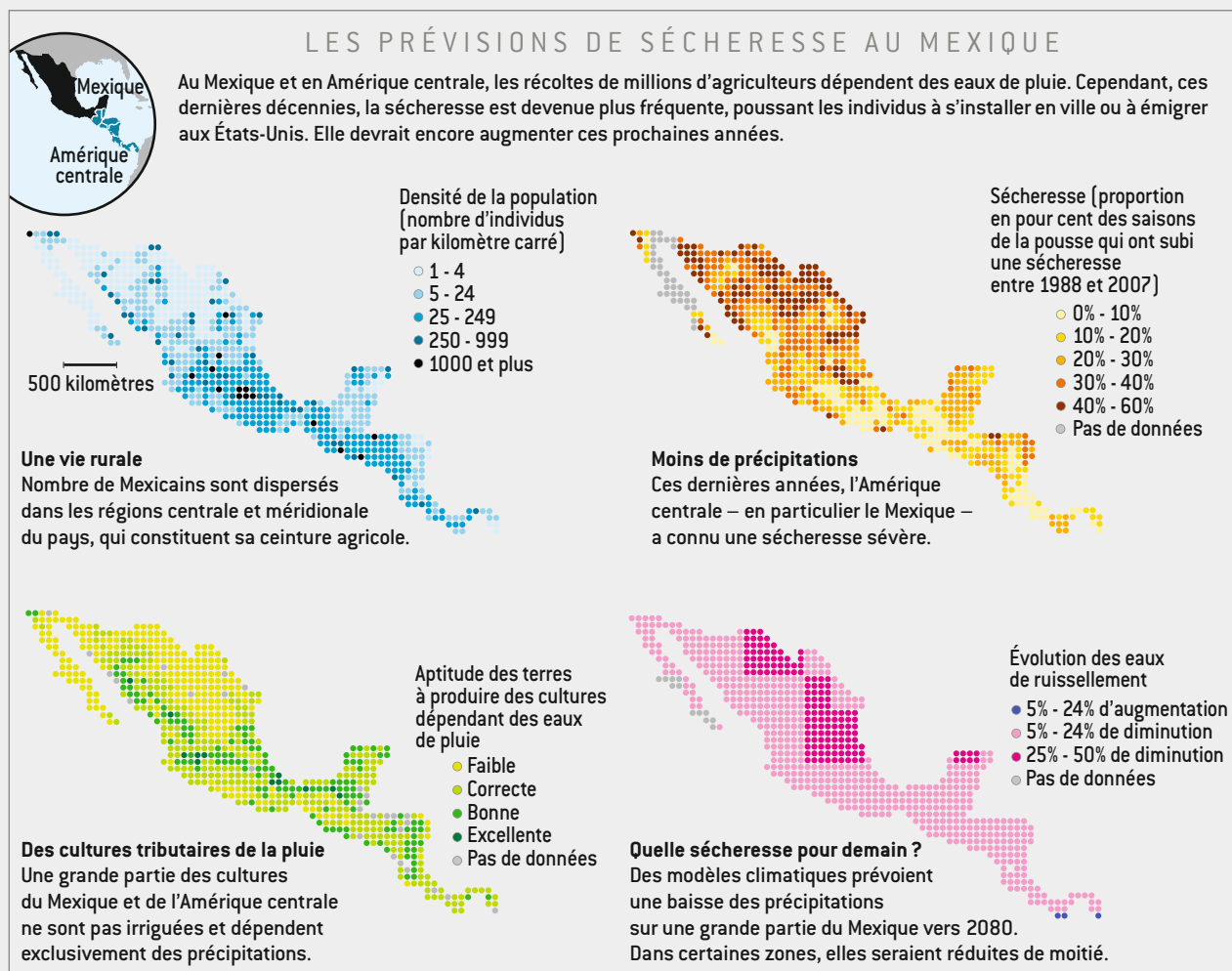




Sources : CIESIN, IFPRI, Banque mondiale, CIAT, 2009 GRUMP, SEDAC, D. Mohara et al., 2006, Bradford Lyon IRI/Earth Institute (Univ. Columbia), GPCC, IRI Data Library

Le Mozambique, le delta du Mékong et l'Amérique centrale ne sont que trois cas parmi de nombreux autres étudiés par les programmes EACH-FOR et CIESIN. Ces études ne sont pas achevées, mais, déjà, deux conclusions s'imposent.

Aider les pays menacés à faire face

D'une part, l'étude cas par cas est d'autant plus justifiée que les causes de migrations sont multiples et propres à chaque pays ; souvent, les dégâts climatiques sont couplés à des facteurs politiques ou économiques, ou encore à des événements naturels indépendants du changement climatique, telles les éruptions.

D'autre part, les migrations forcées liées au changement climatique pourraient devenir le problème humanitaire le plus important du XXI^e siècle. En conséquence, la communauté internationale doit dès à

présent mettre en place des mesures de protection afin que ces flux migratoires soient ordonnés et pacifiques, que les droits de l'homme soient respectés et que les émigrants prennent en charge leur avenir. Voici les objectifs qu'il nous semble fondamental de poursuivre : réduire les émissions de gaz à effet de serre ; investir dans la gestion du risque de catastrophes (il a été montré qu'une telle mesure réduit la probabilité de migration à grande échelle) ; reconnaître que certaines migrations seront inévitables et développer des stratégies d'adaptation nationales et internationales ; s'engager à s'assurer que les fonds levés pour cette adaptation profiteront bien aux personnes qui en auront le plus besoin ; renforcer les institutions internationales pour protéger les droits des personnes déplacées en raison du changement climatique.

On ne peut se contenter d'agir à l'échelle de son seul pays. ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

S.-K. Min *et al.*, *Human contribution to more-intense precipitation extremes*, *Nature*, vol. 470, pp. 369-373, 2011 ; P. Pall *et al.*, *ibidem*, pp. 382-385.

K. Warner *et al.*, *In search of shelter : mapping the effects of climate change on human migration and displacement*, CIESIN, 2009 : www.ciesin.columbia.edu/documents/ClimMigr-rpt-june09.pdf

Études de cas du programme EACH-FOR et rapport final : www.each-for.eu

Centre d'information sur le changement climatique de CARE international : www.careclimatechange.org

Données et cartes des zones côtières de faible altitude : <http://sedac.ciesin.columbia.edu/gpw/lec3.jsp>

Tom Misteli

La vie agitée du génome

Entre deux divisions cellulaires, l'ADN des chromosomes se révèle plus organisé que prévu. L'activité des gènes dépend de leur position et de leurs déplacements dans le noyau : silencieux en périphérie, ils sont actifs au centre.

Il y a dix ans, la publication de la séquence du génome humain a offert au monde un plan de construction de l'être humain. Cependant, de même que la liste des pièces détachées d'une automobile ne nous apprend pas comment fonctionne son moteur, la séquence complète du génome – une liste des « lettres » de l'ADN de tous les chromosomes de la cellule humaine – n'a pas révélé comment le génome commande les activités des cellules au jour le jour, ou permet à un œuf fécondé de se développer en un adulte opérationnel.

