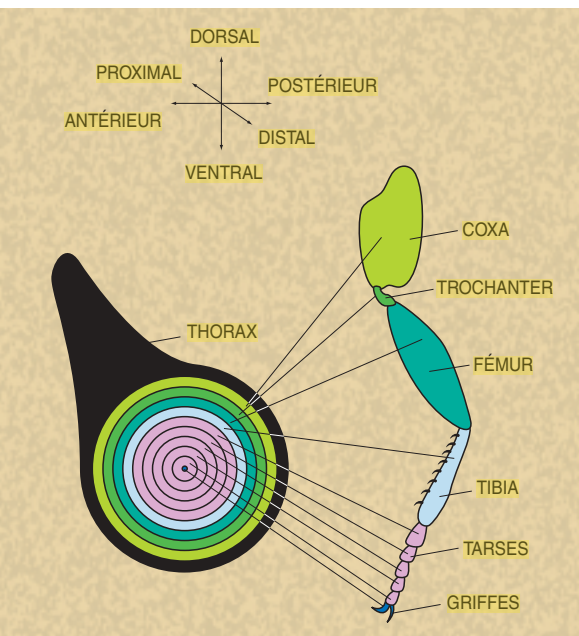




4. LES BACTÉRIOPHAGES (des virus à bactéries) sont les organismes dont on connaît le mieux les molécules qui les composent : ils sont idéaux pour des modélisations.



5. LE DISQUE IMAGINAL d'une patte de drosophile se développe selon trois axes : l'axe antéro-postérieur, l'axe dorso-ventral et l'axe proximal-distal. Ce dernier axe résulte de la fragmentation du disque imaginal en anneaux concentriques caractérisés par les gènes qui s'y expriment. Chaque anneau donne naissance à une partie distincte de la patte. Les trois axes sont déterminés par l'expression de huit gènes principaux dont les produits activent ou répriment l'expression d'autres gènes.

connues qui transforme deux molécules d'acide gras et une de glycérol en une molécule de diacylglycérol. Parmi les multiples « circuits » biologiques créés par le programme informatique, ceux qui correspondaient le plus précisément au « fonctionnement » du modèle *e-Cell* étaient retenus pour qu'ils poursuivent leur évolution, tandis que les autres étaient éliminés.

Au bout d'une journée, l'ordinateur a mis au point un programme qui correspondait à l'ensemble des réactions chimiques réelles mises en jeu lors de la synthèse du diacylglycérol. Il fait intervenir quatre enzymes, cinq molécules intermédiaires et des boucles de rétroaction. Par ailleurs, les vitesses de réaction des enzymes « virtuelles » sont les mêmes que celles des enzymes réelles. Aucune autre configuration ne fonctionnait aussi bien.

La programmation génétique aidera peut-être les biologistes à simuler des métabolismes plus complexes, par exemple la transformation de la nourriture en énergie, la croissance et la production de déchets. Cela ne sera possible que dans les cas où les biochimistes connaissent le déroulement, au cours du temps, des réactions chimiques dans les cellules.

Des pattes de mouche

Les systèmes pluricellulaires n'échappent pas aux modélisations. Ainsi, l'équipe de Hiroaki Kitano, de la Corporation japonaise pour la science et la technologie, a modélisé le développement embryonnaire d'une patte de drosophile. Les mécanismes de développement de cet insecte et de l'homme se ressemblent étonnamment.

Pendant l'embryogenèse, l'épithélium se replie et forme plusieurs structures, nommées disques imaginaux, qui donneront naissance aux appendices, telles les ailes ou les pattes. Une patte se développe selon trois axes (voir la figure 5) : l'axe antéro-postérieur (de la tête à l'abdomen), l'axe dorso-ventral et l'axe proximal-distal (de la jonction avec le thorax à l'extrémité de l'appendice). Contrairement à l'axe proximal-distal, les axes antéro-postérieur et dorso-ventral sont déterminés précocement. La mise en place de ces trois axes résulte de l'expression de plusieurs gènes et de la diffusion – ou non – des protéines qu'ils codent. Ces protéines activent ou répriment d'autres gènes. Dans la partie postérieure du disque,

le gène *engrailed* code une protéine qui influe sur l'expression d'un autre gène. Cette protéine engrailed entraîne l'expression du gène *hedgehog*, et la protéine hedgehog synthétisée diffuse alors vers la partie antérieure où les cellules expriment le gène *cubitus interruptus*. Dans la partie postérieure, ce gène est réprimé par la protéine engrailed. Ainsi, la protéine cubitus interruptus, qui réprime l'expression du gène *hedgehog* dans la partie antérieure, n'est fabriquée que dans la partie antérieure. Au total, la partie antérieure contient la protéine cubitus interruptus, tandis que la partie postérieure contient la protéine engrailed. Ces deux protéines, en limitant deux territoires, marquent l'axe antéro-postérieur.

