

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.

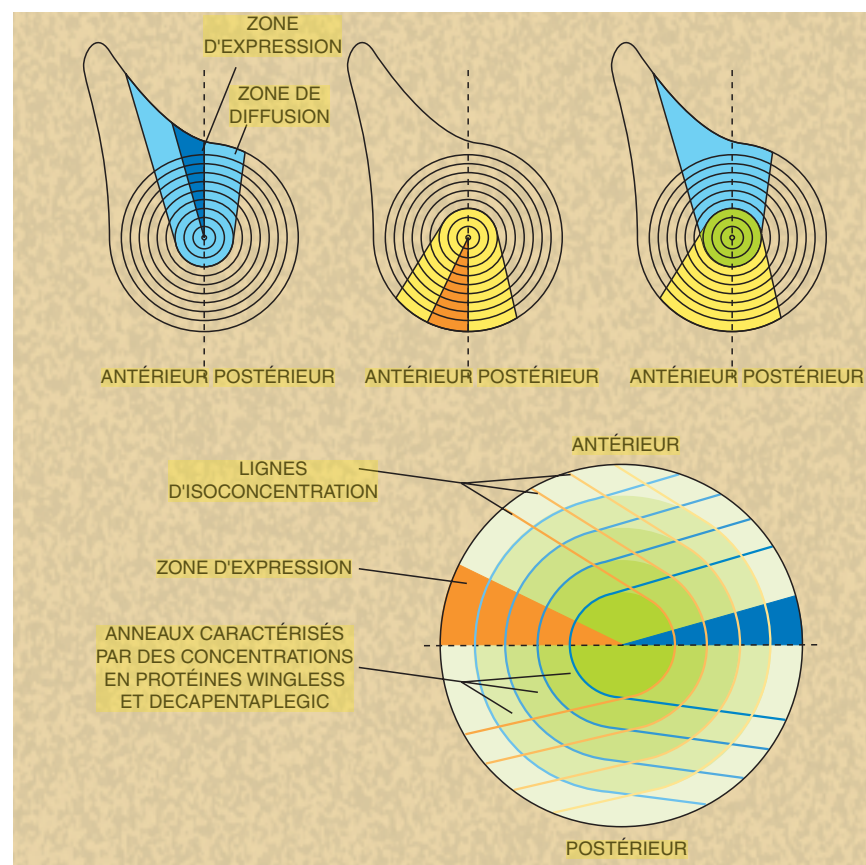
Pour la traduction, la quantité de protéines est identique à celle d'ARN messagers transcrits. Pour chaque protéine (selon qu'elle diffuse ou non), une expression mathématique indiquait sa concentration en chaque endroit du disque imaginal. Enfin, la quantité de protéines diminuait progressivement

pour simuler la dégradation des protéines par méthylation.

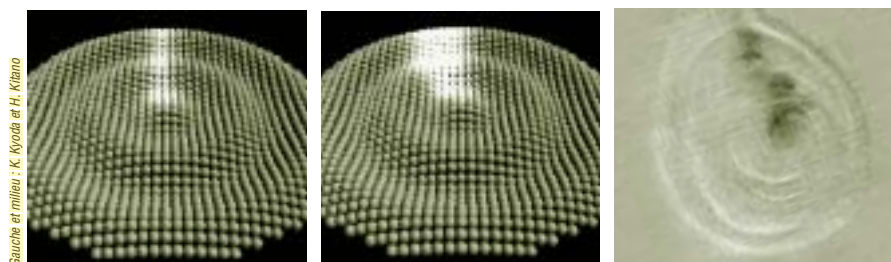
Dans le programme informatique, chaque cellule virtuelle du système contient une liste de protéines et leur quantité. Dans un premier temps, le système vérifie si une protéine peut être sécrétée. Quand la protéine l'est, une autre partie du programme calcule la quantité de protéines qui est synthétisée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