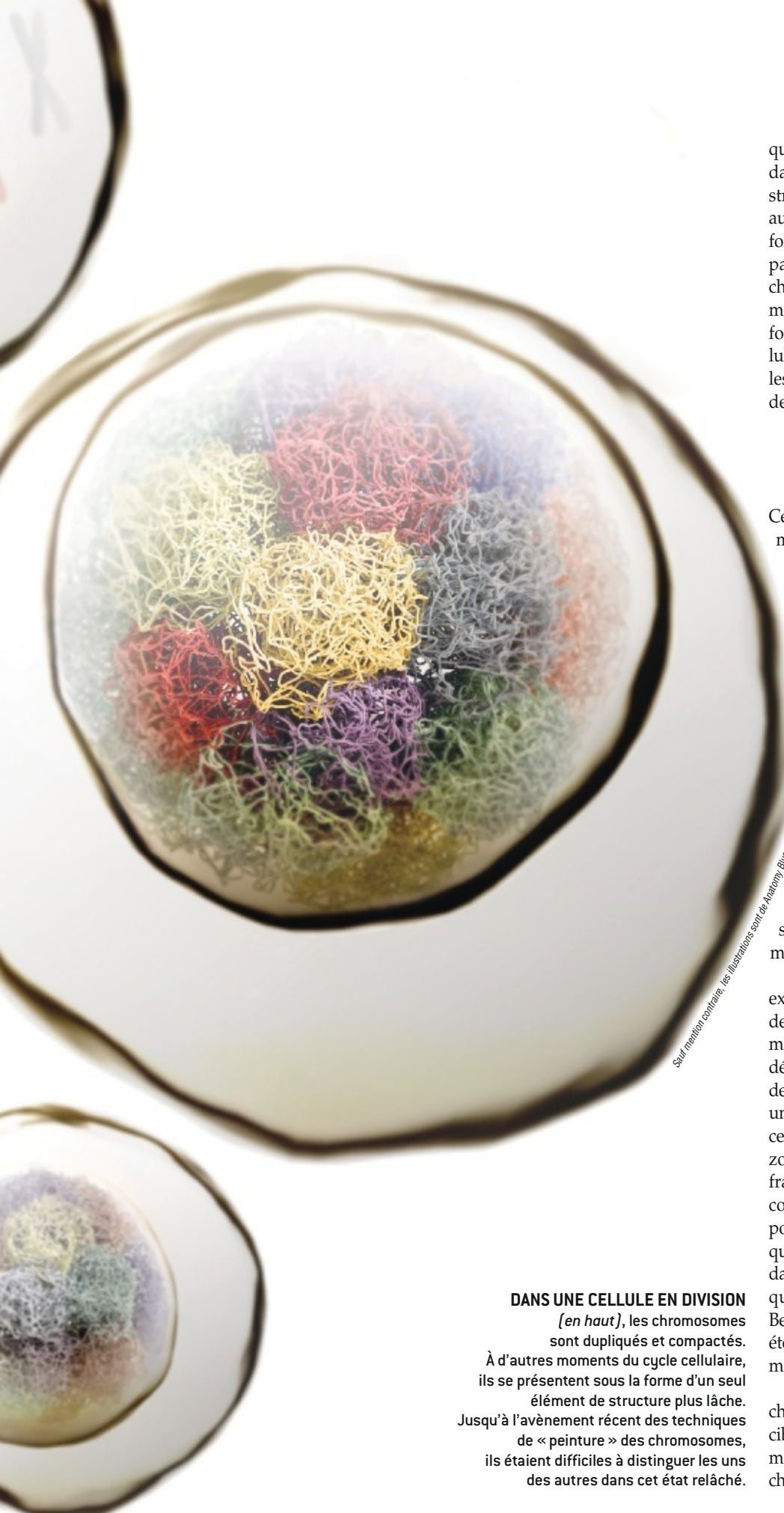
Pour mieux comprendre la façon dont le génome orchestre la vie, diverses équipes, dont la mienne, étudient la biologie cellulaire du génome : nous recherchons comment les chromosomes et les gènes qu'ils contiennent sont organisés dans le noyau et comment cette disposition influe sur leurs activités.

À l'aide des techniques récentes d'imagerie 3D, qui permettent de visualiser le comportement des molécules (gènes, protéines,...) dans une cellule vivante, nous avons découvert un écosystème en effervescence : dans le noyau, les chromosomes interagissent avec leurs voisins, les gènes qu'ils portent se déplacent et les molécules qui régulent l'activité des gènes se rassemblent en centres animés d'une intense activité. Ce sont ces observations que nous présentons ici. Nous verrons qu'elles apportent des précisions sur la façon dont le génome garantit la bonne santé de l'homme, mais aussi sur l'apparition de diverses maladies – notamment des cancers – quand il est endommagé, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles méthodes de diagnostic.

Ces récents progrès sont le fruit de découvertes faites dans les années 1980. À cette époque, les biologistes savaient

L'ESSENTIEL

- ✓ Dans le noyau, les chromosomes ne sont pas entremêlés aléatoirement. Chacun occupe un espace qui lui est propre.
- ✓ Selon leur position au sein du noyau, l'activité des gènes varie.
- ✓ L'organisation des chromosomes peut être modifiée lors de la différenciation cellulaire ou en cas de maladie.
- ✓ En cartographiant la position des chromosomes dans différents types cellulaires – sains ou non –, les biologistes espèrent mieux comprendre le fonctionnement des cellules et diagnostiquer plus tôt certaines maladies.



que les chromosomes se condensent pendant la division cellulaire, adoptant une structure en forme de sablier. Ils savaient aussi que les chromosomes présentent une forme plus lâche quand les cellules ne sont pas en période de division. Cela empêchait de les distinguer les uns des autres, même avec les microscopes les plus performants, et l'on pensait que dans les cellules qui n'étaient pas en cours de division, les chromosomes s'entremêlaient comme des spaghettis dans un plat.

Des spaghettis ou des pelotes ?

Cette vision prévalait malgré certains éléments indiquant le contraire. Au début des années 1900, un biologiste allemand, Theodor Boveri, avait émis des objections concernant ce modèle d'organisation chromosomique. Se fondant sur des études qu'il avait menées chez une espèce de ver nématode qui parasite les chevaux, il soutenait que, bien qu'un chromosome puisse changer de taille et de forme durant la vie d'une cellule, chaque chromosome occupe une région distincte, bien définie, du noyau, les « territoires chromosomiques ». Mais les chromosomes étaient difficiles à observer – et les nématodes de Boveri, peu étudiés, ne constituaient pas un modèle expérimental classique –, si bien que son concept de territoires chromosomiques a longtemps été mis à l'écart.

Des preuves expérimentales de leur existence ne sont apparues qu'au début des années 1980, lorsque deux autres Allemands, Thomas et Christoph Cremer, ont développé une méthode de marquage et de visualisation du matériel génétique dans une petite région du noyau : avec un faisceau laser ultraviolet, ils ont irradié une zone étroite du noyau, puis marqué les fragments d'ADN irradiés avec des anticorps qui présentaient une forte affinité pour l'ADN irradié. Ils ont ainsi observé que, lorsque le faisceau laser frappe l'ADN dans une région donnée du noyau, seuls quelques chromosomes sont marqués. Beaucoup plus de chromosomes auraient été atteints si l'ADN avait été aussi entremêlé qu'on le pensait.

