

Actualités

Biologie

Différenciation cellulaire : la part du hasard

Au cours de la différenciation de cellules en un tissu, l'expression des gènes est d'abord de plus en plus hétérogène d'une cellule à l'autre, puis s'uniformise.



Dans une cellule, l'expression des gènes est aléatoire : chaque gène a une certaine probabilité d'être traduit en protéine. Pourtant, les cellules embryonnaires se différencient en tissus homogènes.

© Andreea Danil / shutterstock.com

Par quel mécanisme une cellule se différencie-t-elle en un type cellulaire plutôt qu'un autre ? Si les biologistes ont longtemps vu cette transformation comme le fruit d'un programme génétique où une succession de régulateurs s'activeraient dans un ordre établi, ils savent aujourd'hui que les choses ne sont pas aussi simples. Depuis quelques décennies, des travaux suggèrent que l'expression des gènes est, non pas une chaîne bien huilée d'événements, mais un phénomène aléatoire. En ce qui concerne la différenciation cellulaire, cela reformule la question de la façon suivante : comment une expression aléatoire des gènes conduit-elle à des tissus homogènes de cellules différenciées ? Une équipe de biologistes, mathématiciens et bio-informaticiens codirigée par

Sandrine Gonin-Giraud et Olivier Gandrillon, du Laboratoire de biologie et modélisation de la cellule (CNRS, Inserm, université de Lyon, université Claude-Bernard), à l'École normale supérieure de Lyon, vient d'apporter des éléments de réponse en étudiant la variabilité de l'expression des gènes d'une cellule à l'autre au cours de leur différenciation.

Depuis quelques années, il est possible d'analyser l'expression des gènes dans des cellules individuelles, ce qui permet d'étudier leur diversité de façon qualitative et quantitative. Plusieurs études ont ainsi révélé un phénomène qui n'apparaissait pas lorsqu'on n'étudiait l'expression des gènes qu'à l'échelle d'une population de cellules : lors de la différenciation cellulaire de cellules souches embryonnaires, ou lorsque l'on

reprogramme des cellules en cellules souches, on observe, d'une cellule à l'autre, une hétérogénéité dans l'expression de certains gènes, qui suggère que cette variabilité joue un rôle dans la différenciation.

L'idée n'est pas nouvelle. Dès 1983, Jean-Jacques Kupiec, alors dans une unité Inserm à l'hôpital Saint-Louis, à Paris, a proposé un modèle probabiliste de différenciation cellulaire où il prédisait que celle-ci se produit en deux temps : d'abord, au gré de l'expression aléatoire des gènes, différents types cellulaires émergent, mais sont susceptibles de changer à chaque réplication. Puis, les interactions avec l'environnement proche favoriseraient un type cellulaire et une organisation, au détriment des autres. Un peu comme, au fil de l'évolution, la sélection naturelle favorise, parmi

toutes les variations apparues de façon aléatoire dans un environnement donné, celles qui donnent un avantage pour survivre dans cet environnement. Jean-Jacques Kupiec nomme d'ailleurs son modèle le darwinisme cellulaire.

Plus récemment, d'autres modèles conciliant différenciation cellulaire et expression aléatoire des gènes ont aussi été proposés. Dans l'un, le hasard dans l'expression des gènes est vu comme un bruit qui oriente la dynamique de réseaux de régulation des gènes. Dans un autre, chaque cellule en cours de différenciation est vue comme une particule se déplaçant dans un espace d'états. Dans cet espace, les stades cellulaires identifiés (différencié, répliqué...) sont des régions susceptibles d'attirer les particules – des attracteurs –, et l'on passerait d'un attracteur

à un autre grâce à une augmentation temporaire de variabilité dans l'expression des gènes.

En fait, tous ces modèles supposent que la variabilité de l'expression des gènes passe par un pic lors de la différenciation : une augmentation de l'hétérogénéité de l'expression dans la population de cellules, suivie d'une restriction de cette hétérogénéité. Et c'est bien un tel pic que Sandrine Gonin-Giraud, Olivier Gandrillon et leurs collègues ont observé en suivant l'expression de 90 gènes de cellules primaires de sang de poulet prélevées à six étapes de leur différenciation. L'intérêt de ces cellules est qu'il est possible de les maintenir en culture dans leur état d'origine, puis de déclencher leur différenciation en globules rouges au moment choisi. En mesurant l'hétérogénéité de l'expression des gènes d'une cellule à l'autre (sous la forme de l'entropie du système), les chercheurs ont montré que celle-ci augmentait pendant les huit premières heures de la différenciation, atteignait un pic entre 8 et 24 heures, puis diminuait considérablement. De plus, le pic précédait l'entrée irréversible dans la différenciation, qui se produisait entre 24 et 48 heures.

