

- > 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.