Quelques années plus tard, des chercheurs ont mis au point une méthode plus ciblée pour marquer et visualiser les chromosomes entiers en couleurs. Cette approche, appelée « peinture des chromosomes »,

DANS UNE CELLULE EN DIVISION

(en haut), les chromosomes sont dupliqués et compactés.

À d'autres moments du cycle cellulaire, ils se présentent sous la forme d'un seul élément de structure plus lâche. Jusqu'à l'avènement récent des techniques de « peinture » des chromosomes, ils étaient difficiles à distinguer les uns des autres dans cet état relâché.

Sauf mention contraire, les illustrations sont de Anthony Blue



Tom MISTELI est chercheur à l'Institut américain du cancer à Bethesda, dans le Maryland.

consiste à fixer des « étiquettes » fluorescentes sur des séquences de lettres du code génétique des chromosomes individuels. En associant à chaque chromosome un marqueur fluorescent spécifique, il est alors possible de localiser chaque chromosome dans le noyau. Ces études ont montré que les chromosomes sont des entités distinctes, chacun occupant dans le noyau un espace séparé de celui des autres chromosomes (voir l'encadré page ci-contre).

Cette découverte souleva de nombreuses questions, qui constituent désormais le domaine d'étude des biologistes cellulaires du génome. Les chromosomes sont-ils éparpillés de façon aléatoire dans tout le noyau ou y occupent-ils des « places assignées » ? Leur position influence-t-elle sur l'activité des gènes qu'ils comportent ?

LA PÉRIPHÉRIE DU NOYAU CONTRIBUE À MAINTENIR certains gènes silencieux. La région centrale du noyau, quant à elle, favoriserait l'activation rapide ou fréquente des gènes.

Aujourd'hui, nous savons que chaque chromosome a tendance à occuper une zone du noyau. Dans les globules blancs humains, par exemple, le chromosome 18 se serre en général contre la paroi externe du noyau, tandis que le chromosome 19 reste au centre ; le chromosome 7, quant à lui, occupe une zone intermédiaire. Dans cette organisation spatiale sectorisée, chaque chromosome a un ensemble de voisins, généralement les mêmes d'une cellule à l'autre pour un type cellulaire donné. Dans des globules blancs de souris, par exemple, nous avons observé que le chromosome 12 se regroupe souvent avec les chromosomes 14 et 15.

Ces positions ne sont cependant pas immuables : elles varient selon les types cellulaires, comme au cours du développement ou d'une maladie. De surcroît, la position d'un chromosome semble influencer sur l'activité de ses gènes. Par exemple, les cellules du cerveau nommées astrocytes présentent en général deux copies du gène *GFAP* – une active, qui code une protéine, et une silencieuse ; Takumi Takizawa a montré dans mon laboratoire que la copie silencieuse se situe en général à la périphérie du noyau, tandis que la version active occupe le centre du noyau.

De même, dans les globules blancs, les gènes qui codent les immunoglobulines, des anticorps de défense, sont silencieux

à la périphérie du noyau ; ils deviennent actifs lorsque l'organisme est envahi par des agents étrangers. Or quand les globules blancs sont mis en état d'alerte par des cellules étrangères, la région du chromosome portant le gène *IGH*, qui code un composant d'une immunoglobuline, se déplace vers le centre du noyau.

Actifs au centre, silencieux au bord

Ces diverses expériences suggèrent que les gènes situés à la périphérie du noyau sont souvent inactifs. Les bords du noyau présenteraient-ils une propriété favorisant l'état silencieux des gènes ? Un premier signe en faveur de cette hypothèse a été l'observation, faite dans les années 1930, que la périphérie du noyau est tapissée d'hétérochromatine – des régions condensées d'ADN chromosomique. Les chromosomes sont constitués de brins d'ADN organisés en double hélice ; enroulé sur des bobines composées de protéines – les histones –, l'ADN se replie sur lui-même pour former une fibre épaisse nommée chromatine. Les fibres de chromatine s'enroulent elles aussi pour former une structure de plus en plus condensée. L'hétérochromatine est une forme de chromatine à enroulement particulièrement serré – un arrangement qui empêche en général les protéines « lisant » les gènes d'y accéder (les gènes ne peuvent être décodés).

Cette première observation n'a pas révélé si la périphérie favorise l'inactivation des gènes ou si la chromatine compactée est attirée vers cette région pour d'autres raisons. Toutefois, une série d'expériences réalisées par plusieurs équipes en 2008 appuie la première hypothèse : les chercheurs ont observé qu'en attachant à la membrane nucléaire des gènes actifs habituellement localisés dans la région centrale du noyau, on réduit l'activité de ces gènes. La périphérie du noyau contribue donc à maintenir certains gènes silencieux.

La région centrale du noyau, quant à elle, pourrait favoriser l'activation rapide ou fréquente des gènes : elle contient des amas de protéines agglomérées, nommés usines de transcription. Ces « usines » sont des agrégats des composants cellulaires nécessaires pour activer les gènes, tels que les enzymes polymérases (qui transcrivent l'ADN en ARN, lequel est ensuite traduit en une protéine – celle qui est codée par le gène)

Glossaire

✓ Chromatine

Forme sous laquelle se présente l'ADN dans le noyau d'une cellule : enroulée autour de protéines, les histones, la double hélice d'ADN est repliée sur elle-même en une fibre épaisse et compacte.

✓ Hétérochromatine

Forme spéciale de chromatine, à enroulement particulièrement serré, située à la périphérie du noyau.

✓ Usines de transcription

Agrégats de protéines nécessaires à l'activation des gènes et à leur transcription en ARN, localisés dans la région centrale du noyau.

✓ Translocation

Échange de fragments de gènes entre deux chromosomes.

et les facteurs de transcription (des protéines qui se fixent aux régions régulatrices des gènes et déclenchent l'action des polymérase).

Peter Cook, de l'Université d'Oxford, a été le premier à proposer l'existence de ces usines en 1993, après avoir remarqué que le nombre de gènes actifs dans le noyau à un instant donné est bien plus élevé que le nombre de sites où les polymérase lisent les gènes : il avançait que les gènes se rassemblent dans des centres d'activité transcriptionnelle, au sein desquels ils partageraient les polymérase et les facteurs de transcription (*voir l'encadré page 80*). Cette idée n'est pas nouvelle : des centaines de gènes qui codent des ARN des ribosomes, un des maillons de la machinerie traduisant les gènes en

protéines, sont transcrits ensemble dans le nucléole, une sous-structure du noyau suffisamment grande pour être visible au microscope.

