



INRA – AgroParisTech – CNRS – Inserm – Université Montpellier 2

Communiqué de presse – Jeudi 22 décembre 2011

Le « bruit » silencieux des gènes bactériens...

Des chercheurs de l'Inra, d'AgroParisTech, CNRS, de l'Inserm, et de l'Université de Montpellier ont réussi à observer l'expression de gènes bactériens avec une précision inégalée. Par des techniques de fluorescence et de microscopie, les chercheurs ont pu compter le nombre de protéines synthétisées à la molécule près, et dans chaque bactérie individuelle d'une population. En observant une étape précoce de l'expression génique, ils sont également parvenus à associer les fluctuations de l'expression d'une cellule à l'autre avec les mécanismes moléculaires spécifiques de contrôle à l'œuvre sur les gènes étudiés. Cette avancée pourrait permettre à l'avenir de prédire le type de mécanisme de contrôle de l'expression d'un gène sur la base du profil de fluctuation de son expression. C'est aussi une perspective intéressante pour la biologie synthétique¹ puisque cela permettra de mieux maîtriser la part aléatoire de l'expression dans les constructions synthétiques. Ces résultats sont publiés le 22 décembre 2011 dans la version en ligne des PNAS.

Le niveau d'expression de la plupart des gènes d'une cellule dépend de l'environnement dans lequel est placée cette cellule. De nombreux mécanismes de contrôle de l'expression génétique ajustent l'expression de chaque gène en fonction de l'environnement présent et permettent ainsi l'adaptation de la cellule à cet environnement. Mais, même dans un environnement stable, un gène donné n'est pas toujours exprimé au même niveau dans chaque cellule d'une population. En effet le mécanisme d'expression des gènes est un processus largement stochastique², largement « bruité ». C'est-à-dire que ce n'est pas un processus continu, régulier et totalement déterminé mais au contraire un processus pour partie aléatoire. A l'échelle d'une cellule unique, ceci est en partie dû au faible nombre de molécules mises en jeu : une seule copie du gène, quelques molécules régulatrices de ce gène, quelques molécules disponibles pour transcrire ce gène en ARN messager, puis quelques molécules disponibles pour endencher la traduction de ce messager en protéine, etc. La stochasticité de l'expression des gènes peut ainsi conduire dans certains cas à une hétérogénéité de phénotypes au sein d'une population parfaitement identique génétiquement : schématiquement, une sous-population devient « verte » tandis qu'une autre devient « rouge » alors qu'elles sont génétiquement identiques et placées dans un environnement identique.

Une équipe de microbiologistes de l'Inra et d'AgroParisTech, une équipe de biophysiciens du CNRS, de l'Inserm et de l'université de Montpellier et un mathématicien du CNRS se sont associés pour développer une nouvelle méthode permettant de mesurer au fil du temps l'expression d'un gène donné, aussi faible soit-elle, dans chaque cellule bactérienne d'une population. Et cela, sans les détruire et en comptant directement, de manière absolue, le nombre de molécules produites. Ils se

¹ Biologie synthétique □ approche globale d'ingénierie biologique et de synthèse de nouveaux systèmes biologiques

² Stochastique : qui relève du hasard, de la probabilité.

sont focalisés sur la première étape de l'expression, la transcription du gène en ARN messager, pour déterminer le degré et les caractéristiques du processus aléatoire relevant de cette étape précise. Ils ont étudié un petit ensemble de gènes impliqués dans les voies de dégradation et de synthèse du glucose lors d'un changement environnemental précis chez la bactérie modèle *Bacillus subtilis* et



Niveaux d'expression différents d'un même gène au sein des bactéries d'une même population, représentés par des couleurs différentes.

© CNRS/CBS

dont ils avaient précédemment étudié les mécanismes moléculaires de contrôle. Un modèle mathématique basé sur la connaissance préalable de ces mécanismes a permis d'analyser et d'interpréter leur impact sur le caractère aléatoire de l'expression des gènes étudiés, à l'état basal (« veille ») ou induit (« éveillé »).

Des travaux récents ont pu montrer que l'expression génique avait lieu par « impulsions », séparées par des périodes d'inactivité. La fréquence et la force de ces impulsions permettent de caractériser l'expression d'un gène donné à l'échelle d'une cellule et de mieux comprendre le processus d'adaptation cellulaire impliquant ce gène. En particulier, il est important d'identifier ces caractéristiques lorsque le gène est exprimé au niveau basal –c'est-à-dire lorsque les conditions ne nécessitent pas son expression – car les effets de la stochasticité sont a priori les plus marqués

(puisque dans ces conditions le nombre de molécules impliquées dans l'expression est plus faible). Ceci permet de comprendre comment la sélection naturelle a « préparé » au mieux la population cellulaire à s'adapter à la survenue d'une condition environnementale dans laquelle ce gène donné devra être exprimé. Il s'agit en quelque sorte de caractériser la « respiration basale » d'un gène en « veille », dans chaque cellule, pour mieux comprendre comment il est « réveillé », à l'échelle de la population, lorsqu'un changement environnemental le nécessite. Plus généralement, les chercheurs ont pu associer les caractéristiques des mécanismes moléculaires spécifiques de contrôle de l'expression de chacun des gènes étudiés aux caractéristiques de la stochasticité de l'expression de cellule en cellule.

Ce travail a permis la mise au point d'une méthode puissante d'exploration de la part aléatoire de l'expression génétique à l'échelle d'une cellule bactérienne (utilisable aussi pour des cellules eucaryotes). Ce type de mesure permet d'affiner la modélisation de l'expression des gènes et donc d'une part de comprendre, et d'autre part de prédire plus précisément leur comportement selon les conditions environnementales. Par ailleurs, dans une perspective de biologie synthétique, il est important de pouvoir associer à tel mécanisme de contrôle de l'expression génétique un profil de variation de cette expression entre chaque cellule d'une même population donale, c'est-à-dire contenant exactement la même information génétique.

Référence

Matthew L. Ferguson, Dominique Le Coq, Matthieu Jules, Stéphane Aymerich, Ovidiu Radulescu ; Nathalie Declerck & Catherine A. Royer. Reconciling molecular regulatory mechanisms with noise patterns of bacterial

metabolic promoters in induced and repressed states. PNAS, 22 décembre 2011,
DOI:10.1073/pnas.1110541108

Contacts scientifiques :

Stéphane Aymerich

01 30 81 54 49 - Stephane.Aymerich@grignon.inra.fr

MIcrobiologie de l'ALimentation au service de la Santé -Micalis

Département scientifique « Microbiologie et chaîne alimentaire »

Centre Inra de Jouy-en-Josas

Catherine A. Royer

04 67 41 79 02 - catherine.royer@cbs.cnrs.fr

Centre de Biochimie Structurale (INSERM/CNRS/Université de Montpellier)