

L'ESSENTIEL

> L'ADN forme quelque 10 000 boucles dans chacune de nos cellules. Nous partageons nombre de ces boucles avec d'autres organismes, dont les souris.

> Le mécanisme qui produit ces boucles s'apparente

à celui qui permet d'ajuster la longueur des sangles d'un sac à dos.

> Ces boucles interviennent dans la régulation de l'activité des gènes et sont impliquées dans certaines maladies.

L'AUTEUR



EREZ LIEBERMAN AIDEN
directeur du Centre pour l'architecture du génome à la faculté de médecine Baylor et à l'université Rice, à Houston, aux États-Unis

Le génome, un fouillis bien ordonné

L'ADN de nos cellules est bien plus organisé dans l'espace qu'on ne le pensait. Il présente des domaines à différentes échelles et d'étonnantes boucles mouvantes...

Multipliez la taille du génome humain par un million. À cette échelle, chaque molécule d'ADN – chaque chromosome – est aussi large qu'une nouille *rāmen*. Mis bout à bout, les 46 chromosomes du génome d'une cellule humaine s'étendraient de Paris à Helsinki, même si, repliés, ils tiennent dans une structure de la taille d'une maison – le noyau cellulaire. Ensemble, les 46 chromosomes contiennent environ 20 000 gènes en deux exemplaires. Chaque gène – aussi long qu'une voiture dans notre échelle imaginaire – porte un message codé indiquant à la cellule comment fabriquer une protéine particulière.

Si vous observez le noyau, vous verrez l'ADN s'y tortiller. Lorsque j'étais doctorant, il y a environ dix ans, je me demandais, en remuant les nouilles *rāmen* de mon dîner,

comment le génome évitait de s'emmêler en un fouillis qui empêcherait l'envoi de ses messages génétiques.

En 2014, mes collègues et moi avons apporté un élément de réponse à cette question, qui a renforcé la prise de conscience actuelle que la structure du génome dans le noyau est loin d'être aléatoire. Sous la houlette de mes étudiants Suhas Rao, Miriam Huntley et Adrian Sanborn, notre équipe a découvert que le génome humain se replie de telle façon qu'il forme plusieurs milliers de boucles.

Ces boucles semblent aider à contrôler l'activité des gènes. Toutes les cellules portent les mêmes gènes, et si l'activité de ces gènes était la même dans toutes les cellules, le corps ne pourrait pas exister : rien ne distinguerait une cellule du muscle cardiaque d'une cellule du cerveau. La façon dont ces différents profils sont orchestrés a longtemps été une énigme, mais les boucles apportent une explication. >

> Elles seraient l'un des contrôleurs des profils d'expression des gènes, un chef d'orchestre qui influencerait sur le moment où des gènes particuliers deviennent suffisamment actifs pour modifier le fonctionnement des cellules.

UN FACEBOOK POUR LE GÉNOME

Mes réflexions sur l'enchevêtrement de l'ADN étaient liées à une question plus large : comment l'agencement tridimensionnel de l'ADN dans le noyau cellulaire influe-t-il sur l'activité des gènes ? Depuis la fin des années 1970, s'accumulaient les preuves indiquant que de petits segments d'ADN, nommés « séquences stimulatrices », ou *enhancers*, étaient nécessaires pour activer les gènes. Ces séquences se trouvaient parfois très loin de leurs gènes cibles sur la molécule d'ADN. Pour actionner l'interrupteur qui active un gène – un segment d'ADN adjacent au gène et connu sous le nom de « promoteur » –, la molécule d'ADN devait donc rapprocher du promoteur la séquence stimulatrice, vraisemblablement en se repliant sur elle-même. Mais cette conjecture était-elle correcte ? Ce problème m'a captivé et je n'ai trouvé qu'une seule façon de le résoudre : trouver toutes les boucles.

Le plan pour y parvenir était simple en théorie. Si deux personnes se fréquentent particulièrement souvent, il est logique de supposer qu'elles sont amies. De même, si deux segments d'ADN – ou « loci » – très éloignés l'un de l'autre le long du chromosome ont tendance à se fréquenter particulièrement souvent, alors l'ADN s'est probablement replié en boucle. Pour tester cette hypothèse, il nous fallait donc un moyen de mesurer la fréquence d'interaction des différentes parties du génome : une sorte de Facebook du génome humain.

Pour transformer notre idée en réalité, nous avons adapté une méthode décrite en 1993 par Katherine Cullen, alors à l'université Vanderbilt, aux États-Unis, et ses collègues. À l'époque, la structure du génome avait résisté à toutes les formes connues d'imagerie : comme un mauvais sujet de portrait, les chromosomes remuaient sans arrêt. Mais Katherine Cullen a tourné cette agitation en un avantage. Lorsque les chromosomes s'agitent, différentes parties du génome se heurtent les unes aux autres. Et les parties les plus proches dans l'espace se heurtent probablement souvent, tandis que celles éloignées se rencontrent rarement. Ainsi, en mesurant la fréquence des collisions, il devait être possible de déterminer quelles parties du génome étaient proches dans l'espace.

Pour cela, Katherine Cullen et ses collègues ont développé une technique qu'ils ont appelée le « test de ligature nucléaire ». En

substance, prenez des cellules et, sans détruire leurs noyaux, stabilisez leurs génomes. Ensuite, envoyez une enzyme couper l'ADN en petits morceaux et déployez une protéine qui fusionne les extrémités de deux fragments voisins, les rassemblant en un seul brin. Enfin, examinez la séquence des paires de bases de l'ADN (les lettres appariées du code de l'ADN) dans l'ensemble des fragments fusionnés obtenus. Si, d'une cellule à l'autre, vous observez des fusions de deux fragments d'ADN qui d'habitude sont éloignés le long d'un chromosome, vous pouvez conclure que ces deux fragments se retrouvent souvent proches l'un de l'autre dans le noyau.

Cette approche a permis à Katherine Cullen de montrer que deux morceaux d'ADN s'entrechoquaient bien plus souvent que le hasard ne l'aurait prédit. En d'autres termes, l'ADN formait une boucle qui les rapprochait.

En 1993, les expériences utilisant le test de ligature nucléaire étaient difficiles à réaliser. Heureusement, à l'époque où j'ai vu l'article de Katherine Cullen, au milieu des années 2000, il existait une référence du génome humain et le séquençage de l'ADN devenait très bon marché. Avec trois collègues de l'institut Broad, aux États-Unis, – Chad Nusbaum, Andreas Gnirke et Eric Lander – nous avons esquissé une approche pour analyser la fréquence de contact non pas d'une seule paire de fragments dans l'ADN, mais de toutes celles du génome



Les boucles s'étaient conservées pendant au moins 60 millions d'années d'évolution



en même temps. Cette approche nous permettait aussi de déterminer exactement d'où venait chaque fragment fusionné.

Nous avons décidé de fonder notre nouvelle méthode sur une variante de la procédure de Katherine Cullen développée par Job Dekker, de la faculté de médecine de l'université du Massachusetts. Au lieu de conserver les noyaux cellulaires intacts, Job Dekker les a pulvérisés et a effectué les étapes du test dans une solution très diluée. Cette variante, qu'il a nommée « capture de la conformation chromosomique »,