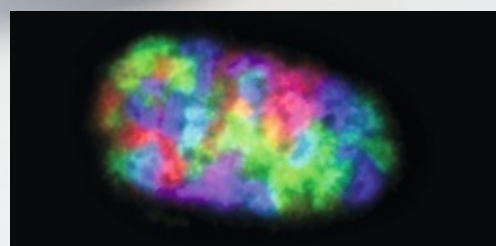
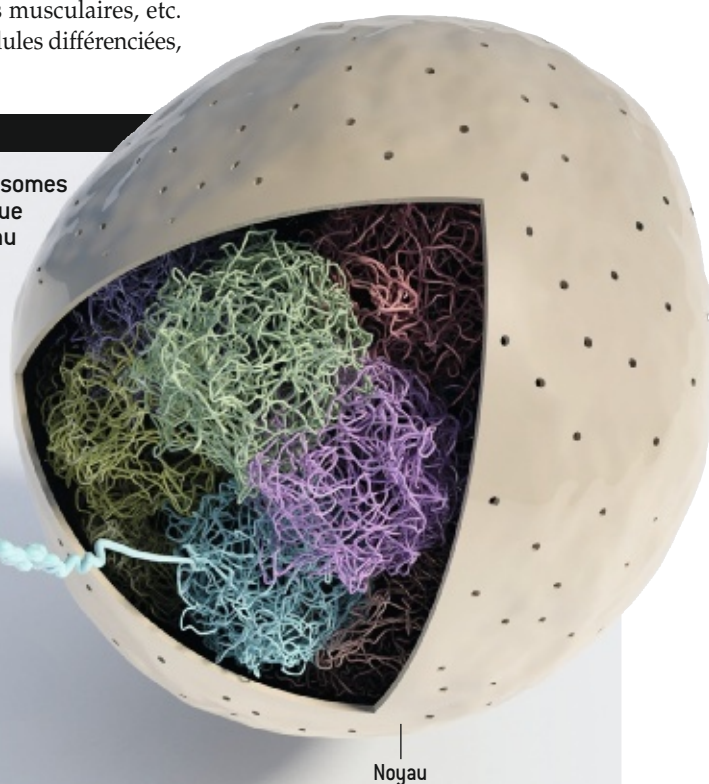
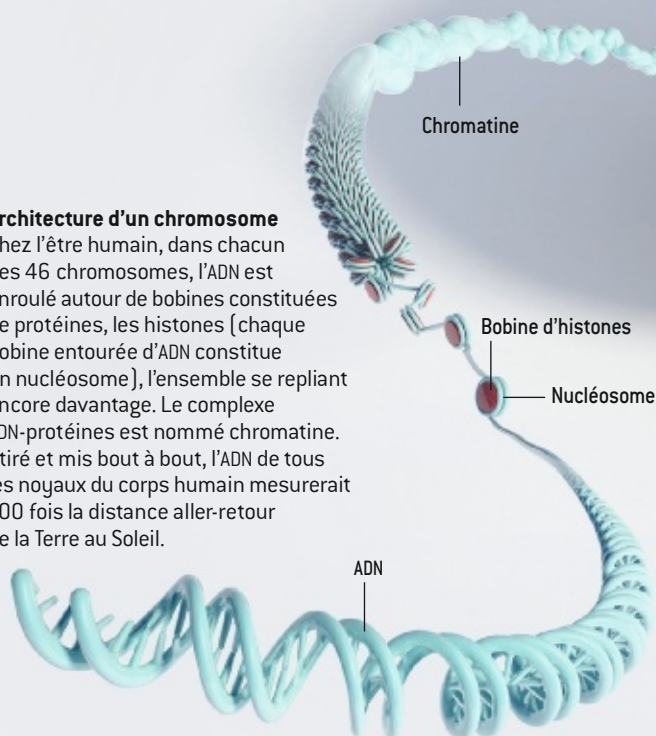
Si les biologistes cellulaires du génome ne connaissent pas encore toutes les règles qui gouvernent l'activité des gènes dans différentes parties du noyau, ils ont cependant montré l'importance, pour le développement embryonnaire et la santé, de la localisation des gènes dans le noyau. Un exemple en est fourni par les études des cellules souches embryonnaires. Ces cellules sont pluripotentes, c'est-à-dire qu'elles ont la capacité de se différencier en n'importe lequel des quelque 220 types cellulaires de l'organisme : neurones, cellules sanguines, cellules musculaires, etc. Contrairement aux cellules différenciées,

PLUSIEURS NIVEAUX D'ORGANISATION

Les biologistes savaient depuis longtemps que l'ADN des chromosomes se replie de façon complexe. Désormais, ils ont aussi montré que chaque chromosome occupe un territoire distinct dans le noyau (*voir la photographie*) : certains chromosomes siègent à la périphérie, tandis que d'autres se regroupent plus près du centre. Le fonctionnement des cellules peut être fortement influencé par la localisation des chromosomes dans le noyau et leur position relative.

Architecture d'un chromosome

Chez l'être humain, dans chacun des 46 chromosomes, l'ADN est enroulé autour de bobines constituées de protéines, les histones (chaque bobine entourée d'ADN constitue un nucléosome), l'ensemble se repliant encore davantage. Le complexe ADN-protéines est nommé chromatine. Étiré et mis bout à bout, l'ADN de tous les noyaux du corps humain mesurerait 100 fois la distance aller-retour de la Terre au Soleil.



Architecture d'un noyau

Dans le noyau, les chromosomes ne sont pas mêlés comme des spaghettis cuits. Ils occupent chacun une position particulière, comme le montre cette photographie d'un noyau de fibroblaste humain observé en microscopie optique. Chaque chromosome a été marqué à l'aide d'une molécule fluorescente spécifique.

Photo : K. Suzuki et H. J. Tanke, *Nature Protocols*, vol. 1, n° 1, 2006

✓ BIBLIOGRAPHIE

T. Misteli et D. L. Spector
(sous la direction de),
The Nucleus, Cold Spring Harbor
Laboratory Press, 2010.

E. Lieberman-Aiden *et al.*,
**Comprehensive mapping
of long-range interactions reveals
folding principles of the human
genome**, *Science*, vol. 326,
pp. 289-293, 2009.

J.-J. Kupiec, **L'ADN entre contrainte
et hasard**, *Pour la Science*, n° 385,
pp. 88-95, 2009.

Ch. Lanctôt *et al.*, **Dynamic
genome architecture in the
nuclear space : regulation of gene
expression in three dimensions**,
Nature Reviews Genetics, vol. 8,
n° 2, pp. 104-115, 2007.

T. Misteli, **Beyond the sequence :
cellular organization of genome
function**, *Cell*, vol. 128, n° 4,
pp. 787-800, 2007.

les cellules souches embryonnaires ne présentent pas de régions d'hétérochromatine. Elles sont aussi dépourvues de lamines, des protéines qui contribuent à fixer l'ADN inactif à la périphérie du noyau. Dans ces cellules, la plupart des gènes sont peu actifs.

Les choses changent quand les cellules souches embryonnaires reçoivent un signal pour se différencier, par exemple en cellules osseuses ou en neurones. L'architecture de leur noyau se modifie alors considérablement : des lamines apparaissent et se rassemblent pour former sous la membrane du noyau un réseau à mailage serré, la lamina nucléaire. La lamina serait une sorte de support qui maintiendrait la forme du noyau et protégerait les chromosomes de la pression mécanique externe. Mais elle semble aussi intervenir dans la régulation normale des gènes : les portions de chromosomes portant moins de gènes actifs contiennent une protéine de structure particulière qui com-

prime ces régions en hétérochromatine et les lie aux lamines présentes à la périphérie du noyau. Cette séquestration maintient les régions riches en gènes actifs au centre du noyau, près des usines de transcription, où les gènes sont traduits en protéines. Ainsi, l'apparition de lamines au cours du développement embryonnaire permet aux cellules d'inactiver les gènes dont l'activité n'est plus nécessaire, en les repoussant à la périphérie.

