

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.

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

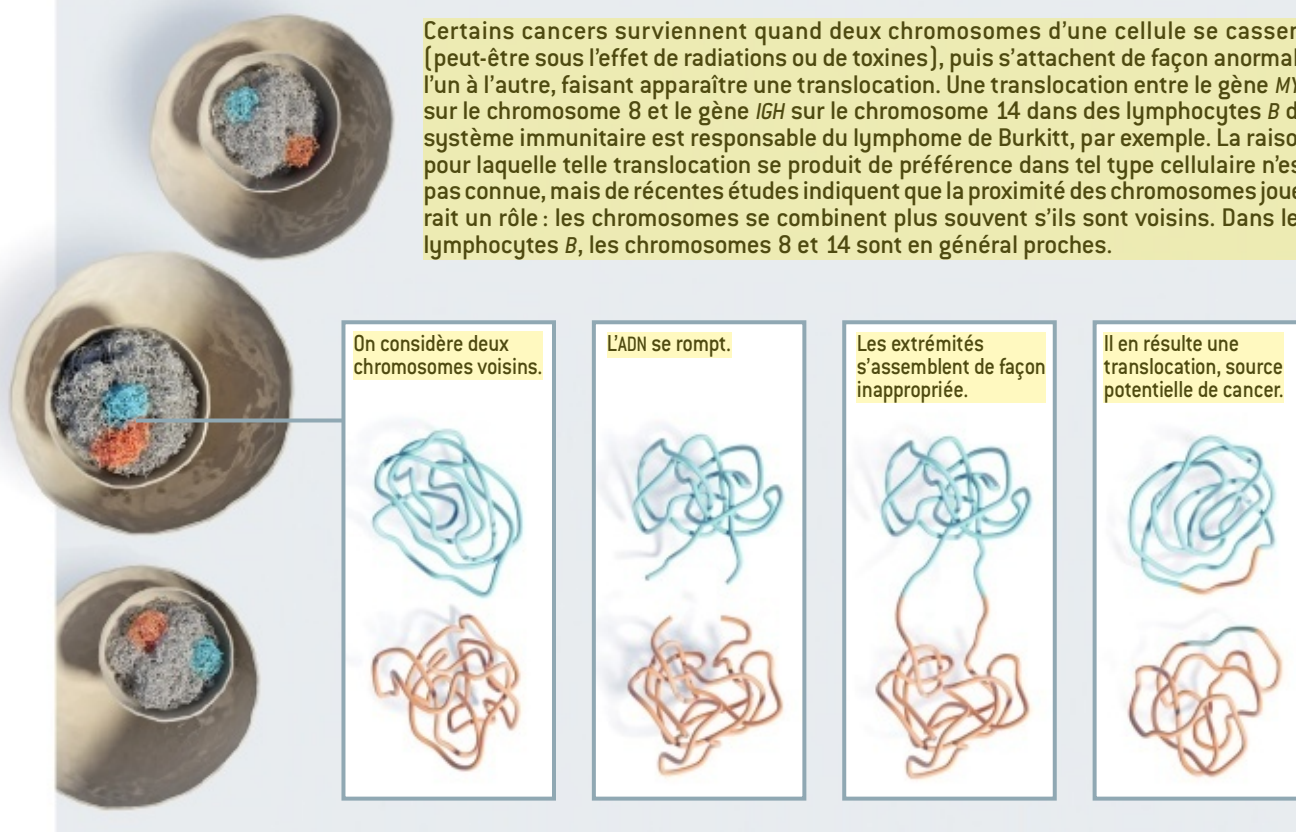
Centre Cavallès, École normale supérieure, Paris

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.

Certains cancers surviennent quand deux chromosomes d'une cellule se cassent (peut-être sous l'effet de radiations ou de toxines), puis s'attachent de façon anormale l'un à l'autre, faisant apparaître une translocation. Une translocation entre le gène *MYC* sur le chromosome 8 et le gène *IGH* sur le chromosome 14 dans des lymphocytes B du système immunitaire est responsable du lymphome de Burkitt, par exemple. La raison pour laquelle telle translocation se produit de préférence dans tel type cellulaire n'est pas connue, mais de récentes études indiquent que la proximité des chromosomes jouerait un rôle : les chromosomes se combinent plus souvent s'ils sont voisins. Dans les lymphocytes B, les chromosomes 8 et 14 sont en général proches.



Le modèle d'auto-organisation concorde avec de nombreuses expériences de traçage de gènes. Des boucles de gènes dépassent parfois des chromosomes et se déplacent dans le noyau. Quelques gènes sont même très mobiles : quand des globules blancs sont stimulés par des cytokines (des hormones), les gènes qui codent certaines protéines du système immunitaire (les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type II) vagabondent loin du chromosome qui les porte, jusqu'à une distance qui atteint parfois le rayon du noyau.

Le même principe pourrait positionner les chromosomes entiers. Même si la plupart des gènes d'un même chromosome effectuent des déplacements infimes, chacun contribue à la détermination de l'endroit du noyau où le chromosome s'enroulera. Ainsi, dans un noyau doué d'auto-organisation, un chromosome contenant surtout des gènes inactifs serait attiré vers les régions les plus inhibitrices, à la périphérie du noyau, tandis qu'un chromosome portant surtout des gènes actifs se dirigerait vers le centre du noyau.

Pour tester cette prédiction, Mark Groudine et ses collègues du Centre de lutte

contre le cancer Fred Hutchinson, à Seattle, ont prélevé des précurseurs de cellules sanguines, puis ont déclenché leur maturation. Ils ont mesuré les activités de plusieurs milliers de gènes à différents stades de la maturation. Simultanément, ils ont surveillé la position des chromosomes portant ces gènes. Ils ont observé que les

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.

chromosomes qui portaient le plus grand nombre de gènes dont l'activité variait au cours de la maturation des cellules étaient aussi ceux qui se déplaçaient le plus.

Ces expériences constituent un bon début, mais elles sont difficiles à réaliser, car il est fastidieux de surveiller simultanément la position de nombreuses régions du génome au microscope. Une nouvelle méthode, dite Hi-C, pourrait bientôt résoudre

ce problème. Développée par Job Dekker, de la Faculté de médecine de l'Université du Massachusetts, cette approche fournit un cliché instantané de l'architecture tridimensionnelle du génome en associant chimiquement toutes les régions chromosomiques qui se touchent dans le noyau. Cette méthode devrait permettre de localiser les chromosomes dans les noyaux de différents tissus au fil du temps et sous diverses conditions ; en comparant ces cartes avec les groupes de gènes actifs et inactifs, on obtiendra alors un aperçu sans précédent de la façon dont l'organisation du noyau influe sur son fonctionnement, et dont la perturbation de cette organisation contribue aux maladies.

Il a fallu près de dix ans d'efforts intenses pour obtenir la première ébauche de séquençage du génome humain. Aujourd'hui, cherchant à dépasser les informations fournies par les seules séquences, les biologistes cellulaires du génome commencent tout juste à entrevoir le comportement du génome dans son habitat naturel. Colossale et complexe, la tâche devrait les occuper bien plus longtemps que le décryptage du génome humain. ■