



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.

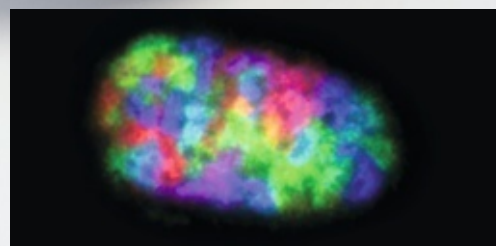
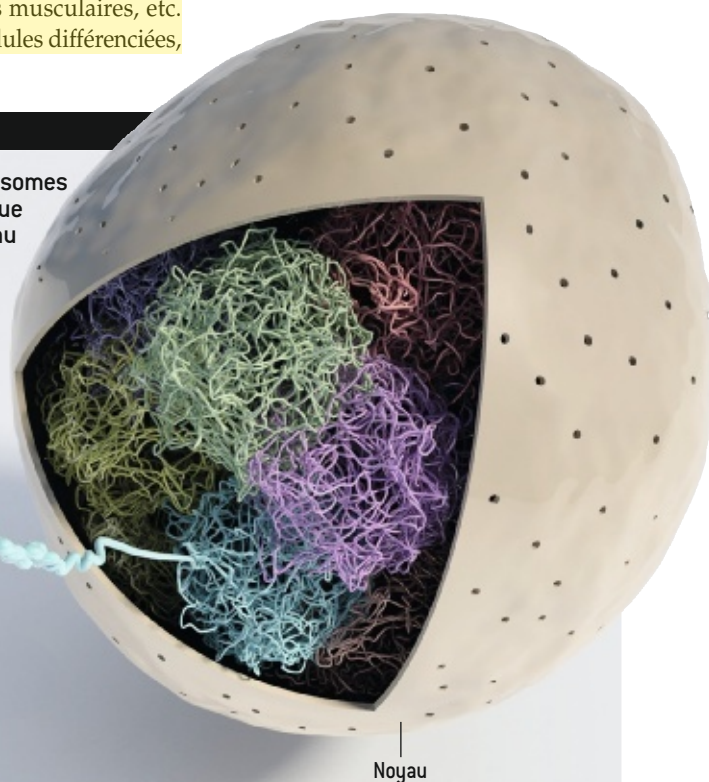
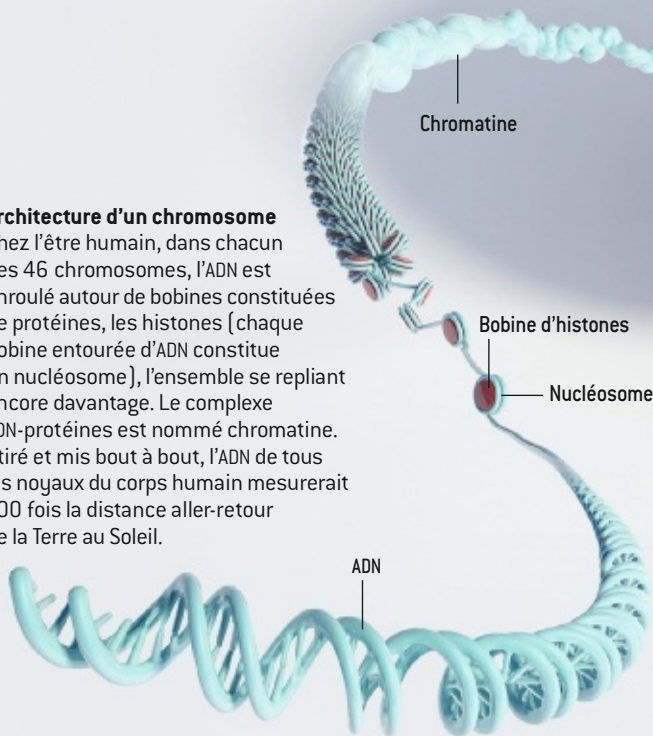
Si les biologistes cellulaires du génome ne connaissent pas encore toutes les règles qui gouvernent l'activité des gènes dans différentes parties du noyau, ils ont cependant montré l'importance, pour le développement embryonnaire et la santé, de la localisation des gènes dans le noyau. Un exemple en 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