La délocalisation des gènes : une cause de maladie ?

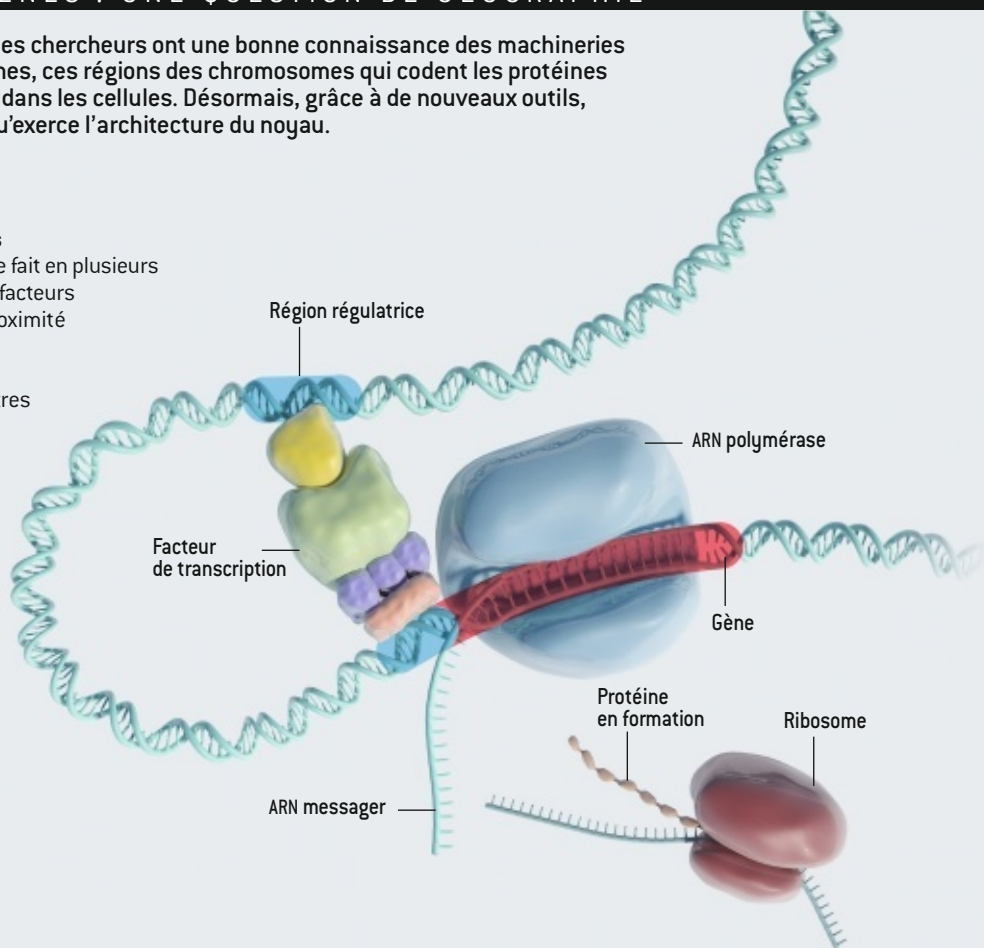
Cette idée est confortée par la diversité des maladies dues à des lamines anormales, les laminopathies. Des mutations dans les lamines entraînent différents troubles chez l'homme, allant de certaines dystrophies musculaires à des troubles neurologiques et au vieillissement prématuré.

L'ACTIVATION DES GÈNES : UNE QUESTION DE GÉOGRAPHIE

Depuis de nombreuses années, les chercheurs ont une bonne connaissance des machineries moléculaires qui activent les gènes, ces régions des chromosomes qui codent les protéines et les molécules d'ARN produites dans les cellules. Désormais, grâce à de nouveaux outils, ils ont aussi accès au contrôle qu'exerce l'architecture du noyau.

Les bases de l'activation des gènes

L'activation ou la lecture d'un gène se fait en plusieurs étapes. Dans un premier temps, des facteurs de transcription se rassemblent à proximité des régions régulatrices du gène. Elles y autorisent alors les enzymes ARN polymérases à transcrire les lettres du code génétique de l'ADN, ou nucléotides, en une molécule d'ARN. Dans le cas de gènes codant des protéines, ces molécules d'ARN, nommées ARN messagers, migrent vers le cytoplasme, où des complexes de protéines et d'ARN, les ribosomes, les traduisent en protéines.



En général, toute mutation sur un même gène conduit à une même maladie; mais dans le cas des lamines, les mutations aboutissent à un vaste spectre de maladies. Comment les lamines défectueuses provoquent-elles autant de troubles distincts? La question n'est pas tranchée. Selon l'une des hypothèses envisagées, les mutations affaibliraient la lamina, la rendant incapable de protéger le noyau des forces mécaniques, ce qui entraînerait une dégradation d'une grande partie du génome dans les cellules vulnérables, voire aboutirait à la mort cellulaire. Selon une autre idée, les lamines défectueuses, incapables d'organiser le génome, placeraient les gènes aux mauvais endroits et perturberaient ainsi leur fonctionnement.

Cette deuxième hypothèse est étayée par des études visant à cartographier la position des chromosomes dans des cellules de patients présentant des troubles liés à des lamines défectueuses: dans l'une de ces études, notamment, où les cellules présen-

tent une mutation des lamines associée à une maladie, les chromosomes 13 et 18 sont délocalisés de la périphérie vers la région centrale du noyau. Toutefois, l'interprétation de ces travaux reste sujette à caution: la relocalisation des chromosomes peut tout aussi bien être une conséquence de la maladie qu'un facteur déclenchant...

Dans certains cancers, la position des chromosomes joue un rôle plus évident. Les cellules malignes contiennent souvent des chromosomes anormaux, qui ont échangé un fragment avec un autre chromosome (voir l'encadré page 83). Dans certains cas, cet échange, nommé translocation chromosomique, provoque un cancer – lorsque le réarrangement chromosomique crée un gène mutant qui favorise une prolifération cellulaire excessive; dans d'autres cas, il n'est pas pathogène.

Plusieurs équipes ont montré que l'identité des chromosomes entre lesquels se produit une translocation favorisant le cancer dépend de leur localisation dans le

noyau: les chromosomes contigus ont tendance à échanger des fragments plus souvent que des chromosomes éloignés. Par exemple, de nombreux patients atteints du lymphome de Burkitt présentent une translocation entre le gène *MYC*, situé sur le chromosome 8, et le gène *IGH*, sur le chromosome 14; dans de rares cas, la translocation se produit entre le gène *MYC* et le gène *IGK*, sur le chromosome 2, et encore plus rarement avec le gène *IGL*, situé sur le chromosome 22. En 2003, dans mon laboratoire, Jeffrey Roix a découvert que ces fréquences de translocation correspondent à la distance moyenne, dans le noyau, entre le gène *MYC* et ses trois partenaires (*IGH*, *IGK* et *IGL*): les translocations les plus rares sont celles qui ont lieu entre les gènes les plus éloignés, ce qui suggère un lien entre la distance qui sépare les gènes et la probabilité de translocation. Depuis, on a trouvé un lien similaire dans plusieurs autres cancers.

