il s'agit de l'expression des gènes ?

La cellule constitue un milieu organisé et contraignant où les interactions moléculaires mettent en jeu des forces physicochimiques. Certes, les molécules en jeu sont si nombreuses qu'il semble vain d'espérer connaître leurs interactions. Mais cela ne signifie pas que l'expression aléatoire des gènes n'a pas de causes, qu'elle n'est pas déterminée.

Inversement, un processus déterministe a une probabilité maximale de se produire. En génétique, un tel processus se résume à la prédiction suivante : si une cellule a les gènes *a*, *b*... *n*, dans des conditions *c*, elle se différenciera inéluctablement en adoptant le phénotype *p* ; les conditions initiales imposent le comportement de la cellule. Ainsi, on peut prédire qu'une cellule souche du sang se différenciera en globule rouge si une série particulière de gènes est transcrite, alors que l'expression d'une autre combinaison de gènes produira un globule blanc. La prédiction considère donc les événements avec une probabilité égale à 0 (rien ne se passe comme prévu) ou à 1 (l'événement prédit se produit).

Nous entrevoyons alors une grammaire commune. La grille de lecture probabiliste affirme qu'une cellule va exprimer le phénotype *p*, non avec une probabilité de 0 ou de 1, mais avec une certaine probabilité située entre ces valeurs. Dans un tissu composé de nombreuses cellules, compte tenu des effets de moyenne appliqués aux variations entre cellules, la probabilité que les phénomènes aléatoires donnent un résultat prédictible et reproductible se rapproche alors de 1.

Le fonctionnement déterministe de la cellule représente donc un cas particulier de l'expression aléatoire des gènes. Selon cette conception, l'expression des gènes serait plus ou moins aléatoire, ou plus ou moins déterminée. Certains gènes seraient transcrits de façon quasi déterministe, grâce à des mécanismes acquis par sélection naturelle : augmentation

du nombre de copies, position sur le génome... D'autres gènes le seraient plus ou moins aléatoirement.

Le hasard joue sans doute un rôle notable quand le nombre de molécules produites est faible. En effet, la variation aléatoire de l'expression d'un gène – une mesure de l'intervention du hasard – est plus importante quand le nombre de molécules du facteur de transcription qui l'active est petit : si 100 molécules d'ARN sont formées dans une cellule, en produire cinq de plus correspond à une variation de 5%. En revanche, si dix molécules d'ARN seulement sont transcrites en moyenne, une transcription supplémentaire de cinq molécules représente une variation de 50%.

De nombreux travaux laissent penser que le génome n'est pas tant le support d'un programme qu'une « boîte à outils ». Face aux contraintes de l'environnement, la cellule y pioche pour « inventer » de nouvelles solutions. L'expression aléatoire des gènes confère alors un avantage : les cellules dont l'expression des gènes est stochastique survivent mieux aux changements de l'environnement ; certaines d'entre elles trouveront une solution adaptée au bout d'un certain nombre de cycles d'expression aléatoire, alors que les cellules qui expriment toutes les mêmes gènes risquent d'être condamnées. Ce comportement exploratoire suivi d'une stabilisation est une forme de sélection naturelle cellulaire.

UN PHÉNOMÈNE FONDAMENTAL

Cependant, il serait absurde de considérer que toute variation aléatoire de l'expression des gènes est avantageuse. Si les produits de certains gènes ainsi activés se révèlent nuisibles, les cellules qui les synthétisent risquent d'être éliminées par la sélection naturelle. Effectivement, plusieurs résultats révèlent que les processus évolutifs ont minimisé l'expression aléatoire des gènes qui limitent la capacité de l'individu à s'adapter. Par exemple, des gènes toxiques pour la levure sont transcrits de façon moins aléatoire que les autres gènes. Certains gènes sont donc plus soumis que d'autres aux fluctuations stochastiques de leur transcription.

Reste la question de fond : l'expression stochastique des gènes n'est-elle pas, plus simplement, un phénomène parasite, un bruit qui empêche le fonctionnement optimal d'organismes gouvernés par leur programme génétique ? Nous sommes nombreux à penser qu'on ne peut la réduire à cela. Elle constitue vraisemblablement aussi la base d'un phénomène biologique fondamental, utile et potentiellement nécessaire qui, en multipliant les combinaisons de gènes exprimés dans une cellule, ferait apparaître celle qui sera adaptée à l'environnement cellulaire, en une forme de sélection naturelle interne à l'organisme. ■

BIBLIOGRAPHIE

T. HEAMS, *Expression stochastique des gènes et différenciation cellulaire. Le hasard au cœur de la cellule. Probabilités, déterminisme, génétique*, sous la direction de J.-J. Kupiec, O. Gandrillon, M. Morange et M. Silberstein, Syllepse, 2009.

T. HEAMS, PH. HUNEMAN, G. LECOINTRE & M. SILBERSTEIN, *Les Mondes darwiniens. L'évolution de l'évolution*, Syllepse, 2009.

A. RAJ ET A. VAN OUDENAARDEN, *Nature, nurture, or chance: stochastic gene expression and its consequences*, *Cell*, vol. 135, pp. 216-226, 2008.

M. KERN ET AL., *Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes*, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 6, pp. 451-464, 2005.

M. B. ELOWITZ ET AL., *Stochastic gene expression in a single cell*, *Science*, vol. 297, pp. 1183-1186, 2002.