Quel déclencheur oriente alors la cellule vers le bon état différencié ? Les trois modèles proposés apportent tous des scénarios séduisants. À l'avenir, l'étude continue de l'expression des gènes dans des cellules individuelles au cours de leur différenciation aidera peut-être à affiner notre vision du mécanisme. En attendant, il n'y a plus de doute possible : la variabilité de l'expression des gènes est une composante essentielle de ce mécanisme.

Marie-Neige Cordonnier

A. Richard et al., *PLOS Biology*,
27 décembre 2016

Métrologie

Un étalon quantique pour l'ampère

Fin 2018, les métrologues redéfiniront les unités du Système international (SI) – le mètre, le kilogramme, la seconde, l'ampère, le kelvin, la candela et la mole – à partir de constantes fondamentales de la physique, afin de s'affranchir des artéfacts matériels. Mais en pratique, pourront-ils utiliser ces définitions ? Pour l'ampère, c'est désormais acquis. Une équipe du Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE), à Trappes, a mis au point un générateur de courant quantique exact à 10^{-8} près. Explications d'un de ses membres, Wilfrid Poirier.

Quel est l'étalon actuel de l'ampère ?

Wilfrid Poirier : On est toujours contraint par une définition de 1948 fondée sur la force d'Ampère, qui relève de l'électromécanique : on définit l'ampère à partir d'une force mécanique entre deux fils dans lesquels on fait circuler le courant. Le problème est qu'on ne sait pas assez bien mettre en pratique cette expérience de pensée pour réaliser l'ampère avec l'exactitude souhaitée pour les mesures électriques, c'est-à-dire à 10^{-8} près. On se fonde donc sur deux autres étalons – de tension (le volt) et de résistance (l'ohm) – que l'on sait obtenir chacun à 10^{-9} près à partir de deux effets quantiques macroscopiques de la physique du solide : l'effet Josephson pour le volt et l'effet Hall quantique pour l'ohm. Mais les techniques pour donner l'ampère appliquent la loi d'Ohm à des objets physiques – résistance à fil bobiné, référence de tension à diodes Zener – qui, bien qu'étalonnés à partir des étalons quantiques, dérivent dans le temps et limitent l'incertitude à 10^{-6} .

Ne peut-on s'affranchir de ces intermédiaires ?

W. P. : C'est l'intérêt de nos travaux : nous avons trouvé une solution qui permet de produire un circuit

quantique où l'on applique la loi d'Ohm directement aux étalons de tension et de résistance, ce qui permet de s'affranchir des résistances parasites qui les relient et de conserver leur grande exactitude.

Comment procédez-vous ?

W. P. : Nous avons multiplié les connexions entre les deux étalons et utilisé des propriétés de l'effet Hall quantique. Celui-ci se produit dans un gaz bidi-



Wilfrid Poirier, chercheur au LNE, à Trappes.

mensionnel d'électrons à basse température soumis à un fort champ magnétique. Dans ce gaz, il n'y a pas de dissipation d'énergie, et il existe donc des lignes équipotentielles. La redondance des connexions à ces lignes permet de réduire l'impact des résistances de contact. Un amplificateur cryogénique extrêmement sensible, exact à 10^{-10} près, somme alors l'ensemble des courants redondants et fournit le courant quantique de référence. Enfin, pour obtenir un courant exploitable, nous avons asservi, via

l'amplificateur, une source de courant externe sur ce courant quantifié. Notre générateur produit ainsi un courant quantifié qui peut aller de 1 microampère à 10 milliampères.

Votre approche sera-t-elle compétitive pour 2018 ?

W. P. : C'est bien parti. Dans le futur SI, l'ampère sera défini par le flux de charges élémentaires par seconde, ce que fournit notre étalon, puisque les effets quantiques y sont reliés. Une autre approche quantique existe, la pompe monoélectronique (les électrons passent un à un en cadence par effet tunnel dans un nanodispositif), mais elle livre des courants très faibles (quelques centaines de picoampères), exacts à 2×10^{-7} près. Elle n'a pas encore pu servir à étalonner un appareil commercial, contrairement à notre étalon. Celui-ci est certes encombrant – les étalons Hall et Josephson et l'amplificateur sont chacun dans un cryostat –, mais nous avons bon espoir de diminuer prochainement son incertitude d'un facteur 10 et de rassembler les effets quantiques dans un seul cryostat d'ici à dix ans. Ce qui n'empêchera pas l'étalon d'être opérationnel dès 2018.

M.-N. C.

J. Brun-Picard et al., *Phys. Rev. X*,
12 décembre 2016