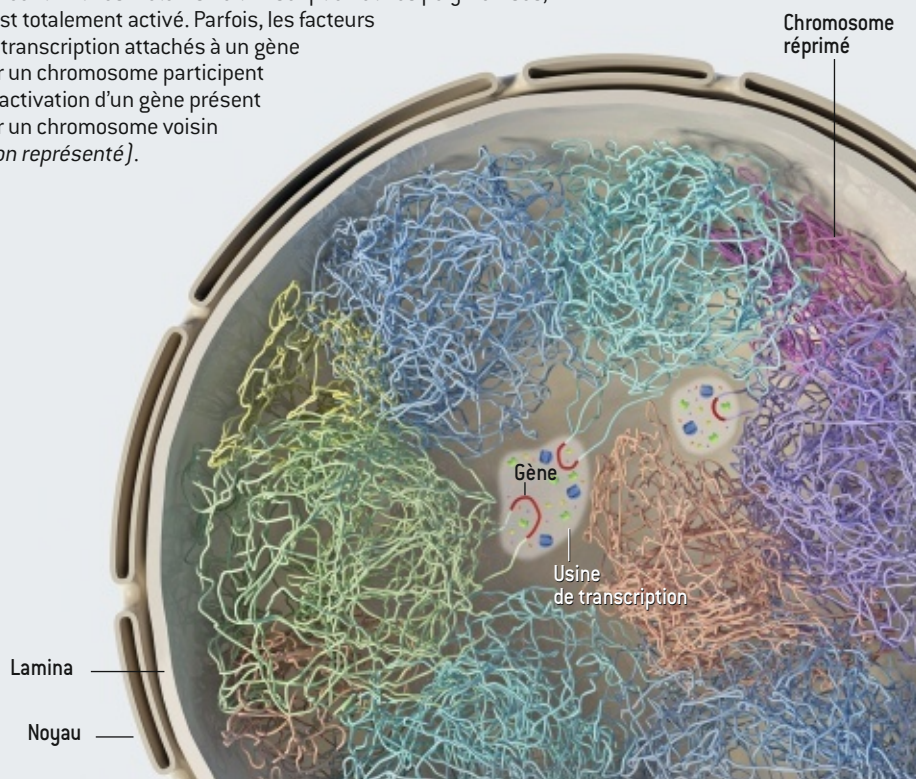
Vers un diagnostic précoce ?

Nous avons également montré que lorsqu'un chromosome se rompt, les extrémités endommagées s'éloignent peu de l'endroit qu'elles occupaient lors de la cassure. Les chromosomes regroupés dans le même voisinage présentent ainsi une probabilité plus élevée d'échanger des fragments que des chromosomes éloignés. En outre, les chromosomes étant organisés différemment dans le noyau selon le type cellulaire, certaines translocations constituent des marques spécifiques de cancers qui surviennent dans un tissu et pas dans un autre: des chromosomes voisins dans des cellules rénales, mais éloignés dans d'autres types cellulaires, ont une probabilité supérieure d'être des partenaires de translocation dans les tumeurs rénales que dans des cancers d'autres tissus.

La connaissance de la disposition des chromosomes dans des cellules saines pourrait même constituer un moyen de détecter les cancers: des expériences préliminaires ont montré que la position des gènes dans une cellule peut aider à indiquer si elle est cancéreuse. Dans une étude pilote du cancer du sein, Karen Meaburn, de mon laboratoire, a identifié plusieurs gènes dont les positions différaient dans les cellules tumorales par rapport à celles du tissu mammaire sain.

Le rôle de la position des gènes au sein du noyau

Les gènes situés à la périphérie du noyau sont généralement silencieux, tandis que la région centrale favorise leur activation. Quand un gène occupant une zone silencieuse doit s'exprimer, on pense que la molécule d'ADN qui le porte se déforme en une boucle qui fait saillie vers le centre du noyau [au centre]. Lorsque le gène rencontre une usine de transcription, une zone concentrant des facteurs de transcription et des polymérases, il est totalement activé. Parfois, les facteurs de transcription attachés à un gène sur un chromosome participent à l'activation d'un gène présent sur un chromosome voisin (non représenté).



Ces gènes se sont révélés être de bons marqueurs pour le cancer du sein : ils nous ont permis de prélever des échantillons de tissu cancéreux avec une grande précision. Dans les cellules malignes, certains gènes changent de position avant même que les cellules se comportent de façon anormale. Nous avons donc des raisons d'espérer que les analyses de la position des gènes constitueront un jour un outil moléculaire puissant pour aider les médecins à diagnostiquer le cancer à des stades précoces.

Pourquoi un gène ou un chromosome se positionne-t-il à tel endroit du noyau ? Comment « sait »-il où il doit aller et com-

ment y accède-t-il quand la cellule qui le contient se différencie ? Répondre à ces questions est tout l'enjeu de la biologie cellulaire du génome.

Plusieurs hypothèses sont envisagées. Selon l'une d'elles, les séquences chromosomiques seraient escortées jusqu'à leur destination par une machinerie cellulaire spécifique : une protéine de liaison à l'ADN, qui reconnaît la séquence d'un gène, se fixerait sur cette séquence, puis, avec l'aide d'une protéine agissant comme un moteur, tirerait cette partie du chromosome vers un site particulier dans le noyau. Personne n'a cependant identifié un tel système à ce jour. Il est également difficile d'imagi-

ner un mécanisme de signalisation capable de communiquer un ensemble de coordonnées géographiques à un segment d'ADN, pour lui commander de se diriger vers le centre du noyau ou de se rendre vers son usine de transcription.

Par conséquent, j'ai proposé que le positionnement dans le noyau relève de l'auto-organisation, un peu comme des élèves de collège forment des bandes de copains en fonction d'intérêts communs et non parce que leurs parents ou leurs professeurs leur ont demandé de se fréquenter. Dans cette hypothèse, la localisation des gènes et des chromosomes à l'intérieur du noyau découlerait de leur activité et ne serait pas déterminée par une quelconque machinerie externe organisatrice. Leur localisation agirait ensuite sur leur activité.

Lorsque la sélection s'en mêle

Les données décrites par Tom Misteli sont très importantes. En biologie moléculaire classique, ce qui se passe à l'échelle moléculaire détermine ce qui se passe à l'échelle de la cellule : l'expression de tel gène détermine telle caractéristique dans la cellule. Ces données montrent que c'est l'inverse qui semble se produire : la structure globale du noyau détermine l'expression des gènes. Cela est conforme à des résultats obtenus dans un domaine de recherche voisin : la spécificité des interactions des protéines est aujourd'hui expliquée par la compartimentation cellulaire et d'autres mécanismes qui présupposent l'existence d'une cellule organisée. Ainsi, la structure globale de la cellule détermine les interactions moléculaires.

T. Misteli explique ces phénomènes comme étant le fruit de l'auto-organisation de la cellule. En d'autres termes, il oppose à la vision réductionniste du déterminisme génétique une vision globale – holiste – à l'échelle de la cellule : la cellule est vue comme un tout qui ne peut être expliqué par ses divers éléments pris séparément. Pourtant, lorsqu'on pousse jusqu'au bout les résultats de T. Misteli, apparaît une autre interprétation qui permettrait de dépasser cette contradiction

entre réductionnisme et holisme, récurrente dans l'histoire de la biologie.

