

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.

L'ESSENTIEL

> Les humains et les autres animaux recourent parfois à la violence pour, notamment, obtenir de la nourriture ou se protéger.

> Une action violente présente un risque. La décision de l'entreprendre implique des circuits cérébraux particuliers.

> Des voies distinctes traitent les menaces immédiates et celles qui nécessitent une réflexion avant de réagir.

> Des anomalies cérébrales apparaissent plus souvent chez les délinquants violents que chez ceux n'ayant pas d'antécédents de violence.

L'AUTEUR



R. DOUGLAS FIELDS
professeur adjoint à l'université du Maryland, aux États-Unis,
et chef de section à l'Institut américain de la santé de l'enfant
et du développement humain, à Bethesda

Dans les rouages cérébraux de l'agressivité

Au-delà de la morale, toute action violente présente un risque pour l'individu. Quels mécanismes neuronaux peuvent alors la déclencher ? Les chercheurs ont des pistes.

En 2017, depuis une position embusquée au 32^e étage de l'hôtel Mandalay Bay à Las Vegas, aux États-Unis, un homme isolé a tiré avec de puissantes armes un millier de balles sur une foule de gens allant assister à un concert, tuant 58 personnes et en blessant 869 autres. Après le suicide du meurtrier sur la scène du crime, le cerveau de cet homme a été envoyé à l'université Stanford pour rechercher une éventuelle explication biologique à ce drame.

Qu'espéraient trouver les scientifiques lors d'une telle inspection ? Aucun test génétique de prédisposition à un comportement de tueur n'est en vue, mais ce type de recherche pourrait aider à mieux comprendre comment le cerveau contrôle la violence. Par ailleurs, en utilisant les mêmes méthodes expérimentales qui ont permis d'identifier des circuits cérébraux responsables d'autres activités humaines complexes, comme la marche, la parole ou la lecture, les neuroscientifiques sont maintenant en mesure de repérer les voies qui sous-tendent les comportements agressifs.

Ces nouvelles découvertes aident à mettre au jour les mécanismes sous-jacents à l'œuvre dans les actes d'extrême violence, comme le massacre de Las Vegas, mais aussi à expliquer l'agressivité au volant, plus courante, et même la réaction instantanée d'une mère à toute menace dirigée vers son enfant.

Dans la nature, la violence physique, parfois mortelle, est au cœur de la lutte pour la survie, et tous les animaux ont acquis une circuiterie neuronale dévolue au comportement agressif.

Lors d'expériences pionnières sur des chats entamées à la fin des années 1920, le physiologiste suisse Walter Hess a découvert au plus profond de l'hypothalamus une région qui, excitée, déclenche une agression violente. Il s'avère que c'est la même région où d'autres pulsions et comportements instinctifs puissants, comme manger, boire ou s'accoupler, sont activés. Lorsque Hess a stimulé cet ensemble de neurones à l'aide d'une électrode insérée dans le cerveau d'un chat docile, le félin s'est instantanément mis dans une grande colère, et a attaqué et tué un autre animal présent dans sa cage. >