

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.

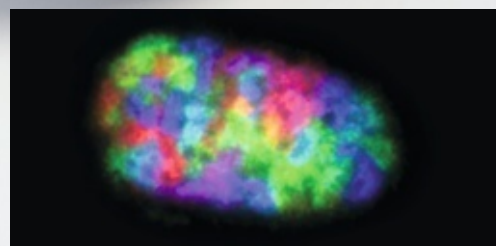
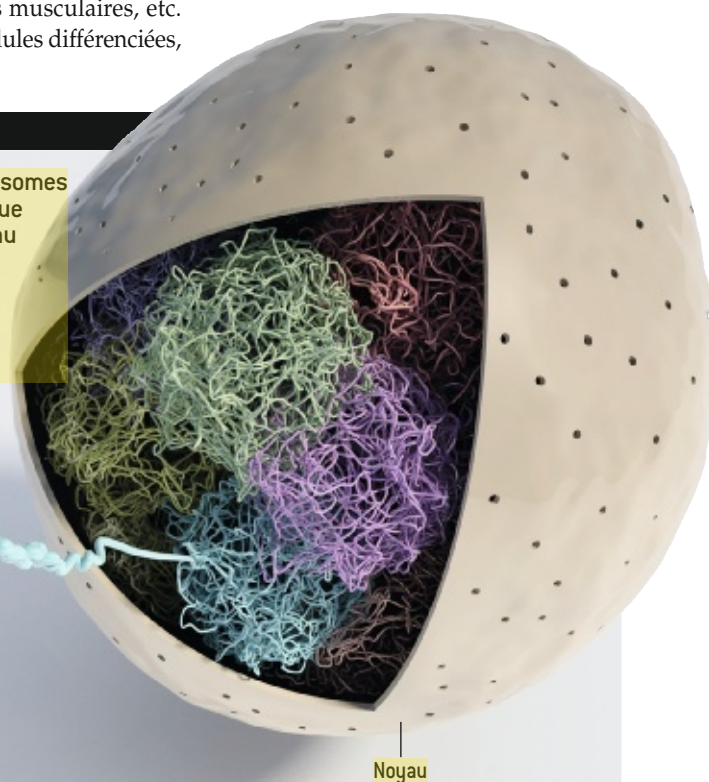
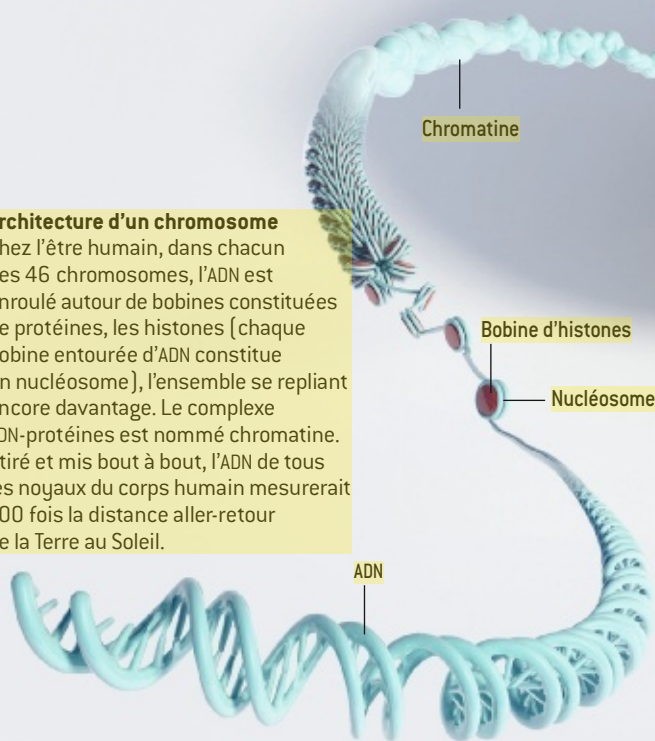
Si les biologistes cellulaires du génome ne connaissent pas encore toutes les règles qui gouvernent l'activité des gènes dans différentes parties du noyau, ils ont cependant montré l'importance, pour le développement embryonnaire et la santé, de la localisation des gènes dans le noyau. Un exemple en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