D'après lui, les événements moléculaires aléatoires doivent se conformer à la structure du noyau. Or ce noyau est lui-même un élément d'une cellule et, à ce titre, est soumis à la sélection naturelle : chaque cellule, fruit de l'histoire de l'organisme qui l'a produite, reçoit également des « signaux » de son micro-environnement, lesquels provoquent des modifications chimiques des molécules de la chromatine. Ces modifications, dites épigénétiques, changent les caractéristiques de leurs interactions, stabilisant l'expression probabiliste de certains gènes : elles opèrent une sélection naturelle à l'échelle de la cellule, tout comme l'environnement participe à la sélection naturelle des espèces.

In fine, c'est donc la sélection naturelle à l'échelle de la cellule qui, via les propriétés qu'elle confère au noyau, contraint les événements moléculaires aléatoires. Cette interprétation en termes de sélection naturelle rejoint le modèle du darwinisme cellulaire, que j'ai développé pour expliquer la dynamique de l'expression des gènes tout en tenant compte de l'influence exercée par l'environnement.

Dans ce modèle, comme dans celui de T. Misteli, l'expression des gènes est un phénomène aléatoire, mais soumis cette fois à deux types de contraintes : des contraintes liées à l'histoire évolutive de l'organisme, telles que les structures du génome et du noyau cellulaire acquises au fil des générations, et des contraintes liées au micro-environnement de chaque cellule, telles que les signaux reçus par la cellule, qui modifient la dynamique des interactions moléculaires dans la chromatine. De tels signaux pourraient notamment contraindre la chromatine à se structurer de façon à favoriser telle ou telle séquence d'expression génique.

Cependant, le modèle du darwinisme cellulaire, tout en englobant les données décrites par T. Misteli, permet de dépasser aussi bien le réductionnisme génétique que le holisme de l'auto-organisation. Dans ce cadre, il n'y a pas de niveau causal privilégié entre les molécules, les cellules et l'organisme entier. Le vivant y est conçu comme une interaction dynamique entre toutes les échelles d'organisation, dans laquelle le facteur temps (l'histoire) devient un paramètre essentiel.

Jean-Jacques Kupiec

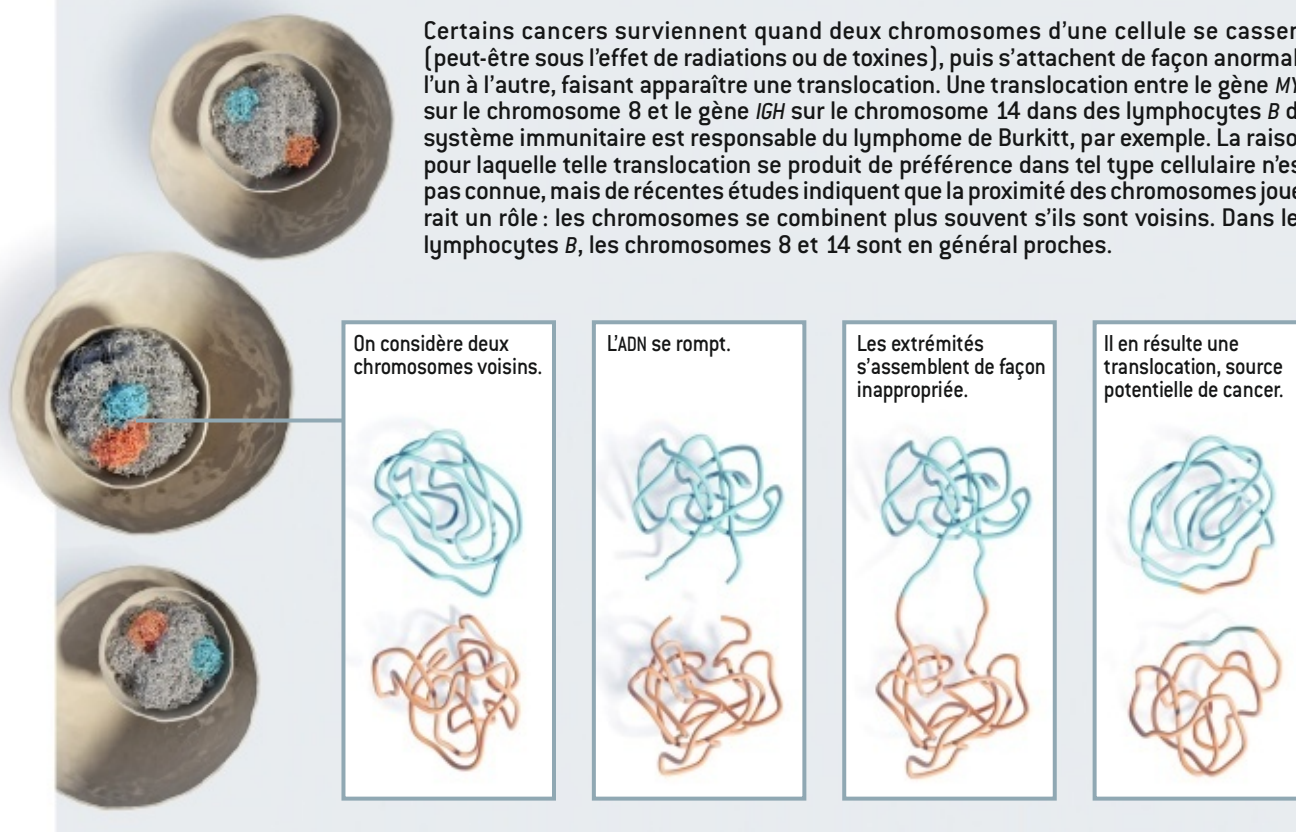
Centre Cavaillès, École normale supérieure, Paris

L'auto-organisation du noyau

Comment fonctionnerait une telle auto-organisation ? Considérons le noyau doué d'auto-organisation d'une cellule différenciée, dans laquelle un gène est activé en réponse à un signal, transmis par exemple par une hormone. Avant que le signal atteigne la cellule, le gène est inactif, probablement mis de côté dans une partie de chromatine condensée, peut-être même dans un bloc d'hétérochromatine à la périphérie du noyau. Quand le signal arrive dans le noyau, des complexes de remodelage de la chromatine déplient l'ADN condensé au voisinage du gène, rendant la région plus accessible à la machinerie transcriptionnelle. Le fragment de chromatine relâché forme alors une boucle qui dépasse de la chromatine – ou de l'hétérochromatine si le gène y était confiné. Au gré des mouvements dans le noyau, la boucle errante serait alors entraînée vers de nouvelles zones du noyau et, avec un peu de chance, y rencontrerait une usine transcriptionnelle.

Dans un tel système, le déplacement du gène de la périphérie vers le centre du noyau s'effectue sans l'aide d'une machinerie de transport : il n'est mû que par l'activité du gène lui-même. Ainsi, la position du gène y est auto-déterminée. Ce modèle a une conséquence étonnante : il suggère que bien que la position d'un gène dans le noyau ne soit pas aléatoire, le mode de déplacement qui l'y conduit l'est peut-être.

