

## ✓ 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 ?

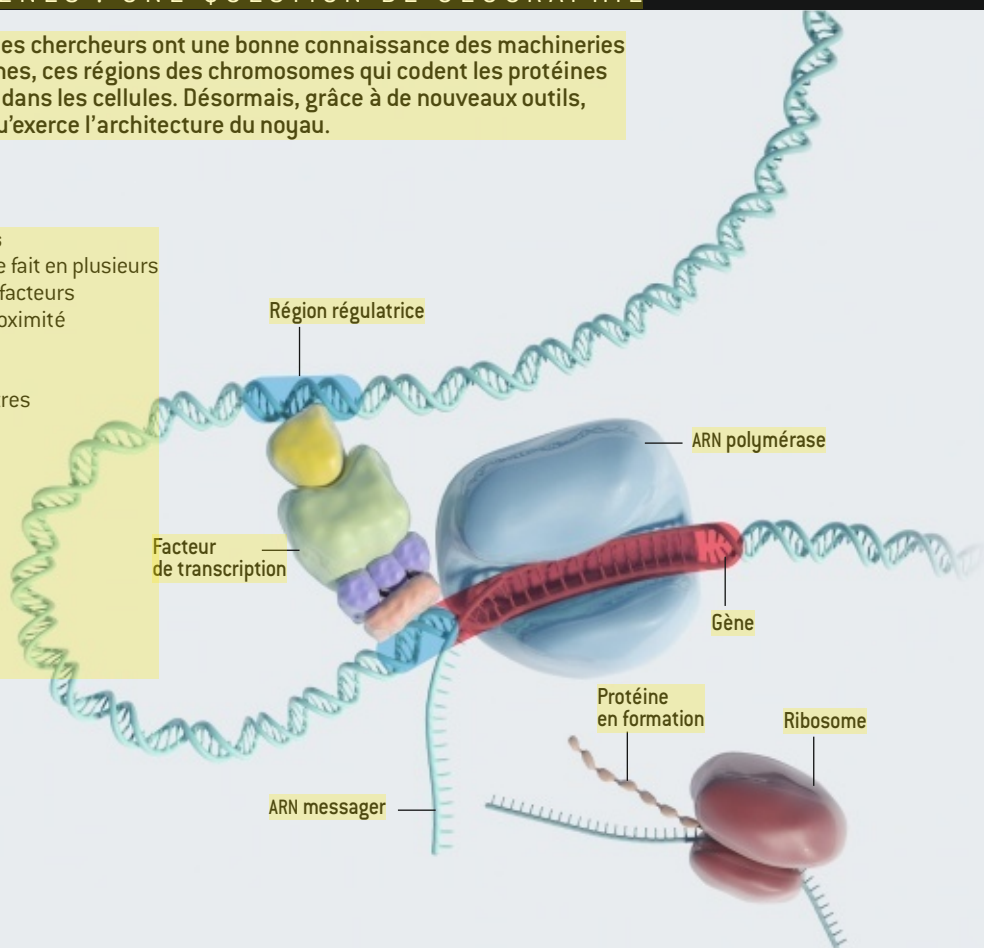
Cette idée est confortée par la diversité des maladies dues à des lamines anormales, les laminopathies. Des mutations dans les lamines entraînent différents troubles chez l'homme, allant de certaines dystrophies musculaires à des troubles neurologiques et au vieillissement prématuré.

## 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).

