

Le hasard bien ordonné des gènes

Chaque gène a un profil d'activité qui lui est propre. A l'échelle d'une seule cellule, ce mécanisme fondamental semble aléatoire alors qu'il assure, sur un grand ensemble de cellules, une stabilité importante dans la production d'ARN et, donc, de protéines

Une cellule vivante est une usine fourmillante d'activités qui ferait tourner la tête au meilleur des contremaîtres. A tout moment, des milliers de gènes sont transcrits en un nombre encore plus grand de brins d'ARN messenger, eux-mêmes servant à synthétiser des régiments de protéines. Des cascades de réactions biochimiques ont lieu un peu partout, des armées d'organelles s'affairent sans discontinuer dans un milieu aqueux grouillant de molécules de toutes sortes, des vacuoles se forment et se déforment, un trafic incessant de substances traverse les membranes du noyau et de la cellule... Comment cet apparent chaos peut-il produire un organisme cohérent qui remplit parfaitement le rôle dont la nature l'a investi?

Dans un article paru dans la revue *Science* du 22 avril, les équipes d'Ueli Schibler, professeur au Département de biologie moléculaire de la Faculté des sciences, et Felix Naef, professeur à l'Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), apportent un élément de réponse à cette question. Les chercheurs genevois et leurs collègues lausannois montrent en effet que l'activité de chaque gène, qui ressemble à une alternance parfaitement aléatoire de courtes périodes d'intense production et de longues plages de repos, suit en réalité un motif probabiliste précis qui lui est spécifique. Un motif qui ne ressemble à celui d'aucun autre gène. Explications.

CONSTANCE ÉTONNANTE

«En observant un grand nombre de cellules, ce qui est frappant, c'est la précision avec laquelle les gènes sont régulés les uns par rapport aux autres, explique Ueli Schibler. Autrement dit, lorsque l'on compare la quantité totale d'ARN messenger produite par un gène A et celle produite par un gène B, leur proportion reste étonnamment constante,

quoi qu'il arrive. En revanche, lorsqu'on ne considère qu'une seule cellule sur une petite période, l'expression est très différente. L'activité des gènes A et B est quasiment aléatoire.»

Il semble donc que la nature a développé des mécanismes permettant de passer d'une sorte de désorganisation à petite échelle à une stabilité remarquable à plus grande échelle, une stabilité par ailleurs essentielle à la survie des cellules ou des organismes vivants plus complexes.

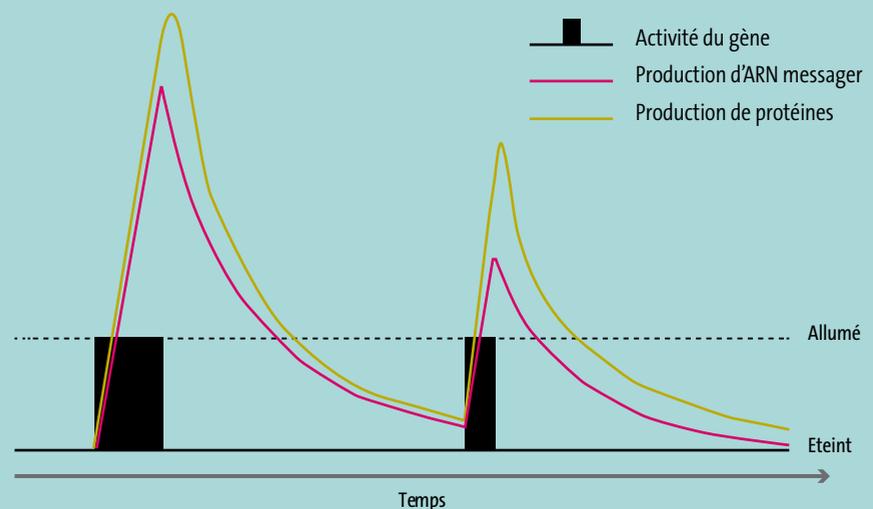
Les biologistes genevois se sont tournés vers les probabilités en espérant que le monde du vivant microscopique obéisse, dans une certaine mesure du moins, aux lois mathématiques. Le

modèle est simple: quand le gène est «allumé», il produit de l'ARN messenger qui, à son tour, permet la synthèse de protéines. Les deux produits s'accumulent dans la cellule tant que le gène est actif. Quand celui-ci s'«éteint», le taux de dégradation de l'ARN et des protéines prend le dessus et leur concentration diminue graduellement jusqu'à ce que le cycle recommence (voir le graphique ci-dessous).

