

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 Anatomy Blue

L'AUTEUR



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.