Dans le disque imaginal, près de la frontière entre la partie antérieure et la partie postérieure, la protéine hedgehog entraîne l'expression du gène *wingless* dans la partie ventrale de la partie antérieure et du gène *decapentaplegic* dans la partie dorsale de la partie antérieure. La protéine wingless réprime l'expression du gène *decapentaplegic*, tandis que la protéine decapentaplegic réprime le gène *wingless*. Ainsi, deux territoires marquent l'axe dorso-ventral.

L'axe proximal-distal indique quelle partie du disque imaginal deviendra telle partie de la patte. Il est déterminé par des gènes, tels *aristaless*, *distal-less* et *dachshund*, exprimés sous forme d'anneaux concentriques. Comment ces anneaux se forment-ils ? Plusieurs modèles ont été proposés. En 1976, V. French a proposé que les protéines wingless et decapentaplegic entraînent la fabrication d'un facteur dans le disque où elles sont toutes deux présentes. Selon ce modèle, dit polaire, ce facteur diffuse à partir du centre du disque imaginal vers l'extérieur : la différenciation d'un disque en tel ou tel organe dépend de la concentration en ce facteur. D'autres scénarios ont été proposés, mais n'ont pas été validés.

En 1997, Thomas Lecuit et S. Cohen ont montré que les deux protéines wingless et decapentaplegic, les deux protéines qui sont déjà responsables de l'axe dorso-ventral, diffusent dans les cellules autour de la zone où elles sont fabriquées. Dans la région circulaire centrale, les protéines wingless et decapentaplegic sont toutes deux présentes en forte concentration, et activent l'expression du gène *distal-less*. Par ailleurs, aux endroits où ces protéines

sont en faible concentration, elles déclenchent l'expression du gène *dachshund*, sans l'intermédiaire de la protéine distal-less. De la même façon, l'expression du gène *aristaless* est sous le contrôle des protéines wingless et decapentaplegic quand celles-ci ont une concentration supérieure à celle que requiert l'expression du gène *distal-less*. Ces données sur les interactions de gènes et de protéines du développement ont été introduites dans le modèle de H. Kitano, qui a révélé comment se forment les anneaux d'expression, c'est-à-dire l'axe proximal-distal, à partir des seules protéines wingless et decapentaplegic.

Une mouche modèle

Un disque imaginal de drosophile contient environ 10 000 cellules et a une forme d'ellipse. Le disque virtuel est circulaire et contient environ 1 200 cellules, soit environ une cellule virtuelle pour huit cellules réelles. Le modèle prend en compte les huit gènes cités et leurs interactions (*engrailed*, *hedgehog*, *cubitus interruptus*, *wingless*, *decapentaplegic*, *aristaless*, *distal-less* et *dachshund*). On ignorait si la protéine cubitus interruptus a une action activatrice ou inhibitrice sur le gène *decapentaplegic* : le modèle a permis de tester les deux hypothèses et de trancher en faveur d'une action répressive de la protéine cubitus interruptus sur ce gène (voir la figure 7).

Le développement embryonnaire a été divisé en plusieurs étapes : la transcription, la traduction, la diffusion des protéines et leur dégradation. Pour la transcription, les paramètres consistaient en une quantité seuil d'activateur au-delà de laquelle le gène est transcrit. Chaque protéine, qui est soit un activateur, soit un répresseur, est caractérisée par son affinité pour un site promoteur. Plus l'affinité est élevée, plus la protéine se lie au promoteur et plus son action est importante. Les expressions mathématiques utilisées dans le modèle tiennent également compte de la compétition que peuvent se livrer un activateur et un répresseur face à un même gène.