NATURE PROBABILISTE

Les chercheurs ont ensuite imaginé que le moteur faisant jouer l'interrupteur du gène est de nature probabiliste. Lorsqu'il est «allumé», il a une probabilité p de s'éteindre

Modèle de fonctionnement d'un gène





ISTOCK

Les chercheurs ont manipulé des cellules de souris de laboratoire pour obtenir leurs résultats

spontanément et quand il est éteint, il a une probabilité $q=1-p$ de s'allumer. Pour certains gènes, p est nettement plus grand que q , étant donné que les périodes d'activité sont brèves et entrecoupées de longues pauses. Cette seule règle devrait permettre, aux yeux des biologistes, d'expliquer les observations.

Le problème, c'est que pour comparer la théorie à la pratique, il faut d'abord savoir, pour tous les gènes que les biologistes souhaitent étudier, à quelle vitesse est fabriqué l'ARN, puis à quelle vitesse celui-ci synthétise des protéines. A cela il faut ajouter les demi-vies de ces deux produits, c'est-à-dire les constantes qui déterminent leur taux de dégradation. «C'est David Studer, assistant dans mon groupe, qui a préalablement établi tout le système expérimental», précise Ueli Schibler.

L'expérience proprement dite a ensuite consisté à mesurer en temps réel et dans des cellules de souris la production d'une protéine précise par un gène précis. Pour ce faire, les chercheurs ont manipulé ces cellules de telle manière que le gène en question produise une luciférase de courte durée de vie, c'est-à-dire une molécule qui émet de la lumière durant un petit laps de temps avant de s'éteindre. Grâce à un microscope spécial appartenant à la plateforme d'imagerie biomédicale du Pôle de recherche national genevois Frontiers in Genetics, ils ont pu compter le nombre de nouvelles protéines produites dans chaque cellule. Cet appareil de bioluminescence, dont il n'existe à l'heure actuelle qu'un très petit

nombre dans le monde, a permis de filmer durant des jours la lumière émise par un certain nombre de cellules à raison d'une image toutes les cinq minutes. Une telle résolution, qui est un record en biologie, a été la clé pour la réussite de l'expérience.

DES PICS ET DES CREUX

Sans surprise, les courbes obtenues pour différentes protéines et lignées de cellules sont hérissées de pics et de creux sans cohérence à première vue. C'est alors que le modèle mathématique et les outils probabilistes entrent en action. Connaissant la plupart des paramètres du système (taux de production et de dégradation des différentes molécules mises en jeu), les physiciens de l'EPFL ont fait tourner les ordinateurs. Ils ont ainsi déduit de ces graphiques la courbe de production de l'ARN messager.

Puis, par une «déconvolution mathématique» poussée, les chercheurs ont réussi à obtenir le Graal de l'expérience: l'alternance des phases de repos et d'activité du gène. «Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de mesurer directement et en temps réel l'activité d'un gène avec une telle précision, commente Ueli Schibler. C'est pourquoi nous avons dû développer cette stratégie détournée.»

Finalement, l'analyse des séquences révèle que celles-ci obéissent, à quelques détails près, à une loi statistique dans laquelle l'allumage du gène est associé à une probabilité p et son inactivation à une probabilité q .

«L'expérience a montré que les différents gènes que nous avons étudiés sont transcrits avec des dynamiques très distinctes, précise Ueli Schibler. Les paramètres, qui déterminent à quelle vitesse de l'ARN messager est produit et durant combien de temps, sont propres à chaque gène. Ils constituent leur empreinte digitale, en quelque sorte. C'est ce système qui permet d'expliquer pourquoi, sur un grand nombre de cellules, l'activité relative des gènes est constante.»

Ce qu'on ignore toujours, en revanche, ce sont les mécanismes biologiques encore plus fondamentaux qui fixent ces paramètres. ■
Anton Vos



La luciole femelle (ici «*Lampyris noctiluca*») produit la luciférase, une molécule qui émet de la lumière fluorescente et qui est très utilisée en biologie moléculaire.