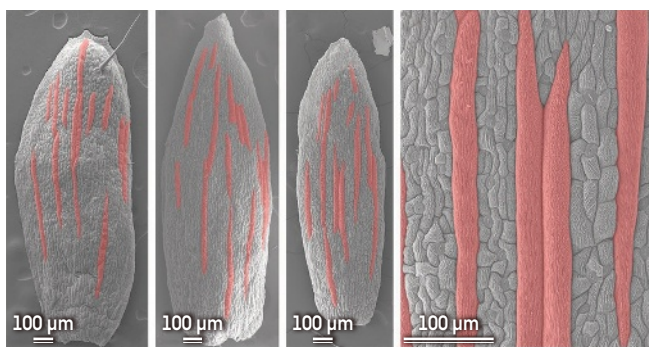


> L'équipe de Sunney Xie a testé ce modèle en 2008. Il lui a suffi d'enlever les séquences des deux opérateurs secondaires. Dans ces conditions, le répresseur ne peut pas organiser de boucle d'ADN et toute dissociation du répresseur et de l'ADN est complète. Comme prévu par le modèle, l'induction a été rapide, même si le nombre de molécules de perméase était inférieur au seuil : enlever la possibilité de boucle d'ADN élimine donc la bistabilité du système.

Dans une deuxième expérience, l'équipe a remplacé le gène *LacY* de la perméase par un gène *Tsr* codant une protéine qui se niche dans la membrane bactérienne, comme la perméase, mais sans en remplir la fonction. De cette même manière, on élimine le rétrocontrôle de la perméase tout en conservant un moyen de

L'épiderme des sépales de la plante *Arabidopsis thaliana* (en bas) présente de petites cellules (en haut, en gris) et d'autres géantes (en rouge) avec plusieurs noyaux, réparties aléatoirement. L'apparition des cellules géantes dépend de la fluctuation de l'expression d'un seul gène, *ATML1*. Lorsque la production de la protéine qu'il code dépasse un seuil dans une cellule, si celle-ci a engagé une mitose, seul son noyau se divise. Elle devient donc plurinucléée et, corrélativement, géante.



visualiser les vagues d'expression de l'opéron (en fusionnant le gène avec celui d'une protéine fluorescente). Comme attendu, l'équipe a détecté de nombreuses petites vagues de protéines membranaires fluorescentes et de rares grandes vagues.

Enfin, elle a observé le comportement du répresseur – rendu fluorescent lui aussi – quand il rejoint la molécule d'ADN. En revanche, quand il est libre, son mouvement brownien dans la cellule est tel qu'il est impossible de suivre le point de fluorescence. Toutes ces observations lui ont permis de quantifier nombre de paramètres. Par exemple, le temps de recherche de l'opérateur par le répresseur est de l'ordre de 270 secondes, proche des 250 secondes calculées. Chaque petite vague produit un seul ARN messager dont la traduction donne en moyenne entre 16 et 20 monomères de β -galactosidase, soit 4 à 5 enzymes matures (la β -galactosidase est un tétramère).

En 2018, Sunney Xie et ses collègues ont par ailleurs suivi les variations de comportement d'une cellule à l'autre. Ils ont ainsi montré que deux paramètres suffisent pour décrire la dynamique d'un gène : la fréquence des vagues – leur nombre par cycle cellulaire – et la taille de la vague – la moyenne du nombre de molécules produites. Sans oublier bien sûr l'autocatalyse due aux perméases. Ainsi, finalement, leur modèle décrit comment le jeu entre ce rétrocontrôle positif et l'expression aléatoire de l'opéron fait émerger deux états stables, avec une possibilité de transition de l'un à l'autre. La basse fréquence des expressions aléatoires de l'opéron stabilise l'état non induit, tandis que le rétrocontrôle positif stabilise l'état induit.

DE LA CELLULE À L'INDIVIDU

La place et le rôle biologique de l'aléatoire dans la dynamique de l'opéron lactose sont donc désormais parfaitement décryptés. Pour cela, il a fallu en avoir la description moléculaire complète. C'est pourquoi l'opéron lactose joue toujours un rôle fondamental. Jacob et Monod concluaient leur article de 1961 par une généralisation de leur modèle au développement et à la différenciation cellulaire des organismes eucaryotes comme les animaux et les plantes. Sunney Xie et ses collègues ont fait de même en postulant que le jeu des régulateurs de transcription lors de l'embryogenèse devait être du même ordre, à savoir des événements aléatoires et des processus de maintien, analogues à l'autocatalyse pour l'opéron lactose. Mais chez les organismes pluricellulaires, les processus au cours du développement sont plus complexes, puisque les régulations y sont spatiotemporelles, alors que pour l'opéron lactose, elles ne sont que temporelles. Or bien peu de systèmes eucaryotes sont décrits avec le niveau de précision atteint avec l'opéron!