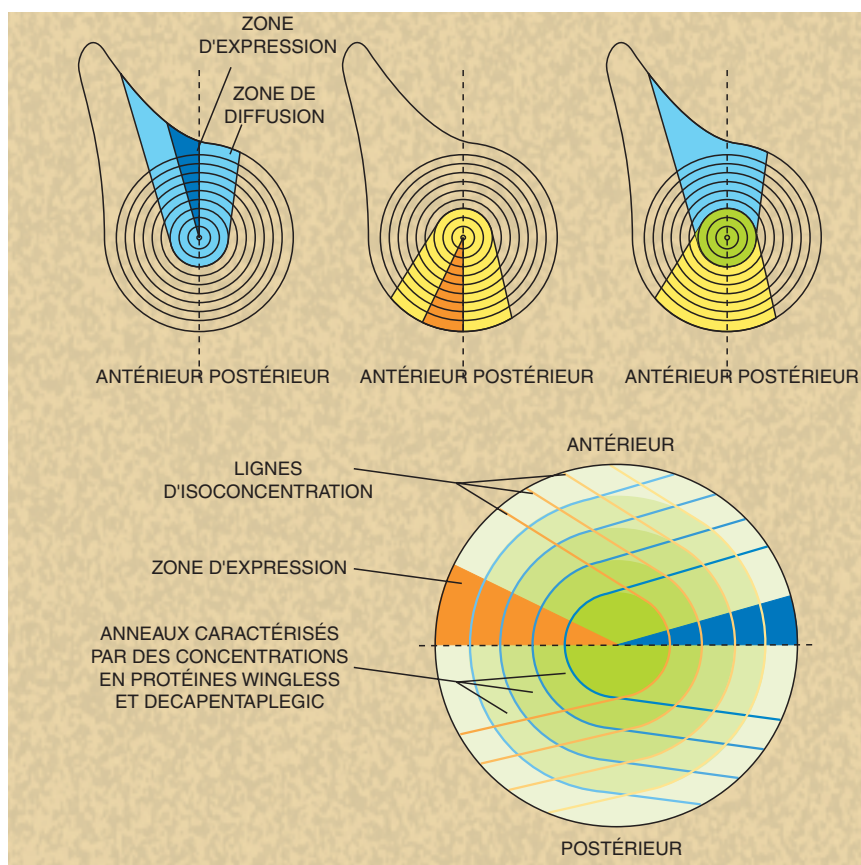
Pour la traduction, la quantité de protéines est identique à celle d'ARN messagers transcrits. Pour chaque protéine (selon qu'elle diffuse ou non), une expression mathématique indiquait sa concentration en chaque endroit du disque imaginal. Enfin, la quantité de protéines diminuait progressivement

pour simuler la dégradation des protéines par méthylation.

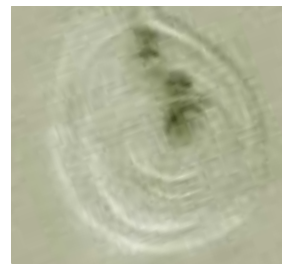
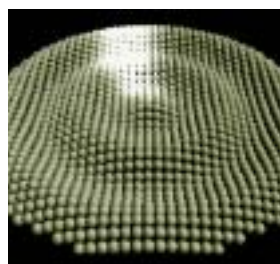
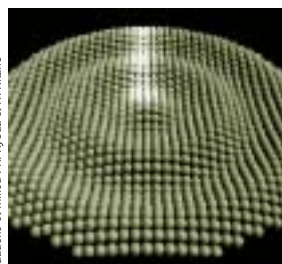
Dans le programme informatique, chaque cellule virtuelle du système contient une liste de protéines et leur quantité. Dans un premier temps, le système vérifie si une protéine peut être sécrétée. Quand la protéine l'est, une autre partie du programme calcule la quantité de protéines qui est synthétisée à partir des gènes selon les concentrations en activateurs et en

répresseurs. La quantité diffusée est calculée par une autre partie du programme qui tient compte de la concentration en cette protéine dans les cellules voisines.

Les résultats des simulations obtenus dans les motifs d'expression des gènes ou de la synthèse des protéines sont en accord avec les résultats expérimentaux (voir la figure 8). Le modèle a aussi montré que l'hypothèse selon laquelle la protéine cubitus interruptus



6. LES ANNEAUX CONCENTRIQUES qui déterminent l'axe proximal-distal de la patte de drosophile sont contrôlés par la diffusion des protéines decapentaplegic et wingless. Chacune diffuse de sa zone d'expression (respectivement en bleu foncé et en orange), et l'on peut tracer des zones d'isococoncentration pour chacune d'elles (respectivement les lignes bleues et orange). Les intersections de ces lignes d'isococoncentration délimitent des zones circulaires (en vert) à l'origine de la formation des anneaux concentriques : selon les concentrations en protéines decapentaplegic et wingless, les gènes activés diffèrent. Deux anneaux distincts deviendront deux parties distinctes de la patte.



Gauche et milieu : K. Kyôda et H. Kitano

D. Brook et S. Cohen

7. L'ACTION DE LA PROTÉINE CUBITUS INTERRUPTUS sur le gène *decapentaplegic* n'a pas été mise en évidence expérimentalement. Un modèle du développement de la patte de drosophile a permis de tester les deux hypothèses (à gauche, la protéine active le gène, au centre, elle le réprime) et ainsi de trancher en comparant le profil d'expression du gène *decapentaplegic* avec des données expérimentales (à droite) : la protéine réprime l'expression du gène *decapentaplegic*.