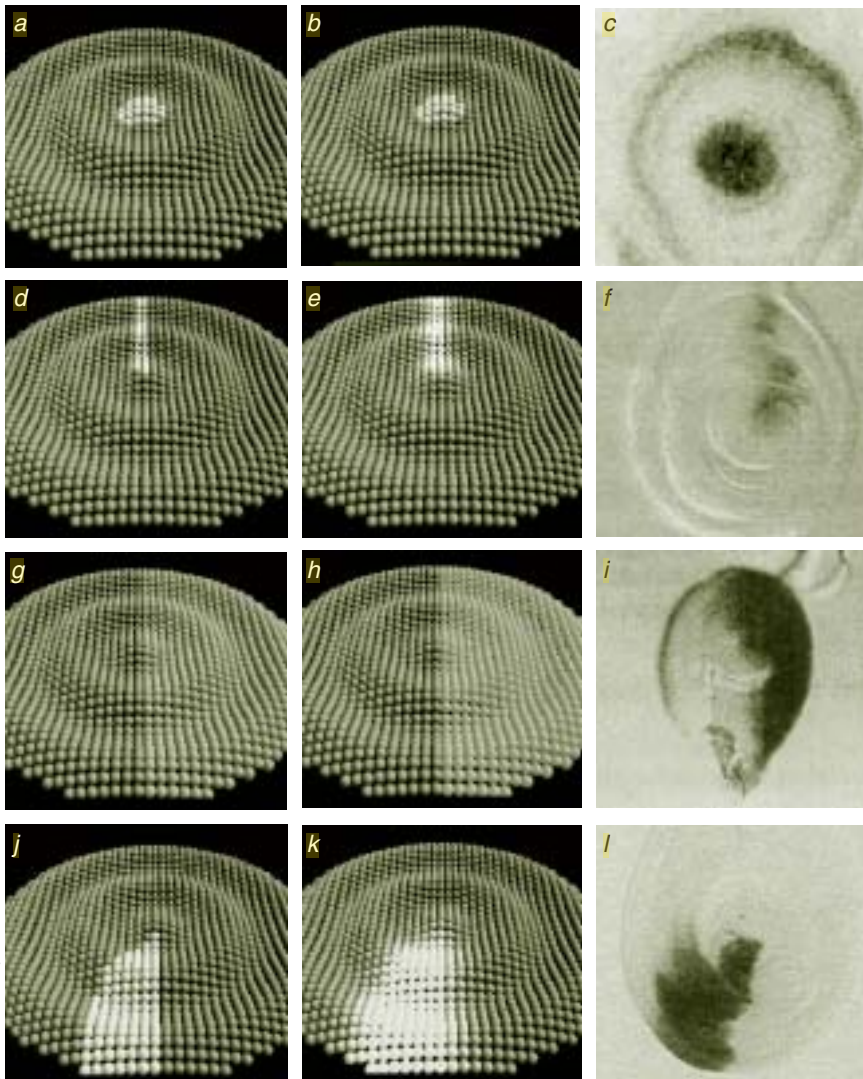
Les résultats des simulations obtenus dans les motifs d'expression des gènes ou de la synthèse des protéines sont en accord avec les résultats expérimentaux (voir la figure 8). Le modèle a aussi montré que l'hypothèse selon laquelle la protéine cubitus interruptus



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 oranges). 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.



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*.



gauche et milieu : K. Kyoda et H. Kitano

A droite, de haut en bas : G. Campbell et al., W. Brook et S. Cohen, S. Eaton et T. Kornberg et M. Zecca et al.

8. LA MODÉLISATION DU DISQUE IMAGINAL d'une patte de drosophile permet de caractériser la zone d'expression de divers gènes (à gauche, en blanc) et la zone où les protéines sont synthétisées (au centre, en blanc). Les simulations concordent avec les résultats obtenus expérimentalement (à droite ; les zones noires sont celles où la protéine est présente). Les gènes étudiés sont, de haut en bas, *aristaless* (a, b et c), *decapentaplegic* (d, e et f), *engrailed* (g, h et i) et *wingless* (j, k et l).

est un répresseur du gène *decapentaplegic* concorde avec les résultats expérimentaux.

Des séries de simulations ont montré que l'axe proximal-distal résulte directement de la diffusion des produits des gènes *wingless* et *decapentaplegic*. L'équipe de H. Kitano a ainsi échafaudé un nouveau modèle, dit bipolaire, dans lequel la diffusion des protéines *wingless* et *decapentaplegic* agit sur la segmentation du disque en anneaux : ces protéines diffusent à partir de leur zone de synthèse et sont de moins en moins concentrées à mesure qu'on s'éloigne. À partir des zones de synthèse, on peut tracer des lignes d'isoconcentration. Les intersections des lignes d'isoconcentration en protéine *wingless* et des lignes d'isocon-

centration en protéine *decapentaplegic* forment une série de cercles concentriques : l'ensemble des lignes d'isoconcentration découpe le disque imaginal en anneaux ; chacun donnera naissance à une partie de patte.

Wayt GIBBS est journaliste à la revue *Scientific American*.

Koji KYODA et Hiroaki KITANO, *Simulation of genetic interaction for drosophila leg formation*, in *Proceedings of Pacific Symposium on Biocomputing*, 1999.

Drew ENDY, Lingchong YOU, John YIN et Ian MOLINEUX, *Computation, prediction and experimental tests of fitness for bacteriophage T7 mutants with permuted genomes*, in *Proceedings of National Academy of Science*, vol. 97, n° 10, pp. 5375-5380, 2000.

Ainsi, le modèle, fondé sur des résultats expérimentaux, a permis de trancher parmi plusieurs hypothèses, d'une part, sur le rôle de la protéine *cubitus interruptus* et, d'autre part, sur la formation de l'axe proximal-distal. Rappelons que le premier objectif de ces modèles biologiques n'est pas d'obtenir une prévision parfaite, mais plutôt une approximation fiable de la réalité.

La biologie virtuelle sera de plus en plus utilisée, notamment pour la mise au point, dans un proche avenir, des modèles de fonctionnement de différents types cellulaires, par exemple les cellules du cœur ou encore les lymphocytes B, des acteurs essentiels du système immunitaire.