En embryologie, jouer avec le temps, c'est aussi jouer avec l'espace

Néanmoins, depuis ces travaux, les études sur l'aléatoire en biologie ont fleuri à toutes les échelles du vivant. Au niveau moléculaire, on s'est ainsi aperçu que des mécanismes similaires à ceux intervenant dans le cas de l'opéron lactose corrélaient l'expression de gènes parfois très éloignés dans le génome. C'est ce qu'ont notamment montré Alain Hénaut, de l'université Pierre-et-Marie-Curie, et ses collègues, d'abord chez les bactéries *E. coli* et *Bacillus subtilis*, puis chez la bactérie *Sinorhizobium meliloti* en 2008. Ces biologistes expliquent de telles corrélations par les contraintes structurales liées aux processus de compaction et décompaction du chromosome bactérien, lesquelles produisent de grandes boucles d'ADN indispensables pour que la machinerie de la transcription agisse.

À l'échelle cellulaire, d'autres chercheurs tentent d'expliquer le fait que la part d'aléatoire dans l'expression des gènes diffère d'une lignée à l'autre. C'est ainsi qu'en 2018, Michael Morgan et John Marioni, de l'université de Cambridge, en Angleterre, ont montré que la composition de la séquence en amont d'un gène (son « promoteur ») influe sur la part d'aléatoire dans son expression : plus les îlots CpG – des suites de deux briques de l'ADN, la cytosine et la guanine – y sont petits, plus l'expression du gène est aléatoire.

À l'échelle de la population de cellules, une piste pour traquer l'aléatoire consiste à repérer ce qui, au cours du développement d'un organisme, peut résulter d'un comportement aléatoire moléculaire. De tels faits ont été repérés autant chez les plantes que chez des animaux. Ainsi, en 2017, une équipe internationale autour de James Locke, de l'université de Cambridge, et Adrienne Roeder, de l'université Cornell, aux États-Unis, s'est intéressée à un étrange problème du développement floral d'*Arabidopsis thaliana*, la plante modèle en biologie moléculaire. L'épiderme des sépales présente deux types de cellules. Certaines restent petites, avec un seul noyau, tandis que d'autres deviennent plurinucléées et géantes. Par une

étude très minutieuse, l'équipe a montré que tout dépend de la fluctuation de l'expression d'un gène régulateur de transcription (voir la figure page ci-contre).

On trouve chez la drosophile un phénomène analogue, étudié en 2014 par Robert Johnston et Claude Desplan, à l'université de New York. Pendant le développement de la rétine de l'œil de cet insecte, la fluctuation de l'expression du gène régulateur de transcription *spineless* dans une population de cellules qui se différencient en photorécepteurs détermine à quelles longueurs d'onde ces neurones sensoriels seront sensibles : selon que *spineless* est exprimé ou non, les cellules produisent un type de protéine pigmentaire photosensible ou un autre.

L'EMBRYON, UNE HISTOIRE DE HASARD ET DE TEMPS

Enfin, d'autres chercheurs se demandent comment une organisation peut apparaître, alors que les processus moléculaires sous-jacents sont fondamentalement aléatoires. C'est ainsi qu'en janvier dernier, Chris Wiggins, de l'université Columbia, à New York, et Hernan Garcia, de l'université de Californie à Berkeley, se sont intéressés à la façon dont émerge la segmentation de l'embryon au cours du développement de la drosophile à partir de ce qui se produit dans chaque cellule. Par imagerie et modélisation, leur équipe a montré qu'une bande de cellules est dessinée par le jeu croisé de deux processus moléculaires : l'un module la fréquence des vagues aléatoires de transcription d'un gène régulateur (*even-skipped*), l'autre régule la fenêtre temporelle durant laquelle cette transcription a lieu. Comme pour l'opéron lactose, l'un joue avec l'aléatoire, l'autre sur le moment de la dynamique – et donc sur l'espace puisqu'en embryologie, jouer avec le temps, c'est aussi jouer avec l'espace.

Ainsi un comportement aléatoire des molécules se trouve au cœur des dynamiques cellulaires majeures à toutes les échelles. Mais qu'en est-il à celle des organismes vivants ? On peut penser qu'il en est de même. Toutefois, l'aléatoire est bien plus difficile à déceler à cette échelle. Si parfois on perçoit son rôle dans un processus, dans la majorité des cas, il disparaît derrière les régulations plus ou moins complexes, souvent d'une grande finesse, qu'il a instaurées aux différentes échelles, rendant les phénomènes déterministes.

Il est vraisemblable que les premières entités cellulaires, lors de l'apparition de la vie, étaient sous l'empire du hasard. Mais cette anarchie a été canalisée, régulée, de telle manière que des développements coordonnés répétables ont émergé. Selon l'adage, des chats ne donnent pas des chiens. On touche ici du doigt la clé de voûte de la biologie : la régulation. ■

BIBLIOGRAPHIE

N. C. Lammers et al., **Multimodal transcriptional control of pattern formation in embryonic development**, *PNAS*, vol. 117, pp. 836-847, 2020.

H. Ge et al., **Relatively slow stochastic gene-state switching in the presence of positive feedback significantly broadens the region of bimodality through stabilizing the uninduced phenotypic state**, *Plos Comput. Biol.*, vol. 14(3), article e1006051, 2018.

A. Riva et al., **Analyzing stochastic transcription to elucidate the nucleoid's organization**, *BMC Genomics*, vol. 9, article 125, 2008.

L. Cai et al., **Stochastic protein expression in individual cells at the single molecule level**, *Nature*, vol. 440(16), pp. 358-362, 2006.

A. Novick et M. Weiner, **Enzyme induction as an all-or-none phenomenon**, *PNAS*, vol. 43, pp. 553-566, 1957.