Certains cancers surviennent quand deux chromosomes d'une cellule se cassent (peut-être sous l'effet de radiations ou de toxines), puis s'attachent de façon anormale l'un à l'autre, faisant apparaître une translocation. Une translocation entre le gène *MYC* sur le chromosome 8 et le gène *IGH* sur le chromosome 14 dans des lymphocytes *B* du système immunitaire est responsable du lymphome de Burkitt, par exemple. La raison pour laquelle telle translocation se produit de préférence dans tel type cellulaire n'est pas connue, mais de récentes études indiquent que la proximité des chromosomes jouerait un rôle : les chromosomes se combinent plus souvent s'ils sont voisins. Dans les lymphocytes *B*, les chromosomes 8 et 14 sont en général proches.



Le modèle d'auto-organisation concorde avec de nombreuses expériences de traçage de gènes. Des boucles de gènes dépassent parfois des chromosomes et se déplacent dans le noyau. Quelques gènes sont même très mobiles : quand des globules blancs sont stimulés par des cytokines (des hormones), les gènes qui codent certaines protéines du système immunitaire (les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type II) vagabondent loin du chromosome qui les porte, jusqu'à une distance qui atteint parfois le rayon du noyau.

Le même principe pourrait positionner les chromosomes entiers. Même si la plupart des gènes d'un même chromosome effectuent des déplacements infimes, chacun contribue à la détermination de l'endroit du noyau où le chromosome s'enroulera. Ainsi, dans un noyau doué d'auto-organisation, un chromosome contenant surtout des gènes inactifs serait attiré vers les régions les plus inhibitrices, à la périphérie du noyau, tandis qu'un chromosome portant surtout des gènes actifs se dirigerait vers le centre du noyau.

Pour tester cette prédiction, Mark Groudine et ses collègues du Centre de lutte

contre le cancer Fred Hutchinson, à Seattle, ont prélevé des précurseurs de cellules sanguines, puis ont déclenché leur maturation. Ils ont mesuré les activités de plusieurs milliers de gènes à différents stades de la maturation. Simultanément, ils ont surveillé la position des chromosomes portant ces gènes. Ils ont observé que les

Bien que la position d'un gène dans le noyau ne soit pas aléatoire, le mode de déplacement qui l'y conduit l'est peut-être.

chromosomes qui portaient le plus grand nombre de gènes dont l'activité variait au cours de la maturation des cellules étaient aussi ceux qui se déplaçaient le plus.

Ces expériences constituent un bon début, mais elles sont difficiles à réaliser, car il est fastidieux de surveiller simultanément la position de nombreuses régions du génome au microscope. Une nouvelle méthode, dite Hi-C, pourrait bientôt résoudre

ce problème. Développée par Job Dekker, de la Faculté de médecine de l'Université du Massachusetts, cette approche fournit un cliché instantané de l'architecture tridimensionnelle du génome en associant chimiquement toutes les régions chromosomiques qui se touchent dans le noyau. Cette méthode devrait permettre de localiser les chromosomes dans les noyaux de différents tissus au fil du temps et sous diverses conditions ; en comparant ces cartes avec les groupes de gènes actifs et inactifs, on obtiendra alors un aperçu sans précédent de la façon dont l'organisation du noyau influe sur son fonctionnement, et dont la perturbation de cette organisation contribue aux maladies.

Il a fallu près de dix ans d'efforts intenses pour obtenir la première ébauche de séquençage du génome humain. Aujourd'hui, cherchant à dépasser les informations fournies par les seules séquences, les biologistes cellulaires du génome commencent tout juste à entrevoir le comportement du génome dans son habitat naturel. Colossale et complexe, la tâche devrait les occuper bien plus longtemps que le décryptage du génome humain. ■

HISTOIRE DES SCIENCES

Le monde vivant selon al-Djâhiz

Au Moyen Âge, dans l'Empire arabo-islamique, de nombreux savants décrivent le monde vivant. L'un d'eux, al-Djâhiz, érudit de la cour de Bagdad, apporte un regard nouveau fondé sur l'observation et la raison.

Meyssa BEN SAAD et Mehrnaz KATOUZIAN-SAFADI

Nous avons appris que si les rapaces chasseurs demeurent dans leur territoire même 100 ans, leurs becs ne s'allongent pas. Quant au mâle des onagres [ânes] de Ana [ville de l'Euphrate], s'il se trouve dans un autre territoire que le sien, il voit ses sabots s'allonger, au point qu'il devient nécessaire de les tailler chez le vétérinaire.

Al-Djâhiz, *Livre des animaux*, vol. VII, ch. 2079, IX^e siècle

L'auteur de ces lignes est surtout connu pour son œuvre littéraire. Abu Uthmân al-Fukaymî al-Kinani al-Basri, dit Al-Djâhiz – « l'exorbité » – à cause de ses yeux protubérants, est né en 776 à Basra (Bassorah, en Irak), non loin de Bagdad, au cœur de l'Empire arabo-islamique. Dès 827, il a fréquenté la cour de Bagdad, où sa plume acerbe lui a attiré gloires et ennuis. Il excelle dans la satire sociale : dans *Le livre des avarés* (*Kitâb al-Nukhalâ*), par exemple, il dépeint, dans un arabe soigné et plein d'humour, toutes les couches sociales qui l'en-

tourent – les riches, les pauvres, les voleurs, les savants – avec parfois suffisamment d'indications pour que ces personnes soient identifiables à son époque.

Al-Djâhiz est un *adib*, un « honnête homme » savant et érudit, maître du verbe, de la rhétorique et de la courtoisie, qui allie à son talent des valeurs morales, éthiques et intellectuelles. Il s'est intéressé à tous les sujets abordés à son époque d'effervescence intellectuelle et d'épanouissement culturel : débats religieux et politiques, réflexions sociologiques et philosophiques, discussions scientifiques... Aujourd'hui encore, ses écrits suscitent l'admiration des spécialistes de la langue et de la littérature arabes.

On connaît moins le naturaliste, auteur d'un monumental *Livre des animaux* (*Kitâb al-Hayawân*) qui compte sept volumes de 400 pages chacun. Souvent considérée comme empirique ou anecdotique, la zoologie d'al-Djâhiz est pourtant bien plus qu'une simple compilation de descriptions d'animaux tirées des écrits de ses prédécesseurs. Elle s'impose comme un travail de

recherche pertinent et original fondé sur l'observation. À la lumière de la raison, le savant n'hésite pas à mettre en doute, voire à réfuter, les croyances et les sources anciennes, même si celles-ci proviennent d'un certain Aristote...

Observer et raisonner

Al-Djâhiz a vécu à l'ère abbasside. À cette époque, l'Empire culturel arabo-islamique s'étend de l'Inde à l'Andalousie et, à l'image du calife Al Ma'mûn, divers corps sociaux mènent une vaste entreprise de traduction en arabe des grands auteurs grecs tels Aristote et Galien. Le corpus naturaliste d'Aristote, notamment, a été traduit vers 815. Comme nombre de ses contemporains savants, al-Djâhiz a lu ces traductions qui ont alimenté les recherches en zoologie et en médecine. Ce ne sont cependant pas ses seules sources.

Le monde vivant et ses mystères l'ont toujours intéressé et, très tôt, il a voulu comprendre les phénomènes biologiques et la

