

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.

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.

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 Cavallès, École normale supérieure, Paris