D'ici une dizaine d'années, ces modèles constitueront un incroyable moteur pour la découverte de nouveaux médicaments. On pourra modéliser les conséquences cellulaires d'une maladie et, ensuite, observer comment agit un médicament ou une molécule en cours d'évaluation. Nous disposerons de modèles quantitatifs du fonctionnement d'une cellule, d'un organe, voire d'un organisme entier.

Aujourd'hui, la biologie semble être dans la situation de l'astronomie du XVI^e siècle. Les astronomes disposaient alors d'innombrables données sur les positions des objets célestes, mais ils ne pouvaient pas prédire avec précision le mouvement des planètes. Ils n'avaient pas encore compris que les orbites sont elliptiques et décrites par une équation simple... jusqu'à ce que Kepler le démontre.

Il n'existe sans doute pas une unique équation simple qui expliquerait toute la biologie cellulaire, mais les biologistes recherchent des principes unificateurs afin d'agencer les données et de parvenir à une compréhension globale des systèmes. La prochaine révolution biologique sera-t-elle informatique ?

Jeremy EDUAROS, Rafael IBARRA et Bernhard PALSSON, *In silico prediction of Escherichia coli metabolic capabilities are consistent with experimental data*, in *Nature Biotechnology*, vol. 19, pp. 125-130, 2001.

Jean-Arcady MEYER et Agnès GUILLOT, *La robotique évolutionniste*, in *Pour la Science*, n° 284, juin 2001.

Drew ENDY et Roger BRENT, *Modeling Cellular Behaviour*, in *Nature*, vol. 409, pp. 391-395, 18 janvier 2001.

Le 15 janvier 2009, découvrez le **nouveau site** de **Pour la Science !**

www.pourlascience.fr

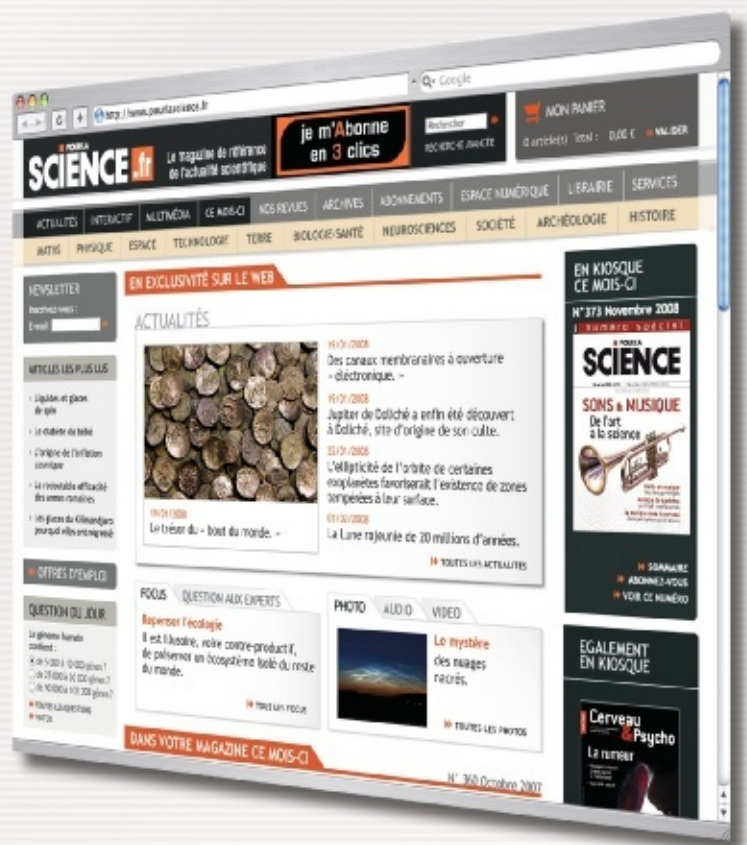
Avec son nouveau site Internet, Pour la Science vous offre plus de contenu, plus de services, plus d'interactivité.

➔ **Vous êtes abonné à Pour la Science ?**
Retrouvez l'intégralité de votre magazine en ligne et téléchargez les articles de votre choix. Réagissez aux articles et posez vos questions à des experts. Découvrez chaque jour des contenus inédits.

➔ **Vous n'êtes pas encore abonné à Pour la Science ?**
Découvrez chaque jour des actualités scientifiques, des articles originaux, des photos, des vidéos... Achetez les articles de votre choix.

➔ **Abonnez-vous en ligne en trois clics !**
L'abonnement « papier » vous donne accès au magazine imprimé et à tous les contenus web.
L'abonnement « web » vous donne accès à votre magazine au format numérique.

➔ **Et bientôt l'accès en intégralité aux archives !**



En cadeau de bienvenue pour le lancement de **www.pourlascience.fr**, et jusqu'au 25 janvier 2009, abonnez-vous en ligne au tarif exceptionnel de 41 € pour l'abonnement web, et de 48 € pour l'abonnement au magazine imprimé + web.

À bientôt sur **POUR LA SCIENCE.fr**